



УКРАЇНА

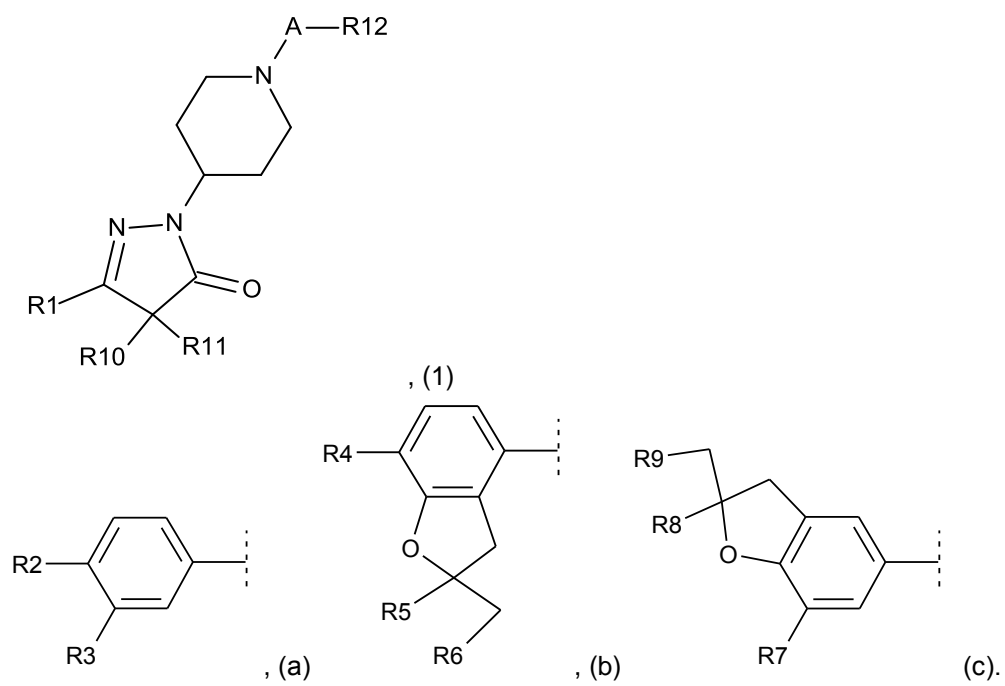
(19) **UA** (11) **105910** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2011 07341	(72) Винахідник(и):	Шлеммінгер Імре (DE), Шмідт Беате (DE), Флоккерці Дітер (DE), Тенор Германн (DE), Цітт Крістоф (DE), Хатцельманн Армін (DE), Маркс Дегенхард (DE/DE), Браун Клеменс (DE), Кюльцер Раймунд (DE), Хойзер Анке (DE), Клей Ханс-Петер (DE), Стерк Герт Ян (NL)
(22) Дата подання заявки:	12.11.2009	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ГМБХ, Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2014	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08169143.8, 61/193,333	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005075456 A, 18.08.2005 WO 2008138939 A, 20.11.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.11.2008, 19.11.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.09.2011, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2014, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2009/065031, 12.11.2009		

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛОНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ PD4**(57) Реферат:**

Сполуки формули (1), де R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c), R10 означає C₁-C₃алкіл, а R11 означає C₁-C₃алкіл, або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок, А означає C(O) або S(O)₂, і R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл, заміщений R17 і R18, нафталеніл, заміщений R19 і R20, хінолініл, заміщений R21, або індоліл, заміщений R22, є новими ефективними інгібіторами фосфодіестерази типу 4.

UA 105910 C2



Галузь даного винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук піразолону, які можна використовувати в фармацевтичній промисловості для одержання фармацевтичних композицій.

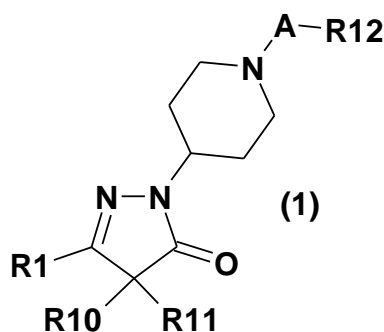
Передумови створення даного винаходу

- 5 В міжнародній патентній заявці WO98/31674 описані сполуки фталазинону як інгібітори PDE4. В міжнародних патентних заявках WO02/064584, WO02/085906, WO2004/017974, WO2004/018449, WO2004/018451, WO2004/018457, WO2005/075456 і WO2005/075457 описані сполуки фталазинону або піридазинону як інгібітори PDE4, що містять як замісник піперидиніл. В європейській патентній заявці EP0126651 описані 2,4-дигідро-5-[(заміщений)феніл]-4,4-дизаміщений-3Н-піразол-3-они і 2,4-дигідро-5-[(заміщений)феніл]-4,4-дизаміщений-3Н-піразол-3-іони, які можна використовувати як кардіотонічні і гіпотензивні агенти. В USP2903460 описані сполуки піразолону, які містять як замісник піперидиніл, як анальгетичні і жарознижуючі сполуки. В міжнародній патентній заявці WO2008138939 описані сполуки піразолону, які містять як замісник піперидиніл, як інгібітори PDE4. В міжнародній патентній заявці WO2008156102 описані сполуки, які містять ядро піразолону, приєднаного до конденсованої гетероциклічної системи, як інгібітори ФДЕ3/4.

Опис варіантів здійснення даного винаходу

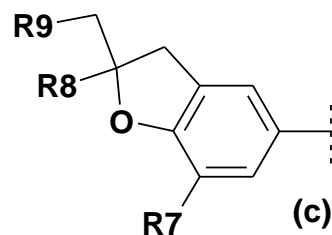
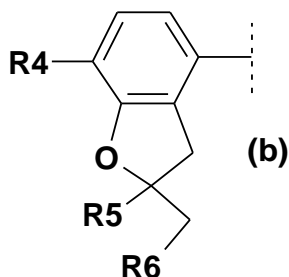
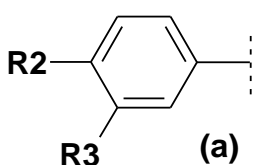
Несподівано було встановлено, що сполуки піразолону, докладно описані нижче, мають надзвичайні властивості та значні переваги.

- 20 В даному винаході пропонується сполука формули 1



де

- 25 R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

- 30 R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

- 35 R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C_1 - C_2 алкіл і

R9 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

5 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C_1 - C_3 алкіл і

R11 означає C_1 - C_3 алкіл,

10 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає C(O) або S(O)₂,

15 R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, хінолініл заміщений R21, або індоліл заміщений R22,

20 де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C_3 - C_7 циклоалкілоксигрупу, C_3 - C_7 циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкілкарбоніламіногрупу, C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу,

25 R14 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

30 R17 означає галоген, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R19 означає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

R20 означає водень, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R21 означає C_1 - C_4 алкіл,

35 R22 означає C_1 - C_4 алкіл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

Термін C_1 - C_4 алкіл означає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами зазначених груп є бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пропіл, ізопропіл, етил і метил.

40 Термін C_1 - C_3 алкіл означає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Прикладами зазначених груп є пропіл, ізопропіл, етил і метил.

Термін C_1 - C_2 алкіл означає алкільну групу з прямим ланцюгом, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю. Прикладами зазначених груп є етил і метил.

45 Термін C_1 - C_4 алкоксигрупа означає групу, яка крім атома кисню містить алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами зазначених груп є бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, втор-бутоксигрупа, трет-бутоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа, етоксигрупа і метоксигрупа.

50 Термін C_1 - C_2 алкоксигрупа означає групу, яка крім атома кисню містить алкільну групу з прямим ланцюгом, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю. Прикладами зазначених груп є етоксигрупа і метоксигрупа.

55 Термін C_1 - C_4 алкоксигрупа, повністю або частково заміщена фтором, означає, наприклад, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксигрупу, перфторетоксигрупу, 1,2,2-трифторетоксигрупу і насамперед 1,1,2,2-тетрафторетоксигрупу, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметоксигрупу і дифторметоксигрупу, причому кращою є дифторметоксигрупа. Термін "частково" в даному контексті означає, що більше половини атомів водню в C_1 - C_4 алкоксигрупі замінені на атоми фтору.

Термін C_1 - C_2 алкоксигрупа, повністю або частково заміщена фтором, означає, наприклад, перфторетоксигрупу, 1,2,2-трифторетоксигрупу, 1,1,2,2-тетрафторетоксигрупу, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметоксигрупу і дифторметоксигрупу, причому кращою є

дифторметоксигрупа. Термін "частково" в даному контексті означає, що більше половини атомів водню в C_1 - C_2 алкоксигрупі замінені на атоми фтору.

Термін C_1 - C_4 алкілкарбоніламіногрупа означає, наприклад, пропіонаміногрупу $[C_3H_7C(O)NH-]$ і ацетиламіногрупу $[CH_3C(O)NH-]$.

5 Термін C_1 - C_4 алкілкарбоніл означає карбонільну групу, до якої приєднана одна з вищезазначених C_1 - C_4 алкільних груп. Прикладом є ацетильна група $[CH_3C(O)-]$.

Термін C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупа містить крім атома кисню одну із вищезазначених C_1 - C_4 алкілкарбонільних груп. Прикладом є ацетоксигрупа $[CH_3C(O)-O-]$.

10 Термін C_1 - C_4 алкоксикарбоніл означає карбонільну групу, до якої приєднана одна з вищезазначених C_1 - C_4 алкільних груп. Прикладами є метоксикарбоніл $[CH_3O-C(O)-]$ і етоксикарбоніл $[CH_3CH_2O-C(O)-]$.

15 Термін C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупа означає C_1 - C_4 алкоксигрупу, до якої приєднана одна з вищезазначених C_1 - C_4 алкоксикарбонільних груп. Прикладами є етоксикарбонілметоксигрупа $[CH_3-CH_2-O-C(O)-CH_2-O-]$ і метоксикарбонілметоксигрупа $[CH_3O-C(O)-CH_2-O-]$.

Термін моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупа містить крім атома азоту одну або дві з вищезазначених C_1 - C_4 алкільних груп. Кращою є ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупа, насамперед диметиламіногрупа, діетиламіногрупа і діізопропіламіногрупа.

20 Термін моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл означає карбонільну групу, до якої приєднана одна з вищезазначених моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногруп. Прикладами є метиламінокарбоніл і диметиламінокарбоніл.

Термін C_3 - C_7 циклоалкоксигрупа означає циклопропілоксигрупу, циклобутилоксигрупу, цикlopентилоксигрупу, циклогексилоксигрупу або циклогептилоксигрупу.

25 Термін C_3 - C_5 циклоалкоксигрупа означає циклопропілоксигрупу, циклобутилоксигрупу або цикlopентилоксигрупу.

Термін C_3 - C_7 циклоалкілметоксигрупа означає циклопропілметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу, цикlopентилметоксигрупу, циклогексилметоксигрупу або циклогептилметоксигрупу.

30 Термін C_3 - C_5 циклоалкілметоксигрупа означає циклопропілметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу або цикlopентилметоксигрупу.

Термін галоген означає фтор, хлор, бром і йод, краще фтор, хлор і бром.

Термін 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок, означає цикlopентан і циклогексан.

35 Термін 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок, означає циклопропан, циклобутан, цикlopентан і циклогексан.

40 Прикладами фенільних радикалів, заміщених R13, R14, R15 і R16, є 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 2-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2,3,5,6-тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-метил-4-фторфеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-диметоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 3-(2,2,2-трифторетокси)феніл, 4-(дифторметокси)феніл, 2-метокси-5-хлорфеніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 5-трет-бутокси-2-метилфеніл, 5-дифторметокси-2-метилфеніл, 5-трифторметокси-2-метилфеніл, 5-циклопропілметокси-2-метилфеніл, 3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-4-трифторметилфеніл, 5-бензилокси-2-хлорфеніл, 2-хлор-5-етоксифеніл, 2-хлор-5-ізопропоксифеніл, 2-хлор-5-(метилкарбоніламіно)феніл, 2-хлор-5-(етоксикарбонілметокси)феніл, 2-метил-5-(етоксикарбонілметокси)феніл, 4-гідрокси-2-метилфеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 3-амінофеніл, 3-диметиламінофеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-[(2,6-дихлорбензил)окси]-2-метилфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, 4-(метилкарбонілокси)феніл, 3-метилкарбоніламінофеніл, 2-(гідроксикарбоніл)феніл, 3-(гідроксикарбоніл)феніл, 2-(метоксикарбоніл)феніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл і 3,5-біс-(метоксикарбоніл)феніл.

60 Прикладами піридинільних радикалів, заміщених R17 і R18, є 3-метилпіридин-2-іл, 4-(трифторметил)піридин-3-іл, 2-метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл, 2,6-диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл і 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл.

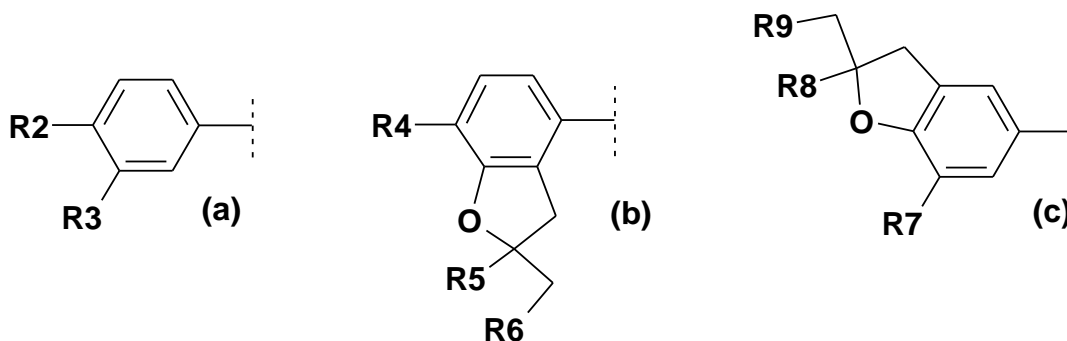
Прикладами нафталенільних радикалів, заміщених R19 і R20, є 1-бромнафталін-2-іл, 8-бромнафталін-1-іл, 1-метоксинафталін-2-іл, 2-метоксинафталін-1-іл, 2-метилнафталін-1-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 6-гідроксинафталін-1-іл, 4-диметиламінонафталін-1-іл і 4,7-диметоксинафталін-2-іл.

5 Прикладом хінолінілу, заміщеного R21, є 4-метилхінолін-2-іл.

Прикладами індолілу, заміщеного R22, є 1-метил-1H-індол-4-іл і 1-метил-1H-індол-5-іл.

Слід розуміти, що піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл або індоліл зв'язані з карбонільною або сульфонільною групою через атом вуглецю в циклі. Термін піридиніл означає, якщо не зазначено інше, піридин-2-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл. Термін хінолініл означає, якщо не зазначено інше, хінолін-2-іл, хінолін-3-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл або хінолін-8-іл. Термін ізохінолініл означає, якщо не зазначено інше, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, ізохінолін-6-іл, ізохінолін-7-іл або ізохінолін-8-іл. Термін хіноксалін означає, якщо не зазначено інше, хіноксалін-2-іл, хіноксалін-5-іл або хіноксалін-6-іл. Термін 1,6-нафтиридиніл означає, якщо не зазначено інше, 1,6-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-3-іл, 1,6-нафтиридин-4-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1,6-нафтиридин-7-іл або 1,6-нафтиридин-8-іл. Термін 1,8-нафтиридиніл означає, якщо не зазначено інше, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,8-нафтиридин-3-іл, 1,8-нафтиридин-4-іл. Термін індоліл означає, якщо не зазначено інше, індол-2-іл, індол-3-іл, індол-4-іл, індол-5-іл, індол-6-іл або індол-7-іл.

20 В кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



25 де

R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

30 R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

35 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

40 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C₁-C₃алкіл і

R11 означає C₁-C₃алкіл,

45 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

A означає C(O) або S(O)₂,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ди-C₁-C₄алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₁-C₄алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

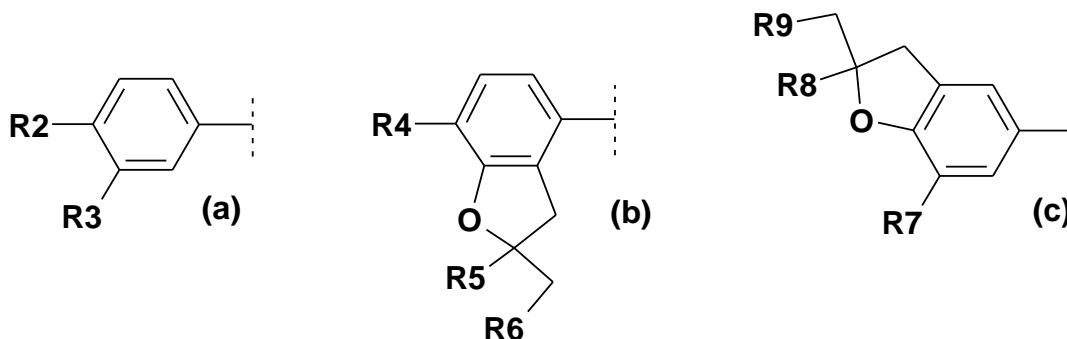
R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, аміногрупу або моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C₁-C₃алкіл і

R11 означає C₁-C₃алкіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, хінолініл заміщений R21, або індоліл заміщений R22,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-

дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкілкарбоніламіногрупу, C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу,

5 R14 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

10 R17 означає галоген, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R19 означає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

15 R20 означає водень, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R21 означає C_1 - C_4 алкіл,

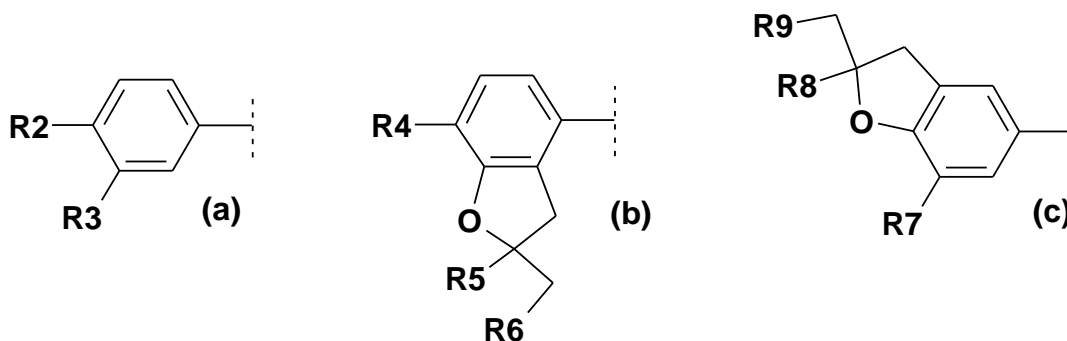
R22 означає C_1 - C_4 алкіл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули

20 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



25 де

R2 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкілметоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

30 R4 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C_1 - C_2 алкіл і

R6 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

35 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C_1 - C_2 алкіл і

R9 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

40 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C_1 - C_3 алкіл і

R11 означає C_1 - C_3 алкіл,

45 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₁-C₄алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

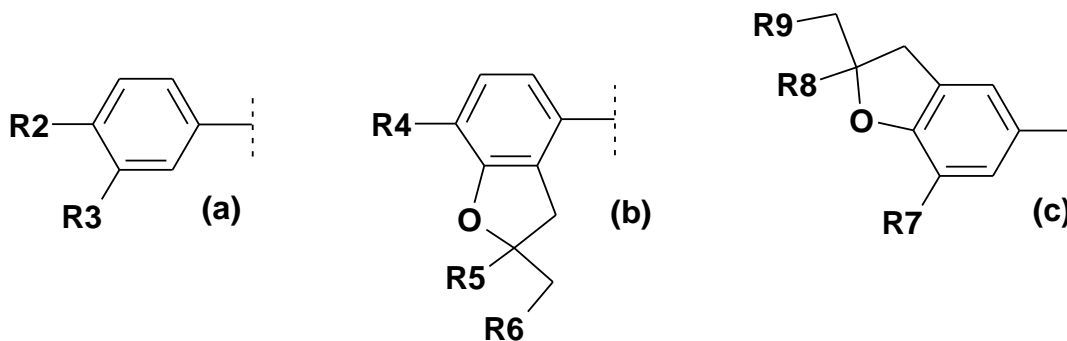
R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкоксигрупу, C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл, або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл, або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C₁-C₃алкіл і

R11 означає C₁-C₃алкіл, або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає S(O)₂,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, хінолініл заміщений R21, або індоліл заміщений R22,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-

дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкілкарбоніламіногрупу, C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу,

5 R14 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

10 R17 означає галоген, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R19 означає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

15 R20 означає водень, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

R21 означає C_1 - C_4 алкіл,

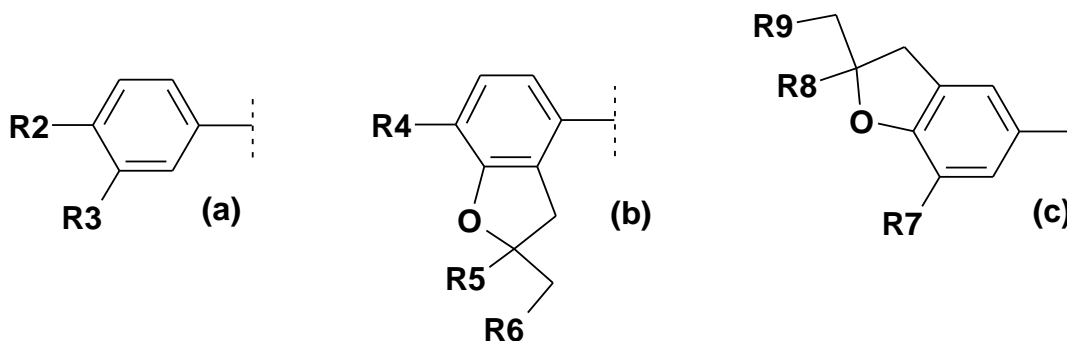
R22 означає C_1 - C_4 алкіл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1,

20 де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



25 де

R2 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкілметоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

30 R4 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R5 означає C_1 - C_2 алкіл і

R6 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

35 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R8 означає C_1 - C_2 алкіл і

R9 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

40 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C_1 - C_3 алкіл і

R11 означає C_1 - C_3 алкіл,

45 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає $S(O)_2$,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або діC₁-C₄алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₁-C₄алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

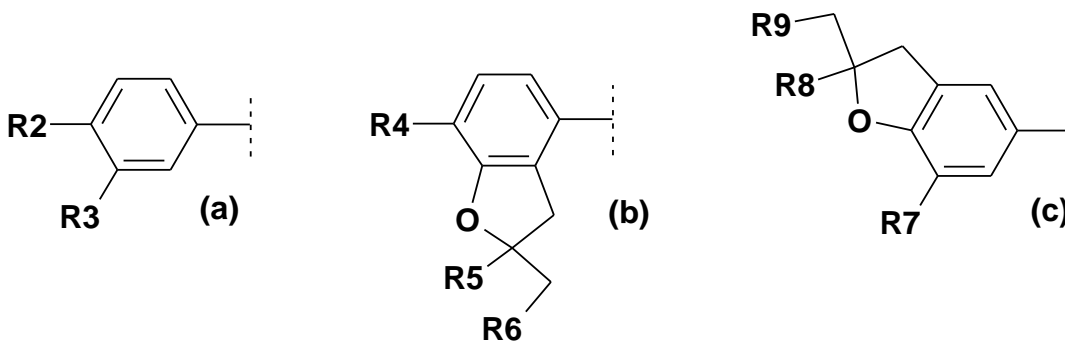
R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C₁-C₂алкіл і

R11 означає C₁-C₃алкіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, хінолініл заміщений R21, або індоліл заміщений R22,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, аміногрупу, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором або C₁-C₄алкоксикарбоніл,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

5 R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

R19 означає галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу або ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу,

R20 означає водень, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

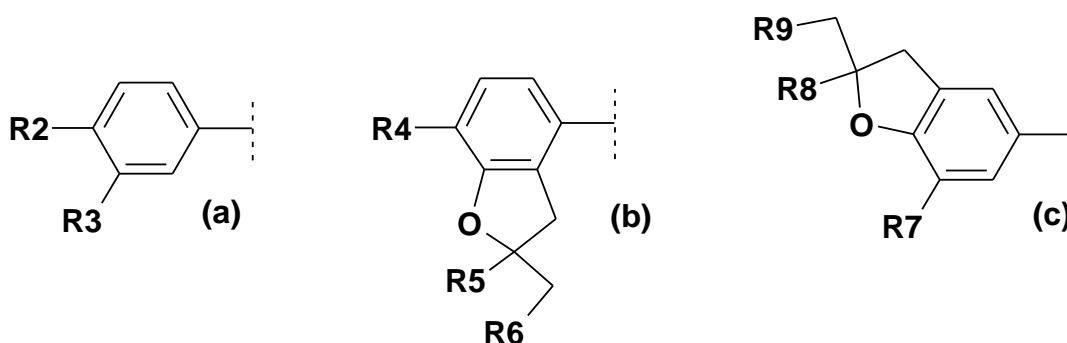
10 R21 означає C₁-C₄алкіл,

R22 означає C₁-C₄алкіл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

15 R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

20 R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

25 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

30 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C₁-C₂алкіл і

R11 означає C₁-C₂алкіл,

35 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

40 де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

45 R14 означає водень, галоген, аміногрупу, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, або C₁-C₄алкоксикарбоніл,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

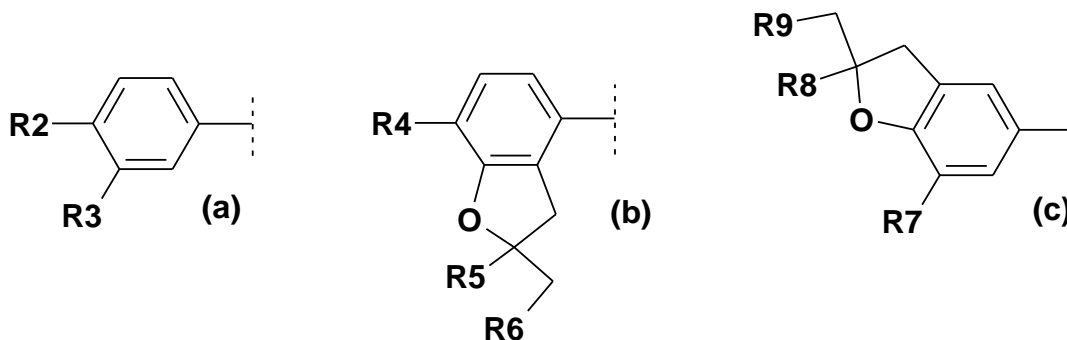
R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу, або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C₁-C₂алкіл і

R11 означає C₁-C₃алкіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає S(O)₂,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, хінолініл заміщений R21, або індоліл заміщений R22,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, аміногрупу, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, або C₁-C₄алкоксикарбоніл,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

R19 означає галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу або ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу,

R20 означає водень, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

R21 означає C₁-C₄алкіл,

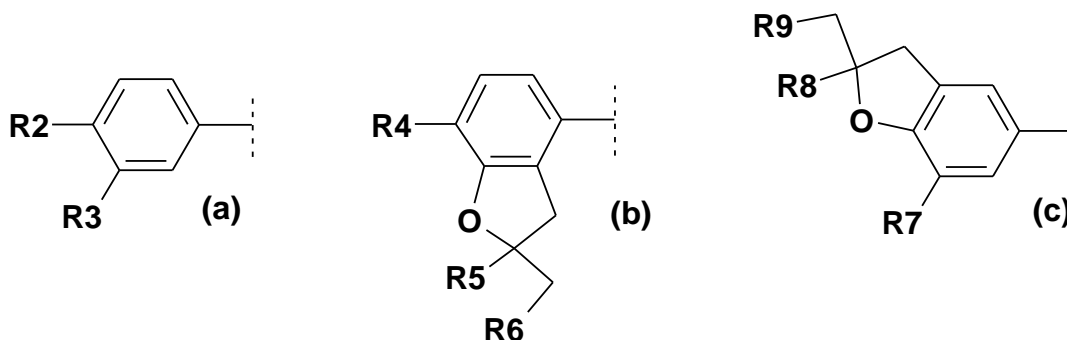
R22 означає C₁-C₄алкіл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)

5



де

R2 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

10 R3 означає C₁-C₂алкоксигрупу або C₃-C₅циклоалкілметоксигрупу,

R4 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R5 означає C₁-C₂алкіл і

R6 означає водень або C₁-C₂алкіл,

15 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає C₁-C₂алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₂алкіл і

R9 означає водень або C₁-C₂алкіл,

20 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

R10 означає C₁-C₂алкіл і

R11 означає C₁-C₂алкіл,

25 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спіро-зв'язок,

A означає S(O)₂,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

30 де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, C₃-C₇циклоалкілоксигрупу, C₃-C₇циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C₁-C₄)алкіламіногрупу, амінокарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл або C₁-C₄алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкоксигрупу,

35 R14 означає водень, галоген, аміногрупу, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, або C₁-C₄алкоксикарбоніл,

R15 означає водень, галоген або C₁-C₄алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₄алкіл,

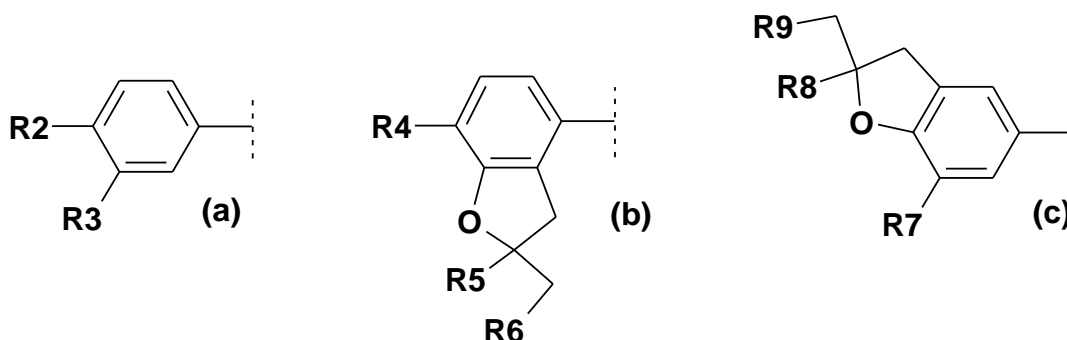
40 R17 означає галоген, C₁-C₄алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄алкоксигрупу,

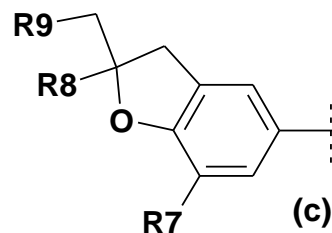
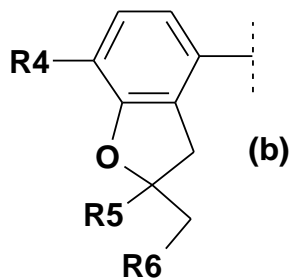
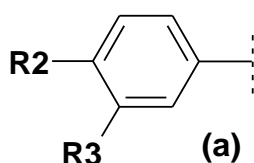
або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

45 R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де
 R2 означає метоксигрупу, етоксигрупу або диформетоксигрупу,
 R3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,
 R4 означає метоксигрупу,
 R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють
 цикlopентан, приєднаний через спірзв'язок,
 R7 означає метоксигрупу,
 R8 означає метил,
 R9 означає водень,
 R10 означає метил або етил,
 R11 означає метил, етил або пропіл,
 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентан,
 приєднаний через спірзв'язок,
 А означає C(O),
 R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-
 нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл
 заміщений R17 і R18, нафталеніл заміщений R19 і R20, або хінолініл заміщений R21,
 де R13 означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-
 C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,
 цикlopентилоксигрупу, циклопропілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу,
 аміногрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, амінокарбонілметоксигрупу, C₁-C₂алкілкарбоніламіногрупу,
 C₁-C₂алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₂алкоксикарбоніл або C₁-C₂алкоксикарбонілметоксигрупу,
 R14 означає водень, фтор, хлор, аміногрупу, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-
 C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,
 R15 означає водень, хлор або C₁-C₂алкіл,
 R16 означає водень або C₁-C₂алкіл,
 R17 означає фтор, хлор, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-
 C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,
 R18 означає водень, фтор, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу,
 R19 означає бром, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу,
 R20 означає водень, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу,
 R21 означає C₁-C₂алкіл,
 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.
 В другому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1,
 де
 R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл заміщений R17 і R18,

де R13 означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором, циклопентилоксигрупу, циклопропілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, амінокарбонілметоксигрупу, C₁-C₂алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₂алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₂алкоксикарбоніл або C₁-C₂алкоксикарбонілметоксигрупу,

R14 означає водень, фтор, хлор, аміногрупу, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або частково заміщену фтором,

R15 означає водень, хлор або C₁-C₂алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₂алкіл,

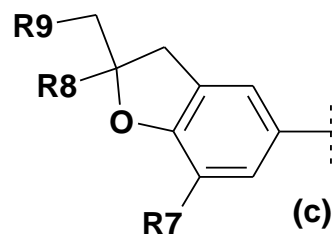
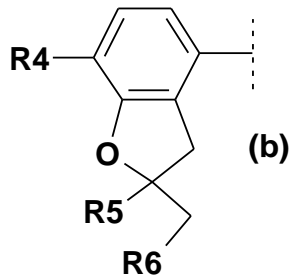
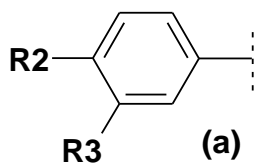
R17 означає фтор, хлор, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, фтор, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу,

або сіль зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу, етоксигрупу або диформетоксигрупу,

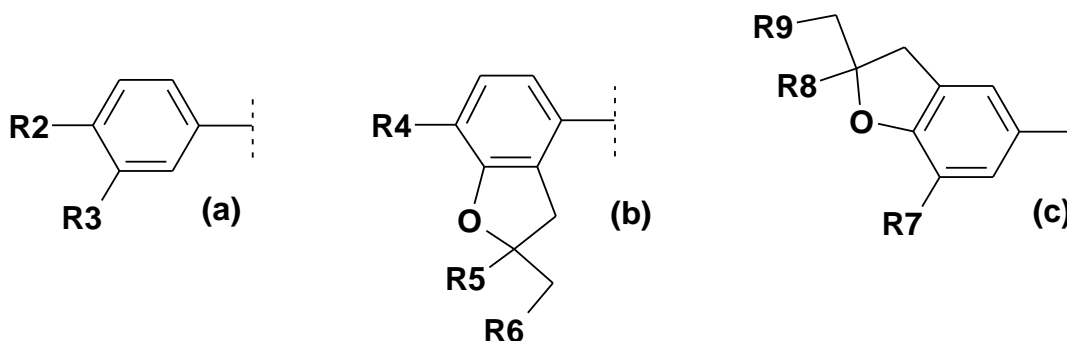
R3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,
 R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють
 5 циклопентан, приєднаний через спіро-зв'язок,
 R7 означає метоксигрупу,
 R8 означає метил,
 R9 означає водень,
 R10 означає метил або етил,
 10 R11 означає метил, етил або пропіл,
 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан,
 приєднаний через спіро-зв'язок,
 А означає C(O),
 R12 означає феніл, 3-диметиламінофеніл, 2-етилфеніл, 3-метилфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2-

15 хлор-5-етоксифеніл, 2-хлор-5-ізопропоксифеніл, 3-(ацетилокси)феніл, 3-
 метилкарбоніламінофеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-
 метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 3-
 (2,2,2-трифторетокси)феніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-(циклопропілметокси)-4-
 20 (дифторметокси)феніл, 5-циклопропілметокси-2-метилфеніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 5-
 ізопропокси-2-хлорфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 2-
 гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-
 (метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 5-трет-бутоксифеніл, 5-
 дифторметокси-2-метилфеніл, 5-трифторметокси-2-метилфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 2-
 25 хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 4-аміно-3-
 трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-
 хлорфеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-(2,6-дихлорбензил)окси-2-метилфеніл, 2-
 метоксикарбонілфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, нафталін-1-
 іл, нафталін-2-іл, 1-бромнафталін-1-іл, 8-бромнафталін-1-іл, 2-метилнафталін-1-іл, 6-
 гідроксинафталін-1-іл, 1-метоксинафталін-2-іл, 2-метоксинафталін-1-іл, 3-метоксинафталін-2-іл,
 30 4,7-диметоксинафталін-2-іл, 4-(диметиламіно)нафталін-1-іл, 4-(трифторметил)піридин-3-іл, 2-
 метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 2,6-
 диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл, хінолін-2-
 іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл, 4-метилхінолін-2-іл, ізохінолін-
 1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-
 35 індол-4-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл,
 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1,
 де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

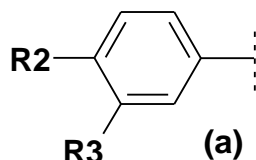
R2 означає метоксигрупу,
 45 R3 означає метоксигрупу,
 R4 означає метоксигрупу,
 R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 R7 означає метоксигрупу,
 50 R8 означає метил,

R9 означає водень,
 R10 означає метил,
 R11 означає метил,
 А означає C(O),

5 R12 означає 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 3-(2,2,2-трифторетокси)феніл, 3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-(метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, нафталін-1-іл, 4-(трифторметил)піридин-3-іл, 2-метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 2,6-диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл, хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл, або сіль зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a)



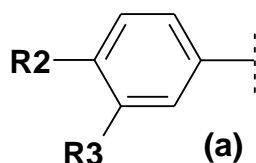
25 де
 R2 означає метоксигрупу, етоксигрупу або дифторметоксигрупу,
 R3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,
 R10 означає метил або етил,
 R11 означає метил, етил або пропіл,
 30 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірзв'язок,
 А означає C(O),

R12 означає феніл, 3-диметиламінофеніл, 2-етилфеніл, 3-метилфеніл, 2-хлор-5-етоксифеніл, 2-хлор-5-ізопропоксифеніл, 3-(ацетилокси)феніл, 3-метилкарбоніламінофеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 3-(2,2,2-трифторетокси)феніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл, 5-циклопропілметокси-2-метилфеніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 5-ізопропокси-2-хлорфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-(метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 5-трет-бутокси-2-метилфеніл, 5-дифторметокси-2-метилфеніл, 5-трифторметокси-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-хлорфеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-(2,6-дихлорбензил)окси-2-метилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, нафталін-1-іл, нафталін-2-іл, 1-бромнафталін-1-іл, 8-бромнафталін-1-іл, 2-метилнафталін-1-іл, 6-гідроксинафталін-1-іл, 1-метоксинафталін-2-іл, 2-метоксинафталін-1-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 4,7-диметоксинафталін-2-іл або 4-(диметиламіно)нафталін-1-іл,

50 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a)



де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R10 означає метил,

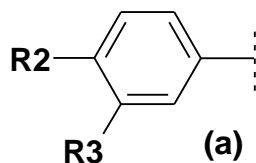
R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 3-(2,2,2-трифторетокси)феніл, 3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-(метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл або нафталін-1-іл, або сіль зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a)



де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R10 означає метил,

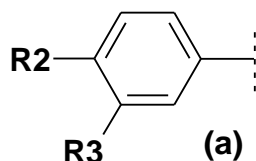
R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає 4-(трифторметил)піридин-3-іл, 2-метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 2,6-диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл або 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл, або сіль зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a)



де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

A означає C(O),

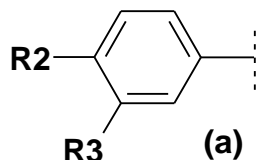
R12 означає хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл, 4-метилхінолін-2-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-

нафтиридин-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-4-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл,

або сіль зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

5 R1 означає похідну фенілу формули (a)



де

10 R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R10 означає метил,

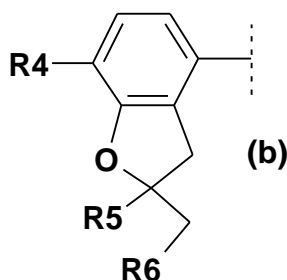
R11 означає метил,

A означає C(O),

15 R12 означає хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-4-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл, або сіль зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

20 R1 означає похідну фенілу формули (b)



де

25 R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють цикlopентан, приєднаний через спіро-зв'язок,

30 R10 означає метил,

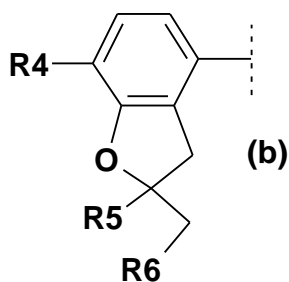
R11 означає метил,

A означає C(O),

35 R12 означає 2-гідроксифеніл, 2-фторфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2-метоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-дифторметокси-2-метилфеніл, 5-трифторметокси-2-метилфеніл або 2-(метилкарбонілокси)феніл, або сіль зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (b)



де

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень

R10 означає метил,

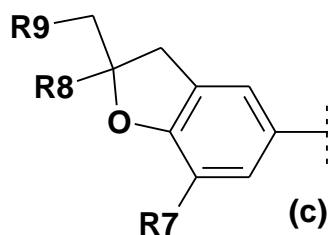
R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає 2-гідроксифеніл, 2-метоксифеніл або 2-(метилкарбонілокси)феніл, або сіль зазначеної сполуки.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (c)



де

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень

R10 означає метил,

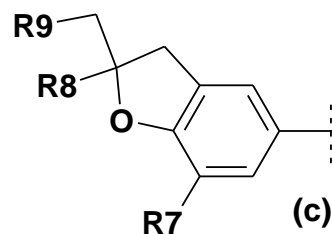
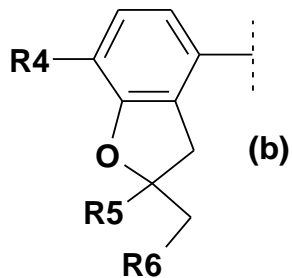
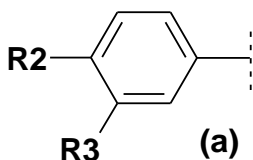
R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає 5-(бензилокси)-2-метилфеніл або 5-гідрокси-2-метилфеніл, або сіль зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)

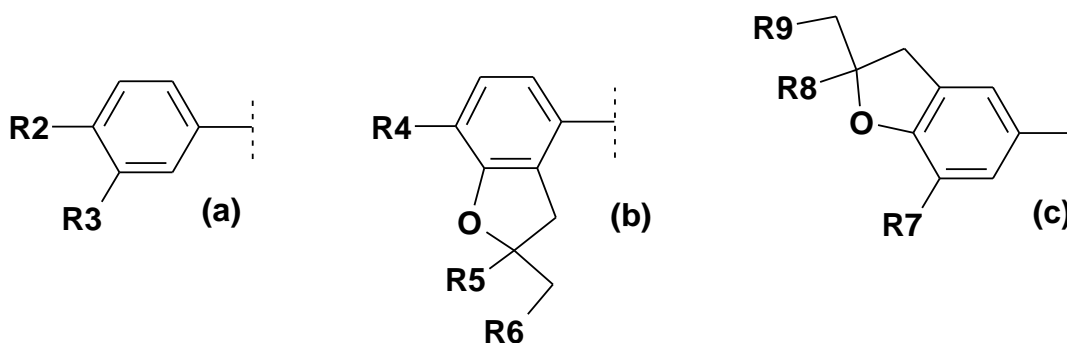


де

R2 означає метоксигрупу або дифторметоксигрупу,

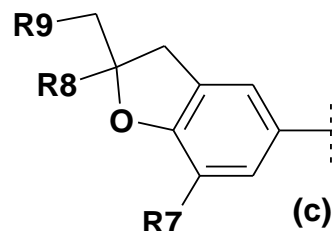
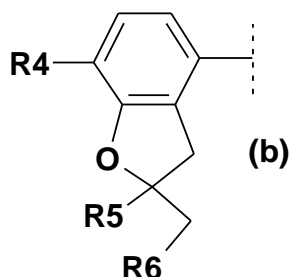
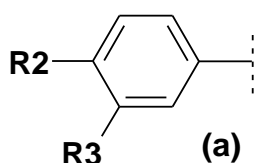
R3 означає метоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,
 R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють
 5 циклопентан, приєднаний через спіро-зв'язок,
 R7 означає метоксигрупу,
 R8 означає метил,
 R9 означає водень,
 R10 означає метил або етил,
 10 R11 означає метил, етил або пропіл,
 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан,
 приєднаний через спіро-зв'язок,
 A означає $S(O)_2$,
 R12 означає феніл, нафталеніл, хінолініл, індоліл, феніл заміщений R13, R14, R15 і R16,
 15 або індоліл заміщений R22,
 де R13 означає фтор, хлор, бром, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил,
 C_1 - C_2 алкоксикарбоніл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково
 заміщену фтором,
 R14 означає водень, хлор, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксикарбоніл,
 20 R15 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,
 R16 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,
 R22 означає C_1 - C_2 алкіл,
 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.
 В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де
 25 R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де
 30 R2 означає метоксигрупу,
 R3 означає метоксигрупу,
 R4 означає метоксигрупу,
 R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 35 R7 означає метоксигрупу,
 R8 означає метил,
 R9 означає водень,
 R10 означає метил,
 R11 означає метил,
 40 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан,
 приєднаний через спіро-зв'язок,
 A означає $S(O)_2$,
 R12 означає феніл, нафталеніл, хінолініл або феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16,
 де R13 означає фтор, хлор, бром, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил,
 45 C_1 - C_2 алкоксикарбоніл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або частково
 заміщену фтором,
 R14 означає водень, хлор, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксикарбоніл,
 R15 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,
 R16 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,
 50 або сіль зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



5

де

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спіро-зв'язок,

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил і

R11 означає метил, етил або пропіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спіро-зв'язок,

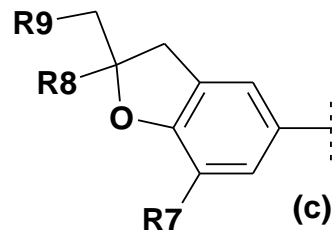
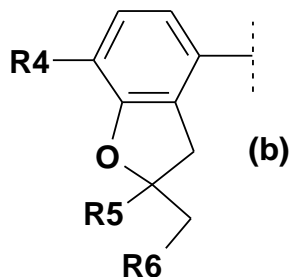
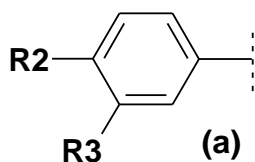
A означає S(O)₂,

R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 2-хлор-4-трифторметилфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2,3,5,6-тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-диметоксифеніл, 5-хлор-2-метоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-біс-(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл, нафталін-2-іл, 1-метил-1H-індол-4-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл або хінолін-8-іл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру зазначеної сполуки.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



35

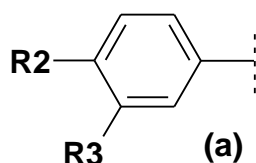
де

R2 означає метоксигрупу,

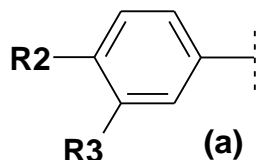
R3 означає метоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

- R5 означає метил,
 R6 означає водень,
 R7 означає метоксигрупу,
 R8 означає метил,
 5 R9 означає водень,
 R10 означає метил,
 R11 означає метил,
 A означає $S(O)_2$,
 R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл,
 10 2,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2,3,5,6-
 тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 4-метоксифеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-
 диметоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-біс(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл,
 нафталін-2-іл або хінолін-8-іл,
 або сіль зазначеної сполуки.
 15 В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де
 R1 означає похідну фенілу формули (a)



- 20 де
 R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
 R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
 R10 означає метил і
 R11 означає метил, етил або пропіл,
 25 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан,
 приєднаний через спіро-зв'язок,
 A означає $S(O)_2$,
 R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл,
 2,5-дихлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3-хлор-
 30 4-фторфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 2-хлор-4-трифторметилфеніл, 2-метилфеніл, 3-
 метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл,
 2,3,5,6-тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-
 диметоксифеніл, 5-хлор-2-метоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-
 біс(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл або нафталін-2-іл,
 35 або стереоізомер зазначеної сполуки.
 В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де
 R1 означає похідну фенілу формули (a)

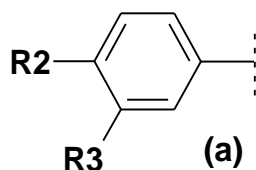


- 40 де
 R2 означає метоксигрупу,
 R3 означає метоксигрупу,
 R10 означає метил,
 45 R11 означає метил,
 A означає $S(O)_2$ і
 R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл,
 2,5-дихлорфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2,3,5,6-
 тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 4-метоксифеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-

диметоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-біс(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл або нафталін-2-іл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (a)

5



де

R2 означає метоксигрупу,

10

R3 означає метоксигрупу,

R7 означає метил,

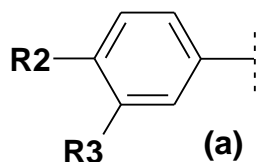
R8 означає метил,

A означає $S(O)_2$ і

R12 означає 1-метил-1H-індол-4-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл або хінолін-8-іл, або сіль зазначеної сполуки.

15

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (a)



20

де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R7 означає метил,

25

R8 означає метил,

A означає $S(O)_2$ і

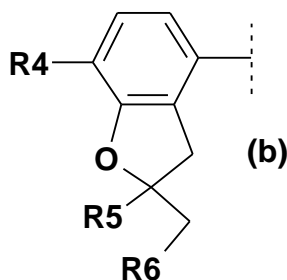
R12 означає хінолін-8-іл,

або сіль зазначеної сполуки.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

30

R1 означає похідну фенілу формули (b)



де

35

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спіро-зв'язок,

40

R10 означає метил,

R11 означає метил,

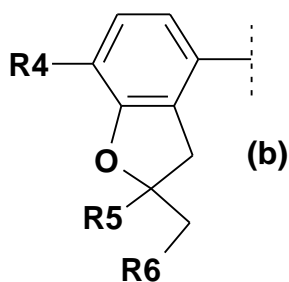
А означає $S(O)_2$ і

R12 означає 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 3-метилфеніл або нафталін-2-іл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (b)

5



де

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

А означає $S(O)_2$ і

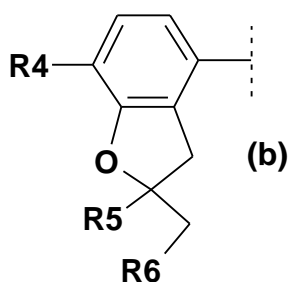
R12 означає 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл або нафталін-2-іл.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (b)

10

15



20

де

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

А означає $S(O)_2$ і

R12 означає 1-метил-1H-індол-4-іл або хінолін-8-іл,

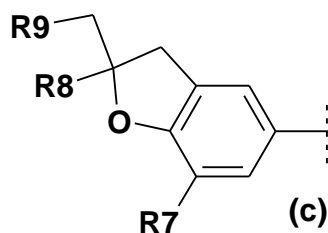
або її сіль.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (c)

25

30



35

де

R7 означає метоксигрупу,
R8 означає метил,
R9 означає водень,
R10 означає метил,
R11 означає метил,
A означає $S(O)_2$ і
R12 означає 3-метилфеніл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (a) і R2, R3, R10, R11, A і R12 мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (a) і R2 означає метоксигрупу, R3 означає метоксигрупу, а R10, R11, A і R12 мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сілє, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R10 означає метил, R11 означає метил, а R2, R3, A і R12 мають значення, визначені вище.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R2 означає метоксигрупу, R3 означає метоксигрупу, R10 означає метил, R11 означає метил, а A і R12 мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 2-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл або нафталін-1-іл, а R2, R3, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 2-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл або нафталін-1-іл, А означає групу формули C(O), а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-фторфеніл, 2-трифторметилфеніл або 2-(метоксикарбоніл)феніл, а R2, R3, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (a), R12 означає 2-гідроксифеніл або 3-метоксифеніл, А означає групу формули C(O), а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її стереоізомер, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-фторфеніл, 2-трифторметилфеніл або 2-(метоксикарбоніл)феніл, А означає сполуку формули S(O)₂, а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 3-метилфеніл, 3-етоксифеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл або 2-циклопентилоксифеніл, а R2, R3, R10, R11 і А мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 3-етоксифеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл або 2-циклопентилоксифеніл, А означає групу формули C(O), а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її стереоізомер, де R1 означає похідну фенілу формули (a), R12 означає 3-метилфеніл, А означає групу формули S(O)₂, а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її стереоізомер, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2-бромфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2-хлорфеніл або 2,3-дифторфеніл, а R2, R3, R10, R11 і А мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її стереоізомер, де R1 означає похідну фенілу формули (a), R12 означає 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл або 2,3-дифторфеніл, А означає групу формули C(O), а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її стереоізомер, де R1 означає похідну фенілу формули (а), R12 означає 2,3-дихлорфеніл, А означає групу формули S(O)₂, а R2, R3, R10 і R11 мають значення, визначені вище.

R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $S(O)_2$ і R12 означає 1-метил-1H-індол-4-іл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (b), R12 означає 2-метилкарбонілоксибеніл, 2-гідроксифеніл або 3-метилфеніл, а R4, R5, R6, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (b), R4 означає метоксигрупу, R5 означає метил, R6 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $C(O)$ і R12 означає 2-метилкарбонілоксибеніл або 2-гідроксифеніл.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (b), R4 означає метоксигрупу, R5 означає метил, R6 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $S(O)_2$ і R12 означає 3-метилфеніл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (b), R12 означає хінолін-8-іл, а R4, R5, R6, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (b), R4 означає метоксигрупу, R5 означає метил, R6 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $S(O)_2$ і R12 означає хінолін-8-іл.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R12 означає 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 2-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл або нафталін-1-іл, а R7, R8, R9, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R7 означає метоксигрупу, R8 означає метил, R9 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $C(O)$ і R12 означає 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 2-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл або нафталін-1-іл.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R12 означає 2-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-фторфеніл, 2-трифторметилфеніл або 2-(метоксикарбоніл)феніл, а R7, R8, R9, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R7 означає метоксигрупу, R8 означає метил, R9 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $C(O)$ і R12 означає 2-гідроксифеніл або 3-метоксифеніл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R7 означає метоксигрупу, R8 означає метил, R9 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $S(O)_2$ і R12 означає 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-фторфеніл, 2-трифторметилфеніл або 2-(метоксикарбоніл)феніл.

В ще одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомеру, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R12 означає 3-метилфеніл, 3-етоксифеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл або 2-циклопентилоксибеніл, а R7, R8, R9, R10, R11 і A мають значення, визначені вище.

В одному кращому варіанті пропонується сполука формули 1 або її сіль, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R7 означає метоксигрупу, R8 означає метил, R9 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $C(O)$ і R12 означає 3-етоксифеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл або 2-циклопентилоксибеніл.

В другому кращому варіанті пропонується сполука формули 1, де R1 означає похідну фенілу формули (c), R7 означає метоксигрупу, R8 означає метил, R9 означає водень, R10 означає метил, R11 означає метил, A означає групу формули $S(O)_2$ і R12 означає 3-метилфеніл.

Слід розуміти, що даний винахід включає всі комбінації замісників, згаданих вище. Насамперед, даний винахід включає всі комбінації кращих груп, описаних в даному контексті.

Солі сполук формули 1 або солі стереоізомерів сполук формули 1 включають всі неорганічні і органічні кислотні-адитивні солі і солі основ, насамперед всі фармацевтично прийнятні неорганічні і органічні кислотні-адитивні солі і солі основ, насамперед всі фармацевтично прийнятні неорганічні і органічні кислотні-адитивні солі і солі основ, звичайно застосовувані в фармацевтиці.

Приклади кислотно-адитивних солей включають, але не обмежуючись тільки ними, гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, нітрати, сульфати, ацетати, трифторацетати, цитрати, D-глюконати, бензоати, 2-(4-гідроксибензоїл)бензоати, бутирати, сульфосаліцилати, малеати, лаурати, малати, лактати, фумарати, сукцинати, оксалати, тартрати, стеарати, бензолсульфонати (безилати), толуолсульфонати (тозилати), метансульфонати (мезилати), лаурилсульфонати, 3-гідрокси-2-нафтоати, лактобіонати, галактарати, піроглутамати, ембонати і аскорбати.

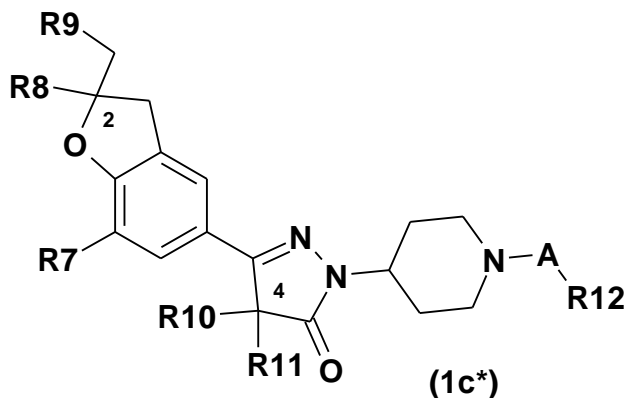
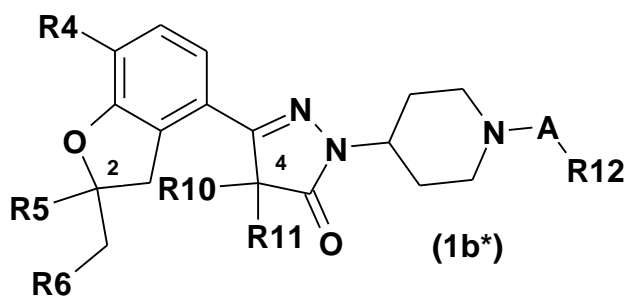
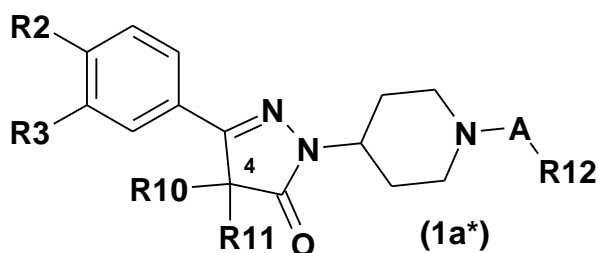
Солі основ включають, але не обмежуючись тільки ними, солі літію, натрію, калію, кальцію, алюмінію, магнію, титану, амонію, меглуміну і гуанідину.

Солі включають водонерозчинні і, насамперед, водорозчинні солі.

Сполуки, солі, стереоізомери або солі стереоізомерів за даним винаходом, наприклад, якщо вони одержані в кристалічній формі, можуть містити різні кількості розчинників. Отже, до обсягу даного винаходу включені всі сольвати сполук, солей, стереоізомерів або солей стереоізомерів за даним винаходом. Кращими прикладом зазначених сольватів є гідрати.

Сполуки формули 1 і їх солі включають стереоізомери. У випадку, якщо R10 і R11 представляють різні групи, і/або R5 і -CH₂R6, відповідно R8 і -CH₂R9 представляють різні групи, сполуки формули 1 або їх солі містять один або два стереогенних центра. Кожний із зазначених стереогенних центрів може знаходитися в абсолютній конфігурації R або абсолютній конфігурації S (відповідно до класифікації Кана, Інгольда і Прелога).

Відповідно, стереоізомери (4R) і (4S) у випадку сполуки формули 1a*, стереоізомери (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) і (2S, 4S) у випадку сполуки формули 1b*, стереоізомери (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) і (2S, 4S) у випадку сполуки формули 1c*,



включені до обсягу даного винаходу (числа позначають атоми, зазначені в формулі 1a*, 1b* і 1c*).

Даний винахід додатково включає всі суміші стереоізомерів, згаданих вище, незалежно від їх співвідношення, включаючи рацемати.

Деякі із сполук формули 1, їх солей, стереоізомерів і їх солей можуть існувати в кристалічних формах (поліморфні форми), які також включені до обсягу даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можна одержати, як описано нижче.

Як показано на схемі 1, сполуки формули 1, де R1, R10, R11, A і R12 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії відповідної сполуки формули 4 зі сполукою формули 2, де X означає галоген, краще хлор, а A і R12 мають значення, визначені вище, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран, ацетонітрил, N, N-диметилформамід або 1-метилпіролідін-2-он, краще за присутності основи, такої як, наприклад, карбонат калію, карбонат натрію, діізопропілетиламін або триетиламін, краще при КТ.

В другому варіанті сполуки формули 1, де R1, R10, R11, A і R12 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії відповідної сполуки формули 4 зі сполукою формули 3, де R12 має значення, визначені вище, з використанням стандартних способів конденсації амідної групи, таких як, наприклад, застосування систем конденсуючих реагентів, ангідридів або активованих ефірів, як описано в літературі, наприклад, в книзі Chan Weng C. і White Peter D., Fmoc Solid Phase Synthesis: A Practical Approach, Oxford University Press (2000).

Сполуки формули 4, де R1, R10 і R11 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії відповідної сполуки формули 5 з похідною піперидину, що активована в положенні 4 і містить захисну групу в положенні 1, такою як, наприклад, трет-бутиловий ефір 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти або трет-бутиловий ефір 4-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, N, N-диметилформамід, 1-метилпіролідін-2-он або діоксан, за присутності сильної основи, такої як, наприклад, етоксид натрію, трет-бутоксид калію, гідрид натрію, і краще при підвищеній температурі, наприклад, від 80 °C до 150 °C.

В другому варіанті сполуки формули 4, де R1, R10 і R11 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії відповідної сполуки формули 6 з дигідрохлоридом піперидин-4-ілгідазину в суміші розчинників метанол/вода, краще при підвищеній температурі, насамперед при температурі кипіння суміші розчинників.

Сполуки формули 5, де R1, R10 і R11 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії відповідно заміщеного ефіру α,α -дизаміщеної- β -оксобензолпропіонової кислоти формули 6 з гідазингідратом в придатному розчиннику, такому як, наприклад, спирт, такий як етанол або метанол, краще при підвищеній температурі, насамперед при температурі кипіння розчинника. Заміщений ефір α,α -дизаміщеної- β -оксобензолпропіонової кислоти може означати C₁-C₄алкіловий ефір, насамперед, краще (як показано на схемі 1) метиловий ефір.

Сполуки формули 6, де R1, R10 і R11 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії активованої похідної бензойної кислоти формули 8, де R1 має значення, визначені вище, з ефіром формули 7, де R10 і R11 мають значення, визначені вище, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, толуол, N, N-диметилформамід або 1-метилпіролідін-2-он, за присутності сильної основи, такої як, наприклад, діізопропіламін, бутиллітій або гідрид натрію, при низьких температурах, краще нижче -40 °C.

В другому варіанті сполуки формули 6, де R1, R10 і R11 мають значення, визначені вище, можна одержати при взаємодії похідної арилгалогеніду формули 10, де R1 має значення, визначені вище, з діефіром формули 9, де R10 і R11 мають значення, визначені вище, за присутності метал-вмісної сполуки. Краще похідну арилброміду формули 10, де R1 має значення, визначені вище, перетворюють на відповідний реагент Грин'яра стандартними способами. Одержаний реагент Грин'яра потім взаємодіє з діефіром формули 9, де R10 і R11 мають значення, визначені вище, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиловий ефір або толуол, при низьких температурах, краще нижче -40 °C.

Придатні ефіри формули 7 означають, наприклад, метиловий ефір 2-метилпропанової кислоти, метиловий ефір 2-метилбутанової кислоти, метиловий ефір 2-етилбутанової кислоти, метиловий ефір 2-метилпентанової кислоти і метиловий ефір циклопентанкарбонової кислоти.

Ефіри формули 7 є комерційними препаратами або їх можна одержувати за відомими методиками.

Придатні дієфіри формули 9 означають, наприклад, диметилловий ефір диметилмалонової кислоти, диметилловий ефір етил(метил)малонової кислоти, диметилловий ефір диметилмалонової кислоти, диметилловий ефір метил(пропіл)малонової кислоти і диметилловий ефір циклопентан-1,1-дикарбонової кислоти.

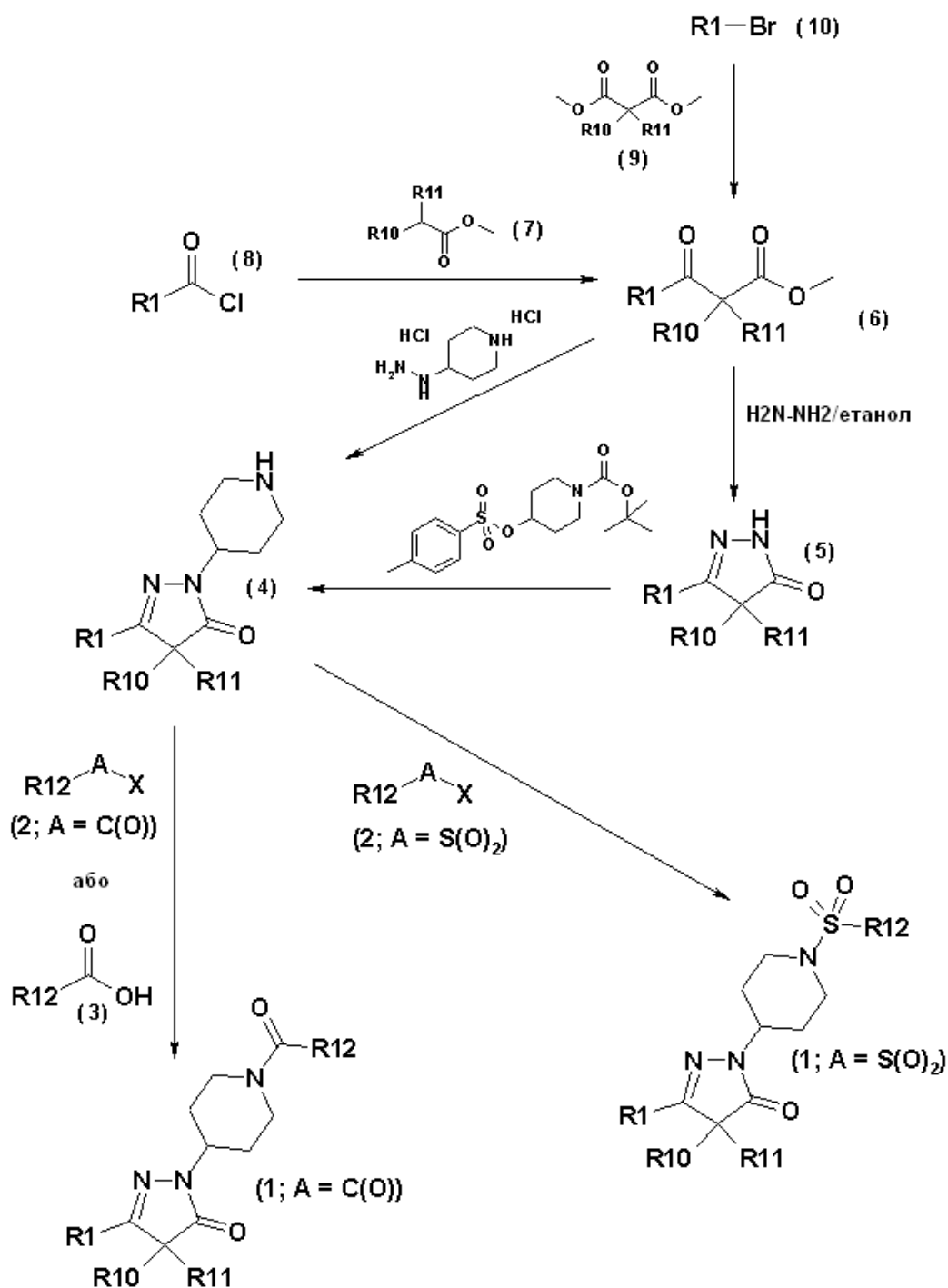
Дієфіри формули 9 є комерційними препаратами або їх можна одержувати за відомими методиками.

Активовані похідні бензойної кислоти формули 8 можна одержувати, наприклад, за методиками, описаними в міжнародних патентних заявках WO92/12961, WO94/02465, WO95/01338 і WO96/03399.

Сполуки формули 10 є комерційними препаратами або їх можна одержувати за відомими методиками.

Альтернативний спосіб одержання сполук формули 5 описаний в EP0126651.

Схема реакції 1



Сполуки формули 1 можна перетворюють на додаткові сполуки формули 1 за відомими методиками. Наприклад:

сполуку формули 1, де R12 містить залишок ефіру карбонової кислоти (наприклад, де R12 означає 3-метоксикарбонілфеніл), можна одержати із сполуки формули 1, де R12 містить залишок карбонової кислоти (наприклад, де R12 означає 3-гідроксикарбонілфеніл), за реакцією етерифікації,

сполуку формули 1, де R12 містить залишок гідроксилу (наприклад, де R12 означає 2-гідроксифеніл), можна одержати із сполуки формули 1, де R12 містить захищену гідроксигрупу (наприклад, де R12 означає 2-ацетилоксифеніл, 2-бензилоксифеніл або 2-метоксиметоксифеніл), за відповідною реакцією видалення захисних груп,

сполуку формули 1, де R12 містить алкоксигрупу (наприклад, де R12 означає 2-циклопентилоксифеніл), можна одержати із сполуки формули 1, де R12 містить гідроксигрупу (наприклад, де R12 означає 2-гідроксифеніл), за реакцією алкілювання з використанням, наприклад, алкілгалогеніду і основи,

сполуку формули 1, де R12 містить аміногрупу (наприклад, де R12 означає 3-амінофеніл), можна одержати із сполуки формули 1, де R12 містить нітрогрупу (наприклад, де R12 означає 2-нітрофеніл), за реакцією відновлення з використанням, наприклад, каталізатора на основі паладію в атмосфері водню,

сполуку формули 1, де R12 містить залишок амідну карбонової кислоти (наприклад, де R12 означає 3-ацетиламінофеніл), можна одержати із сполуки формули 1, де R12 містить аміногрупу (наприклад, де R12 означає 3-амінофеніл), за реакцією конденсації амідної групи з використанням, наприклад, хлорангідриду і основи.

Додаткові сполуки формули 1 можна одержати при використанні тимчасової захисної групи з метою введення конкретного замісника в кінці послідовності реакцій. Зазначений спосіб можна переважно використовувати, наприклад, для введення різних алкоксигруп в положення замісника R3. В прикладах 23 і 40 використовували зазначений спосіб, де як тимчасову захисну групу для гідроксигрупи в положенні R3 використовували бензильну групу.

Як відомо спеціалістам в даній галузі техніки, якщо у вихідній або проміжній сполуці присутні декілька реакційних центрів, необхідно тимчасово блокувати один або більше реакційних центрів захисними групами, щоби провести реакцію за участі необхідного реакційного центра. Докладний опис використання множини стандартних захисних груп можна знайти, наприклад, в книзі T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3-є вид. (1999), або в книзі P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, (2000).

Сполуки за даним винаходом виділяють і очищають відомими способами, наприклад, відгонкою розчинника в вакуумі і перекристалізацією залишку, одержаного із придатного розчинника, або очищають відомими методами, такими як колонкова хроматографія на придатному сорбенті.

Солі сполук формули 1 і їх стереоізомерів можна одержати при розчиненні сполуки у вільній формі в придатному розчиннику (наприклад, в кетоні, такому як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, простому ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, хлорованому вуглеводні, такому як хлористий метилен або хлороформ, низькомолекулярному аліфатичному спирті, такому як метанол, етанол або ізопропанол, низькомолекулярному аліфатичному складному ефірі, такому як етилацетат або ізопропілацетат, або воді), який містить необхідну кислоту або основу, або до якого додані необхідна кислота або основа. Для одержання солі можна використовувати кислоту або основу, в еквімолярному співвідношенні або в другому співвідношенні у залежності від необхідного типу кислоти або основи (моно- або поліосновні кислота або основа), і у залежності від типу необхідної солі. Солі одержують фільтруванням, повторним осадженням, осадженням з використанням осаджувача для даної солі або упарюванням розчинника. Одержані солі можна перетворити на сполуки у вільній формі, які, в свою чергу, можна перетворити на солі. Таким чином, фармацевтично неприйнятні солі, які можуть утворюватися, наприклад, при одержанні продукту в промислових масштабах, можна перетворити на фармацевтично прийнятні солі способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки.

Чисті діастереомери і чисті енантіомери сполук за даним винаходом можна одержати, наприклад, асиметричним синтезом, при використанні хіральних вихідних сполук і при розділенні одержаних енантіомерних і діастереомерних сумішей. Кращі чисті діастереомерні і чисті енантіомерні сполуки за даним винаходом одержують при використанні хіральних вихідних сполук.

Енантіомерні і діастереомерні суміші можна розділити на чисті енантіомери і чисті діастереомери способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. Переважно

діастереомерні суміші розділяють кристалізацією, частковою фракційною кристалізацією або хроматографією.

Енантіомерні суміші можна розділити, наприклад, при утворенні діастереомерів з використанням хірального допоміжного агента, розділенні одержаних діастереомерів і видаленні хірального допоміжного агента. Хіральні допоміжні агенти, наприклад, хіральні кислоти, можна використовувати для розділення енантіомерних основ, а хіральні основи можна використовувати для розділення енантіомерних кислот при утворенні діастереомерних солей. Крім того, діастереомерні похідні, такі як діастереомерні ефіри, можна одержувати із енантіомерних сумішей спиртів або енантіомерних сумішей кислот, відповідно використовуючи хіральні кислоти або хіральні спирти, відповідно, як хіральних допоміжні агенти. Крім того, для розділення енантіомерних сумішей можна використовувати діастереомерні комплекси або діастереомерні клатрати. В другому варіанті, енантіомерні суміші можна розділити з використанням хіральних розподіляючих колонок методом хроматографії. Іншим придатним способом для виділення енантіомерів є розділення з використанням ферментів.

Слід розуміти, що даний винахід не обмежується конкретними варіантами, описаними в даному контексті, але включає всі модифікації, включені до обсягу та суті винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу.

Наведені приклади представлені для ілюстрації даного винаходу, але не обмежують його обсяг. Додаткові сполуки за даним винаходом, одержання яких не описано докладно, можна одержати аналогічними способами.

Сполуки, наведені в прикладах, і їх солі, стереоізомери і солі стереоізомерів являють собою кращі варіанти здійснення даного винаходу.

Приклади

В прикладах використані наступні скорочення: ДХМ - дихлорметан, ТГФ - тетрагідрофуран, ДМФА - N, N-диметилформамід, TEA - триетиламін, DIPEA - діізопропілетиламін, PE – петролейний ефір (60:80), HOBt-1-гідроксибензотриазол, HOAt-1-гідроксі-7-азабензотриазол, EDCi*HCl - гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, DCC-N, N'-дициклогексилкарбодіімід, TOTU - тетрафторборат O-[(етоксикарбоніл)ціанометиленаміно]-N, N,N',N'-тетраметилуронію, T_{пл.} - температура плавлення, T_{кип.} - температура кипіння, КТ - кімнатна температура (20-25 °C), МС - мас спектрометрія, МС-ВР - мас спектрометрія високого розрізнення, ТШХ - тонкошарова хроматографія.

Кінцеві продукти

Загальний метод синтезу 1 (ЗМ1)

Один еквівалент вихідної аміносполуки (схема 1, сполука формули 4) та два еквіваленти TEA розчиняли в відповідній кількості ДХМ (10 мл ДХМ на 1 ммоль вихідної аміносполуки) і в реакційну суміш додавали один еквівалент відповідного хлорангідриду (схема 1, сполука формули 2). В другому варіанті один еквівалент гідрохлориду вихідної аміносполуки використовували при додаванні трьох замість двох еквівалентів TEA. Реакційну суміш перемішували при КТ до завершення реакції за даними ТШХ (звичайно протягом 12-24 год.). Реакцію зупиняли при додаванні 1 М водного розчину карбонату натрію. Фази розділяли і органічну фазу промивали ще однією порцією 1 М водного розчину карбонату натрію, а потім 2 М водною хлористоводневою кислотою. Органічну фазу сушили над MgSO₄, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали або кристалізацією (звичайно із етилацетату та діетилового ефіру) або колонковою хроматографією (звичайно на силікагелі, елюент: система етилацетат та петролейний ефір), при цьому одержували відповідну зазначену в заголовку сполуку.

Загальний метод синтезу 2 (ЗМ2)

Розчин 1,2 екв. вихідної карбонової кислоти (схема 1, сполука формули 3), 1,25 екв. HOAt, 1,25 екв. TOTU та 2 екв. DIPEA в безводному ДМФА (2 мл ДМФА на 1,2 ммоль вихідної карбонової кислоти) перемішували при КТ протягом 30 хв, додавали 1 екв. вихідної аміносполуки (схема 1, сполука формули 4) та одержану реакційну суміш перемішували при КТ до завершення реакції за даними ТШХ (звичайно протягом 1-3 год.). Обробку реакційної суміші можна проводити одним із наступних способів (C1 або C2): спосіб 1 (C1) використовували, якщо реакційний продукт випадав в осад у ході реакції. В такому випадку тверду речовину відокремлювали фільтруванням і промивали водою та діетиловим ефіром, тверду речовину сушили при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. Спосіб 2 (C2) використовували, якщо реакційний продукт не випадав в осад у ході реакції. В такому випадку реакційну суміш розподіляли між водою та ДХМ, Фази розділяли, органічну фазу сушили над MgSO₄, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували

неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (звичайно на силікагелі, елюент: ДХМ), при цьому одержували відповідну зазначену в заголовку сполуку.

Загальний метод 3 (ЗМЗ)

Один еквівалент вихідної аміносполуки (схема 1, сполука формули 4) та 1,3 еквіваленти вихідної карбонової кислоти (схема 1, сполука формули 3) розчиняли в ДХМ (10 мл ДХМ на 1 ммоль вихідної аміносполуки) і в реакційну суміш додавали 1,2 еквіваленти $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$, реакційну суміш перемішували при КТ до завершення реакції за даними ТШХ (звичайно протягом 1-3 год.). Реакцію зупиняли при додаванні 1 М водного розчину карбонату натрію. Фази розділяли і органічну фазу промивали ще однією порцією 1 М водного розчину карбонату натрію. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали кристалізацією (звичайно із метанолу), при цьому одержували відповідну зазначену в заголовку сполуку.

Хімічні назви кінцевих продуктів складали з використанням номенклатури ACD/NAME Library DLL 9.6.0.7481.

1. 2-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та 2-ціанобензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{\text{пл}}$ 198-199 °C. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, розрах. 496,1780, знайд. 496,1776.

2. Метиловий ефір 2-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та метилового ефіру 2-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{\text{пл}}$ 179 °C. МС-ВР: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, розрах. 529,1883, знайд. 529,1880.

3. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та 4-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 485,1984, знайд. 485,1993.

4. 2-{1-[(4-трет-Бутилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та 4-трет-бутилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 527,2454, знайд. 527,2470.

5. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та 4-метоксибензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, розрах. 501,1934, знайд. 501,1949.

6. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $\text{B1} \cdot \text{HCl}$) та хінолін-8-сульфонілхлориду.

Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_5S$, розрах. 522,1937, знайд. 522,1937.

7. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-1-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та нафталін-1-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{31}N_3O_5S$, розрах. 521,1984, знайд. 521,1993.

8. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{31}N_3O_5S$, розрах. 458,1984, знайд. 458,1998.

9. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-[(2,4,6-три(пропан-2-іл)феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,4,6-триізопропілбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{33}H_{47}N_3O_5S$, розрах. 597,3236, знайд. 597,3236.

10. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,5-диметоксибензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{33}N_3O_7S$, розрах. 531,2039, знайд. 531,2057.

11. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 217 °С. МС-ВР: $C_{25}H_{31}N_3O_5S$, розрах. 485,1984, знайд. 485,1990.

12. 3-{[4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл]карбоніл}феніловий ефір оцтової кислоти

Суміш 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1, 10 г), 3-(ацетилокси)бензойної кислоти (8 г) та DCC (7 г) в ДХМ (150 мл) перемішували протягом 2 год. до завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Реакцію зупиняли додаванням води, Фази розділяли, органічну фазу знову промивали водою, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{31}N_3O_6$, розрах. 493,2213, знайд. 493,2221.

13. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{29}N_3O_5S$, розрах. 471,1828, знайд. 471,1834.

14. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-фторбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{28}FN_3O_5S$, розрах. 489,1734, знайд. 489,1749.

15. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-(трифторметокси)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-(трифторметокси)бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}F_3N_3O_6S$, розрах. 555,1651, знайд. 555,1667.

16. 2-{1-[(4-Хлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 4-хлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{28}ClN_3O_5S$, розрах. 505,1438, знайд. 505,1444.

17. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-2-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та нафталін-2-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{31}N_3O_5S$, розрах. 521,1984, знайд. 521,1984.

18. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-(трифторметил)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}F_3N_3O_5S$, розрах. 539,1702, знайд. 539,1707.

19. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2,3,5,6-тетраметилфеніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,3,5,6-тетраметилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{37}N_3O_5S$, розрах. 527,2454, знайд. 527,2458.

20. 2-{1-[(2-Бромфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-бромбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{28}BrN_3O_5S$, розрах. 549,0933, знайд. 549,0943.

21. 2-{1-[(2,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,5-дихлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу,

при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$, розрах. 539,1048, знайд. 539,1044.

22. 2-{1-[(2-Хлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-хлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{28}ClN_3O_5S$, розрах. 505,1438, знайд. 505,1454.

23. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-2-{1-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

2-{1-[(2,6-Диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (1,1 г) (див. нижче) та карбонат калію (0,95 г) суспендували в ацетонітрилі (20 мл), потім додавали (бромметил)циклопропан (0,44 мл) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом приблизно 16 год. до завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску та одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{37}N_3O_6$, розрах. 535,2682, знайд. 535,2677.

Стадія 1

2-{1-[(2,6-Диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В11*HCl) та 2,6-диметоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували 2-{1-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он.

24. Диметиловий ефір 5-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)ізофталевої кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та диметилового ефіру 5-(хлорсульфоніл)ізофталевої кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.}$ 202 °С. МС-ВР: $C_{28}H_{33}N_3O_9S$, розрах. 587,1938, знайд. 587,1944.

25. 3-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти. Потім замість методики, описаної в ЗМ1, використовували наступну методику. Реакцію зупиняли при додаванні 1 М водного розчину карбонату натрію, фази розділяли і водну фазу підкислювали водною хлористоводневою кислотою. Водну фазу екстрагували ДХМ, органічну фазу сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.}$ 244 °С. МС-ВР: $C_{25}H_{29}N_3O_7S$, розрах. 515,1726, знайд. 515,1732.

26. Метиловий ефір 3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти

3-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойну кислоту (0,5 г, сполука, описана в прикладі 25) суспендували в метанолі (20 мл), додавали конц. сірчану кислоту (0,2 мл) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Розчинник вилучали при зниженому тиску, залишок переносили в ДХМ, органічну фазу промивали водним розчином карбонату натрію (5 %) та сушили над $MgSO_4$. Розчинник упарювали при зниженому тиску, неочищений продукт кристалізували із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.}$ 214 °С. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_7S$, розрах. 529,1883, знайд. 529,1897.

27. 2-((4-(3,4-Диметоксифеніл)-1-оксо-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-2-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл)бензонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(піперидин-4-іл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-ону (сполука В10*HCl) та 2-ціанобензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 174-176 °C. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_5S$, розрах. 522,1937, знайд. 522,1949.

28. 2-((4-[3-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)сульфоніл)бензонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 2-ціанобензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{32}N_4O_5S$, розрах. 536,2093, знайд. 536,2093.

29. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та хінолін-8-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, розрах. 562,2250, знайд. 562,2260.

30. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-2-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та нафталін-2-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{31}H_{35}N_3O_5S$, розрах. 561,2297, знайд. 561,2306.

31. 2-{1-[(2-Фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 2-фторбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{32}FN_3O_5S$, розрах. 529,2047, знайд. 529,2058.

32. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В12*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією продукту, який містить фракції із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 183 °C. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5S$, розрах. 525,2297, знайд. 525,2314.

33. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та піридин-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 153 °C. МС-ВР: $C_{24}H_{28}N_4O_4$, розрах. 436,2111, знайд. 436,2112.

34. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксипіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-

дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-метоксинікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{30}N_4O_5$, розрах. 466,2216, знайд. 466,2221.

35. 2-{1-[(3,5-Дифторпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3,5-дифторпіридин-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{26}F_2N_4O_4$, розрах. 472,1922, знайд. 472,1932.

36. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-метилпіридин-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{30}N_4O_4$, розрах. 450,2267, знайд. 450,2279.

37. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-3-карбонової кислоти. $t_{пл}$. 199 °С. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2274.

38. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2,6-диметоксипіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2,6-диметоксинікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 7:3:2), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{32}N_4O_6$, розрах. 496,2322, знайд. 496,2323.

39. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 49:49:3), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2272.

40. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

5-(3-Гідрокси-4-метоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (1,0 г, див. нижче) та карбонат калію (0,92 г) суспендували в ацетонітрилі (20 мл), додавали (бромметил)циклопропан (0,43 мл) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі до завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску та одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат/ДХМ, 1:3) та кристалізацією продукту, який містить фракції із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{35}N_3O_5$, розрах. 505,2577, знайд. 505,2595.

Стадія 1

5-(3-Гідрокси-4-метоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В11*HCl) та 2-метоксibenзоілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому

одержували продукт: 5-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он.

41. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(1,8-нафтиридин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1,8-нафтиридин-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 49:49:3), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{29}N_5O_4$, розрах. 487,2220, знайд. 487,2224.

42. 2-[1-(3-Хлорізонікотиніол)піперидин-4-іл]-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-хлорізонікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 10:10:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{27}N_4O_4$, розрах. 470,1721, знайд. 470,1731.

43. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[4-(трифторметил)піридин-3-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-(трифторметил)нікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 10:12:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$, розрах. 504,1984, знайд. 504,1991.

44. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(1,6-нафтиридин-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1,6-нафтиридин-5-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/метанол, 95:5), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{29}N_5O_4$, розрах. 487,2220, знайд. 487,2221.

45. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хіноксалін-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хіноксалін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{29}N_5O_4$, розрах. 487,2220, знайд. 487,2230.

46. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та ізохінолін-1-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 5:5:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2281.

47. 5-{1-[3-(Циклопропілметокси)-4-(диформетокси)бензоіл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(циклопропілметокси)-4-(диформетокси)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{27}F_2N_3O_6$, розрах. 571,2494, знайд. 571,2499.

48. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-8-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2270.

49. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(2-піперидин-1-ілізонікотиноіл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-піперидин-1-ілізонікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір, 5:6), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{37}N_5O_4$, розрах. 519,2846, знайд. 519,2851.

50. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-4-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/діетиловий ефір/метанол, 5:5:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2278.

51. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілізонікотиноіл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-морфолін-4-ілізонікотинової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/метанол, 95:5), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_5O_5$, розрах. 521,2638, знайд. 521,2654.

52. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та ізохінолін-5-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 210 °С. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2276.

53. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-5-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2283.

54. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-7-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та ізохінолін-7-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 234 °С. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2267.

55. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та хінолін-6-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 203 °С. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2274.

56. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та ізохінолін-4-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ/метанол, 97:3), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{30}N_4O_4$, розрах. 486,2267, знайд. 486,2280.

57. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1Н-індол-5-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} >270^\circ C$. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_4$, розрах. 474,2267, знайд. 474,2279.

58. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1Н-індол-6-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} 247^\circ C$. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_4$, розрах. 474,2267, знайд. 474,2262.

59. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1Н-індол-4-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} 235^\circ C$. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_4$, розрах. 474,2267, знайд. 474,2262.

60. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-7-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1Н-індол-7-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю та ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} 234^\circ C$. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_4$ розрах. 474,2267, знайд. 474,2276.

61. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1Н-індол-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт обробляли ДМФА, тверду речовину вилучали фільтруванням, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержану тверду речовину очищали кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} 265^\circ C$. МС-ВР: $C_{27}H_{30}N_4O_4$, розрах. 474,2267, знайд. 474,2278.

62. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2,4,6-трихлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,4,6-трихлорбензойлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл.} 155-159^\circ C$. МС-ВР: $C_{25}H_{26}Cl_3N_3O_4$, розрах. 537,0989, знайд. 537,0977.

63. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(фенілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-

(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та бензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$. 199-201 °С. МС-ВР: $C_{25}H_{26}N_3O_4$, розрах. 435,2158, знайд. 435,2156.

- 5 64. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,4-диметоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат/петролейний ефір, 2:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$. 206-208 °С. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_6$, розрах. 495,2369, знайд. 495,2389.

65. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-метоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_5$, розрах. 465,2264, знайд. 465,2267.

- 20 66. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-фторфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-фторбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{26}FN_3O_4$, розрах. 453,2064, знайд. 453,2064.

67. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(4-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 4-метоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_5$, розрах. 465,2264, знайд. 465,2274.

68. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-(нафталін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 1-нафтоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{31}N_3O_4$, розрах. 485,2315, знайд. 485,2323.

- 40 69. 2-{1-[(3-Хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-хлорбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}ClN_3O_4$, розрах. 469,1768, знайд. 469,1757.

70. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-етоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-етоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат) та кристалізацією фракцій, які містять продукт, із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$. 154-156 °С. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_5$, розрах. 479,2420, знайд. 479,2430.

71. 2-{1-[(4-Бромфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-

(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 4-бромбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}BrN_3O_4$, розрах. 513,1263, знайд. 513,1272.

5 72. 2-{1-[(2-Бромфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМЗ, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-бромбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}BrN_3O_4$, розрах. 513,1263, знайд. 513,1270.

73. 2-(1-{[4-Аміно-3-(трифторметил)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМЗ, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-аміно-3-(трифторметил)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/метанол, 4:1) та кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{29}F_3N_4O_4$, розрах. 518,2141, знайд. 518,2145.

20 74. 4-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМЗ, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-(ацетилокси)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{31}N_3O_6$, розрах. 493,2213, знайд. 493,2225.

75. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 2-метоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{35}N_3O_5$, розрах. 505,2577, знайд. 505,2596.

35 76. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 2-метоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{35}N_3O_5$, розрах. 451,2107, знайд. 451,2125.

77. 2-({4-[3-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 2-(хлоркарбоніл)фенілового ефіру оцтової кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{35}N_3O_6$, розрах. 533,2526, знайд. 533,2530.

78. 2-[1-(2-Гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти (0,15 г, сполука описана в прикладі 77) розчиняли в метанолі (20 мл), додавали розчин гідроксиду калію в метанолі (1 М, 0,32 мл), реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хв до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. рН Реакційної суміші доводили до 5,5 при

додаванні 1 М водної хлористоводневої кислоти, розчинники вилучали при зниженому тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/метанол, 95:5), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{33}N_3O_5$, розрах. 491,2420, знайд. 491,2431.

5 79. 2-(1-([5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 5-(бензилокси)-2-хлорбензоїлхлориду (сполука F3). Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{32}H_{34}ClN_3O_5$, розрах. 575,2187, знайд. 575,2197.

80/81. 2-(1-([2-Хлор-5-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он та 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-([3-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

Суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (0,3 г) (див. 20 нижче) та карбонату калію (0,25 г) суспендували в ацетонітрилі (5 мл). В суміш додавали 2-йодпропан (0,18 мл) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом приблизно 16 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, двічі 1 М розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель та етилацетат), при цьому одержували дві зазначені в заголовку сполуки у вигляді окремих фракцій (F1 та F2).

F1: МС-ВР: $C_{28}H_{34}ClN_3O_5$, розрах. 527,2187, знайд. 527,2195

F2: МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5$, розрах. 493,2577, знайд. 493,2569.

Стадія 1

Суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону

2-(1-([5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (5,08 г, сполука описана в прикладі 79) розчиняли в метанолі (20 мл) в атмосфері азоту, додавали паладій на вугіллі (0,53 г, 10 %) та форміат амонію (2,81 г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45 хв до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який переносили в етилацетат та тричі промивали водою. Після кристалізації із етилацетату одержували суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону. МС-ВР: $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ та $C_{25}H_{29}N_3O_5$, розрах. 485,1717 та 451,2107, знайд. 485,1733 та 451,2118.

82. Етиловий ефір [4-хлор-3-([4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл]карбоніл)фенокси]оцтової кислоти

Стадія 2

Суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (2,1 г) (див. 50 нижче) та карбонату калію (1,2 г) суспендували в ДМФА (75 мл). В суміш додавали етилбромацетат (0,76 мл) та реакційну суміш нагрівали при 50 °С в атмосфері азоту протягом ночі до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу тричі промивали водою, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель та етилацетат), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{34}ClN_3O_7$, розрах. 571,2085, знайд. 571,2102.

Стадія 1

Суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону

- 5 2-(1-{[5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (5,08 г, сполука описана в прикладі 79) розчиняли в атмосфері азоту в метанолі (20 мл) та додавали паладій на вугіллі (0,53 г, 10 %) та форміат амонію (2,81 г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45 хв до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який переносили в етилацетат та тричі промивали водою. Після кристалізації із етилацетату одержували суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону. МС-ВР: $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ та $C_{25}H_{29}N_3O_5$, розрах. 485,1717 та 451,2107, знайд. 485,1733 та 451,2118.

84. 2-(1-{[5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

- Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 5-(бензилокси)-2-метилбензоїлхлориду (сполука F2). Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 142-145 °С. МС-ВР: $C_{33}H_{37}N_3O_5$, розрах. 555,2733, знайд. 555,2724.

85. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

- 2-(1-{[5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (4,0 г, сполука описана в прикладі 84) розчиняли в атмосфері азоту в метанолі (80 мл) та додавали паладій на вугіллі (0,4 г, 10 %) та форміат амонію (2,25 г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 хв до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який переносили в етилацетат та двічі промивали водою та сольовим розчином. Після кристалізації із етилацетату та петролейного ефіру одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{пл}$ 214-215 °С. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_5$, розрах. 465,2264, знайд. 465,2276.

86. Етиловий ефір [3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)-4-метилфенокси]оцтової кислоти

- 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,5 г, сполука описана в прикладі 85) та карбонат калію (0,3 г) суспендували в ДМФА (20 мл), додавали етилбромацетат (0,2 мл) та реакційну суміш нагрівали при 50 °С в атмосфері азоту протягом приблизно 16 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу двічі промивали водою та сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{37}N_3O_7$, розрах. 551,2632, знайд. 551,2639.

87. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-метил-5-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

- 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,28 г, сполука описана в прикладі 85) та карбонат калію (0,25 г) суспендували в ацетонітрилі (5 мл). В суміш додавали 2-йодпропан (0,31 г) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом приблизно 16 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, двічі 1 М розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{37}N_3O_5$, розрах. 507,2733, знайд. 507,2737.

88. 2-(1-{[5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В12) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{36}H_{41}N_3O_5$, розрах. 595,3046, знайд. 595,3043.

89. 2-{1-[(5-Гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

2-(1-{[5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,3 г, сполука описана в прикладі 88) розчиняли в атмосфері азоту в метанолі (20 мл) та додавали паладій на вугіллі (0,04 г, 10 %) та форміат амонію (0,32 г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (амінофаза силікагель та ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{35}N_3O_5$, розрах. 505,2577, знайд. 505,2578.

90. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-фтор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-(1-{[2-фтор-5-(метоксиметокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,51 г, див. нижче) розчиняли в безводному метанолі (25 мл). В атмосфері азоту в суміш порціями додавали діетиленфосфат трифториду бору (0,25 мл), при цьому суміш перемішували протягом трьох днів до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Летку речовину вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}FN_3O_5$, розрах. 469,2013, знайд. 469,2006.

Стадія 1

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-(1-{[2-фтор-5-(метоксиметокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

В розчин гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (4,5 г, сполука В1*HCl) в ДХМ (60 мл) додавали розчин 2-фтор-5-(метоксиметокси)бензойної кислоти (2,4 г) в ДХМ (20 мл), TEA (1,7 мл), HOBt (1,7 г) та EDCi*HCl (2,4 г). Реакційну суміш перемішували протягом 90 хв до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Реакцію зупиняли при додаванні 1 М водної хлористоводневої кислоти, фази розділяли і органічну фазу знову промивали 1 М водною хлористоводневою кислотою, водою, двічі 1 М водним розчином карбонату натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-{[2-фтор-5-(метоксиметокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он.

91. 2-{1-[(5-Аміно-2-хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

2-{1-[(2-Хлор-5-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,51 г, див. нижче) розчиняли в етилацетаті (15 мл) та додавали паладій на вугіллі (0,05 г, 5 %). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом приблизно 16 год. в атмосфері водню до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали кристалізацією із етилацетату та колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат/ДХМ, 9:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{29}ClN_4O_4$, розрах. 484,1877, знайд. 484,1887.

Стадія 1

2-{1-[(2-Хлор-5-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-хлор-5-нітробензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/етилацетат, 1:1) та кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому

одержували 2-{1-[(2-хлор-5-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он.

92. N-[4-хлор-3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніл]ацетамід

2-{1-[(5-Аміно-2-хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,18 г, сполука описана в прикладі 91) розчиняли в ДХМ (5 мл) та додавали ТЕА (0,17 мл) та ацетилхлорид (0,032 мл), реакційну суміш перемішували при КТ протягом приблизно 16 год. до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш промивали 0,5 М водною сірчаною кислотою, двічі 1 М водним розчином карбонату натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5$, розрах. 526,1983, знайд. 526,1993.

93. 2-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-(хлоркарбоніл)фенілового ефіру оцтової кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$, розрах. 493,2213, знайд. 493,2221.

94. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

2-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти (17 г, сполука описана в прикладі 93) розчиняли в ТГФ (200 мл), додавали розчин гідроксиду натрію в метанолі (2 М, 200 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Реакційну суміш підкислювали конц. водною хлористоводневою кислотою, основну частину розчинників вилучали при зниженому тиску до випадання неочищеного продукту в осад. Тверду речовину збирали та промивали водою, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{\text{пл}}$ 212-213 °С. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$, розрах. 451,2107, знайд. 451,2119.

95. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-({3-(2,2,2-трифторетокси)феніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,8 г, сполука описана в прикладі 76) та карбонат калію (0,75 г) суспендували в ДМФА (10 мл), додавали 1,1,1-трифтор-2-йодетан (0,4 г) та реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 8 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в ДХМ. Органічну фазу промивали водою, сушили над MgSO_4 , розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат/петролейний ефір/ТЕА, 10:10:1) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$, розрах. 533,2138, знайд. 533,2141.

96. 2-(1-({2-(Циклопентилокси)феніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (1,0 г, сполука описана в прикладі 94) та карбонат калію (1,0 г) суспендували в ацетонітрилі (20 мл), додавали йодциклопентан (0,5 г) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, сушили над MgSO_4 , розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. $T_{\text{пл}}$ 176 °С. МС-ВР: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$, розрах. 519,2733, знайд. 519,2736.

97. 2-[2-({4-[3-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феноксі]ацетамід

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (1,0 г, сполука описана в прикладі 94) та карбонат калію (1,0 г) суспендували в ацетонітрилі (20 мл), додавали 2-хлорацетамід (0,3 г) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. до повного завершення реакції за

даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в ДХМ. Органічну фазу промивали водою, сушили над MgSO_4 , розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$, розрах. 508,2322, знайд. 508,2316.

98. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[3-(трифторметил)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 539,1702, знайд. 539,1705.

99. 2-{1-[(5-Хлор-2-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 5-хлор-2-метоксибензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 535,1544, знайд. 535,1547.

100. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[4-(пропан-2-іл)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-(пропан-2-іл)бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 513,2297, знайд. 513,2297.

101. 2-(1-{[2-Хлор-4-(трифторметил)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-хлор-4-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 573,1312, знайд. 573,1314.

103. 2-{1-[(2,3-Дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2,3-дихлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 539,1049, знайд. 539,1043.

104. 2-{1-[(3,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3,5-дихлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 539,1049, знайд. 539,1042.

105. 2-{1-[(2,6-Дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2,6-дихлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, розрах. 539,1049, знайд. 539,1043.

106. 2-{1-[(2,4-Дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2,4-дихлорбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували

5 зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$, розрах. 539,1049, знайд. 539,1041.
107. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(4-фтор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-фтор-2-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували

10 зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{30}FN_3O_5S$, розрах. 503,1890, знайд. 503,1891.
108. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(1-метил-1Н-індол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

15 Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1-метил-1Н-індол-4-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували

20 зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{32}N_4O_5S$, розрах. 524,2093, знайд. 524,2091.
109. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(1-метил-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1-метил-1Н-індол-5-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували

25 зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{32}N_4O_5S$, розрах. 524,2093, знайд. 524,2097.
110. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-{1-[(1-метил-1Н-індол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 1-метил-1Н-індол-4-сульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{36}N_4O_5S$, розрах. 564,2406, знайд. 564,2409.

35 111. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5S$, розрах. 525,2297, знайд. 525,2298.

112. 5-(7-Метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

45 Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В6*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{37}N_3O_5S$, розрах. 551,2454, знайд. 551,2449.

113. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-(диформетокси)феніл]-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-[3-(циклопропілметокси)-4-(диформетокси)феніл]-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В3*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{33}F_2N_3O_5S$, розрах. 561,2109, знайд. 561,2114.

60 114. 5-(3,4-Діетоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-діетоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В2*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₂₇H₃₅N₃O₅S, розрах. 513,2297, знайд. 513,2297.

115. 4-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(піперидин-4-іл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-ону (сполука В10*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₂₇H₃₃N₃O₅S, розрах. 511,2141, знайд. 511,2141.

116. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В9*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₂₆H₃₃N₃O₅S, розрах. 499,2141, знайд. 499,2138.

117. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-метил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-2-піперидин-4-іл-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В8*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₂₇H₃₅N₃O₅S, розрах. 513,2297, знайд. 513,2298.

118. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-діетил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-діетил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В7) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₂₇H₃₅N₃O₅S, розрах. 513,2294, знайд. 513,2295.

119. 2-{1-[(5-(Циклопропілметокси)-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Розчин 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (0,35 г, сполука описана в прикладі 85) та (бромметил)циклопропану (0,11 мл) в етанолі (8 мл) обробляли водним розчином гідроксиду натрію (0,11 мл, 10н.) та перемішували в атмосфері азоту протягом приблизно 16 год. при 80 °С до практично повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску та одержаний неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₃₀H₃₇N₃O₅, розрах. 519,2733, знайд. 519,2735.

120. 2-{1-[(5-[(2,6-Дихлорбензил)окси]-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Розчин 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (0,40 г, сполука описана в прикладі 85) та 2-(бромметил)-1,3-дихлорбензолу (0,41 г) в етанолі (5 мл) обробляли водним розчином гідроксиду натрію (0,17 мл, 10н.) та перемішували в атмосфері азоту протягом приблизно 6 год. при 80 °С до практично повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску та одержаний неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: C₃₃H₃₅Cl₂N₃O₅, розрах. 623,1954, знайд. 623,1955.

121. 2-{1-[(5-трет-Бутокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Розчин 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (0,47 г, сполука описана в прикладі 85) та 1,1-ди-трет-бутокси-N, N-диметилметанаміну (0,50 мл) в безводному толуолі (10 мл) перемішували в

атмосфері азоту протягом приблизно 90 хв при 100 °С, при цьому додавали три додаткові порції 1,1-ди-трет-бутоксид-N, N-диметилметанаміну (0,50 мл кожна) через кожні 20 хв. Реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хв при 125 °С до практично повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску та одержаний неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{39}N_3O_5$, розрах. 521,2890, знайд. 521,2891.

122. 2-(1-{[5-(Дифторметокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[5-гідрокси-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (0,47 г, сполука описана в прикладі 85) та йодид тетрабутиламонію (37 мг) в посудині високого тиску розчиняли в суміші метанолу (20 мл) та діоксану (5 мл). Реакційну суміш заморожували на сухому льоді до твердого стану та на заморожену реакційну суміш нашаровували ТГФ (4 мл), потім в посудину під тиском подавали хлор(дифтор)метан (2,8 г). Посудину високого тиску нагрівали протягом 90 хв до 70 °С та після охолодження реакційної суміші до КТ її розподіляли між діетиловим ефіром та водою. Після розділення фаз органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, розчинники вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$, розрах. 515,2232, знайд. 515,2231.

123. 2-(1-{[5-(Дифторметокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5) та 5-(дифторметокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F4). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{35}F_2N_3O_5$, розрах. 555,2545, знайд. 555,2547.

124. 2-(1-{[5-(Дифторметокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В6) та 5-(дифторметокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F4). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{32}H_{37}F_2N_3O_5$, розрах. 581,2701, знайд. 581,2707.

125. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-метил-5-(трифторметокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-метил-5-(трифторметокси)бензойної кислоти (сполука F5). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{30}F_3N_3O_5$, розрах. 533,2138, знайд. 533,2142.

126. 5-(7-Метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-метил-5-(трифторметокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В6) та 2-метил-5-(трифторметокси)бензойної кислоти (сполука F5). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{32}H_{36}F_3N_3O_5$, розрах. 599,2607, знайд. 599,2607.

127. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксинафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-метоксинафталін-1-карбонової кислоти. Неочищений

продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{33}N_3O_5$, розрах. 515,2420, знайд. 515,2416.

128. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2-метилнафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-метилнафталін-1-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{33}N_3O_4$, розрах. 499,2471, знайд. 499,2467.

129. 2-{1-[(4,7-Диметоксинафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4,7-диметоксинафталін-1-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{31}H_{35}N_3O_6$, розрах. 545,2526, знайд. 545,2524.

130. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-(нафталін-2-іл)карбоніл}піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та нафталін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{31}N_3O_4$, розрах. 485,2315, знайд. 485,2314.

131. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(3-метоксинафталін-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-метоксинафталін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{33}N_3O_5$, розрах. 515,2420, знайд. 515,2426.

132. 2-{1-[(1-Бромнафталін-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1-бромнафталін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{30}BrN_3O_4$, розрах. 563,1420, знайд. 563,1412.

133. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(4-(диметиламіно)нафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С1, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-(диметиламіно)нафталін-1-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{31}H_{36}N_4O_4$, розрах. 528,2737, знайд. 528,2739.

134. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-метилбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_4$, розрах. 449,2315, знайд. 449,2318.

135. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2-(трифторметокси)феніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-(трифторметокси)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{28}F_3N_3O_5$, розрах. 519,1981, знайд. 519,1984.

136. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-[[3-(диметиламіно)феніл]карбоніл]піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(диметиламіно)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{34}N_4O_4$, розрах. 478,2580, знайд. 478,2587.

137. 2-{1-[(2,4-Диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5) та 2,4-диметоксибензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{37}N_3O_6$, розрах. 535,2682, знайд. 535,2683.

138. 2-{1-[(2,5-Диметилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5) та 2,5-диметилбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{37}N_3O_4$, розрах. 503,2784, знайд. 503,2791.

139. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(1-метоксинафталін-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 1-метоксинафталін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{30}H_{33}N_3O_5$, розрах. 515,2420, знайд. 515,2425.

140. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(6-гідроксинафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 6-гідроксинафталін-1-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{31}N_3O_5$, розрах. 501,2264, знайд. 501,2265.

141. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(4-метилхінолін-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-метилхінолін-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{32}N_4O_4$, розрах. 500,2424, знайд. 500,2423.

142. 2-(1-[[5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл]піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В5) та 5-бензилокси-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією

(амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ) та кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{36}H_{41}N_3O_5$, розрах. 595,3046, знайд. 595,3051.

143. 2-{1-[(5-Гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-{5-(бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 142). Неочищений продукт очищали кристалізацією із ДХМ та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{35}N_3O_5$, розрах. 505,2577, знайд. 505,2579.

144. 2-(1-{5-(Бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В6) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{38}H_{43}N_3O_5$, розрах. 621,3203, знайд. 621,3200.

145. 2-{1-[(5-Гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-{5-(бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 144). Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{31}H_{37}N_3O_5$, розрах. 531,2733, знайд. 531,2731.

146. 2-(1-{5-(Бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-[3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-[3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В3) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{36}H_{39}F_2N_3O_5$, розрах. 631,2858, знайд. 631,2856.

147. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-{5-(бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-[3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 146). Неочищений продукт очищали хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 1:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{33}F_2N_3O_5$, розрах. 541,2388, знайд. 541,2396.

148. 2-(1-{5-(Бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-діетоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-діетоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В2) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), а потім повторно хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 6:4), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{35}H_{41}N_3O_5$, розрах. 583,3046, знайд. 583,3047.

149. 5-(3,4-Діетоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-{5-(бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-діетоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 148). Розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5$, розрах. 493,2577, знайд. 493,2578.

150. 2-(1-([5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 4-(3,4-диметоксифеніл)-2-піперидин-4-іл-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-ону (сполука В10) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), а потім повторно хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 6:4), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{35}H_{39}N_3O_5$, розрах. 581,2890, знайд. 581,2894.

151. 4-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-([5-гідрокси-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл}-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-([5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-ону (сполука описана в прикладі 150). Розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{33}N_3O_5$, розрах. 491,2420, знайд. 491,2423.

152. 2-(1-([5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В9) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), а потім повторно хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 6:4), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{34}H_{39}N_3O_5$, розрах. 569,2890, знайд. 569,2888.

153. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-етил-2-{1-([5-гідрокси-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл}-4-метил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-([5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 152). Розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_5$, розрах. 479,2420, знайд. 479,2415.

154. 2-(1-([5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-2-піперидин-4-іл-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В8) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), а потім повторно хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 6:4), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{35}H_{41}N_3O_5$, розрах. 583,3046, знайд. 583,3049.

155. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-([5-гідрокси-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл}-4-метил-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-([5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 154). Розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5$, розрах. 493,2577, знайд. 493,2585.

156. 2-(1-([5-(Бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-діетил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-діетил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В7) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), а потім повторно хроматографією (силікагель, елюент: циклогексан/етилацетат, 1:1), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{35}H_{41}N_3O_5$, розрах. 583,3046, знайд. 583,3046.

157. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-діетил-2-{1-([5-гідрокси-2-метилфеніл]карбоніл)піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 2-(1-[[5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл]піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-діетил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 156). Розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку

5 сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{35}N_3O_5$, розрах. 493,2577, знайд. 493,2574.

158. 2-{1-[(8-Бромнафталін-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $B1 \cdot HCl$) та 8-бромнафталін-1-карбонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{29}H_{30}BrN_3O_4$, розрах. 563,1420, знайд. 563,1421.

159. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(4-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 4-гідрокси-2-метилбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_5$, розрах. 465,2264, знайд. 465,2265.

160. 2-(1-[[3-(Циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]карбоніл]піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в PG2-С2, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали хроматографією (амінофаза силікагель, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{33}H_{39}F_2N_3O_6$, розрах. 611,2807, знайд. 611,2805.

161. Метилловий ефір 3-([4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл]карбоніл)бензойної кислоти,

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М3, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 3-(метоксикарбоніл)бензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{31}N_3O_6$, розрах. 493,2213, знайд. 493,2218.

162. 2-{1-[(3-Амінофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (2,5 г, див. нижче) розчиняли в суміші етилацетату (50 мл) та етанолу (20 мл), потім додавали паладій на вугіллі (0,70 г, 5 %). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 4 год. при 60 °С в атмосфері водню до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту та обережно промивали сумішю етилацетату та етанолу. Розчинники вилучали при зниженому тиску, одержаний неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{30}N_4O_4$, розрах. 450,2267, знайд. 450,2267.

Стадія 1

5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в 3М1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука $B1 \cdot HCl$) та 3-нітробензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/етилацетат, 1:1) та кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-нітрофеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он.

163. N-[3-([4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл]карбоніл)феніл]ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 3-(ацетиламіно)бензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{32}N_4O_5$, розрах. 492,2373, знайд. 492,2362.

164. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ3, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-метоксибензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{26}H_{31}N_3O_5$, розрах. 465,2264, знайд. 465,2263.

165. 2-{1-[(2-Хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-хлорбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{28}ClN_3O_4$, розрах. 469,1768, знайд. 469,1769.

166. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,6-диметоксибензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_6$, розрах. 495,2369, знайд. 495,2370.

167. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2,5-диметилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ3, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2,5-диметилбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_4$, розрах. 463,2471, знайд. 463,2475.

168. 2-{1-[(2,3-Дифторфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,3-дифторбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$, розрах. 471,1970, знайд. 471,1968.

169. 2-{1-[(2,6-Дифторфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2,6-дифторбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$, розрах. 471,1970, знайд. 471,1970.

170. 2-{1-[(2-Фторфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1*HCl) та 2-фторбензоїлхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із етилацетату та діетилового ефіру, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{28}H_{32}FN_3O_4$, розрах. 493,2377, знайд. 493,2377.

171. 2-{1-[(2-Хлор-5-етоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Стадія 2

Суміш (0,3 г) 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (обидві сполуки див. нижче) та карбонат калію (0,17 г) суспендували в ДМСО (20 мл). В суміш додавали 2-йодетан (0,08 мл) та реакційну суміш перемішували при 55 °С в атмосфері азоту протягом приблизно 3,5 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Розчинник упарювали при зниженому тиску, одержаний залишок переносили в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, двічі 1 М водним розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: етилацетат), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{32}ClN_3O_5$, розрах. 513,2031, знайд. 513,2022.

Стадія 1

Суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону 2-(1-{5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (5,08 г), (сполука описана в прикладі 79) в атмосфері азоту розчиняли в метанолі (20 мл), додавали паладій на вугіллі (0,53 г, 10 %) та форміат амонію (2,81 г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45 хв до повної витрати вихідного матеріалу за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який переносили в етилацетат та тричі промивали водою. Після кристалізації із етилацетату одержували суміш 2-{1-[(2-хлор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону та 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону. МС-ВР: $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ та $C_{25}H_{29}N_3O_5$, розрах. 485,1717 та 451,2107, знайд. 485,1733 та 451,2118.

172. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-{1-[(2-етилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМЗ, з використанням як вихідні сполуки 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В1) та 2-етилбензойної кислоти. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{27}H_{33}N_3O_4$, розрах. 463,2471, знайд. 463,2472.

173. 5-[3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ1, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В4*HCl) та 3-метилбензолсульфонілхлориду. Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{31}H_{35}N_3O_5S$, розрах. 561,2297, знайд. 561,2300.

174. 5-(3-Гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 173). Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{24}H_{29}N_3O_5S$, розрах. 471,1828, знайд. 471,1830.

175. 5-[3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл]-2-(1-{5-(бензилокси)-2-метилфеніл}карбоніл)піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в ЗМ2-С2, з використанням як вихідні сполуки гідрохлориду 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В4*HCl) та 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука F1). Неочищений продукт очищали хроматографією

(амінофаза силікагелю, елюент: ДХМ), при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{39}H_{41}N_3O_5$, розрах. 631,3046, знайд. 631,3043.

176. 5-(3-Гідрокси-4-метоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, з використанням як вихідна сполука 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-2-(1-[(5-(бензилокси)-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука описана в прикладі 175). Неочищений продукт очищали кристалізацією із метанолу, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку. МС-ВР: $C_{25}H_{29}N_3O_5$, розрах. 451,2107, знайд. 451,2103.

Вихідні сполуки

В1. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Варіант 1

Одержання зазначеної в заголовку сполуки із сполуки С1

NaH (20 г, 60 % в мінеральному маслі) суспендували в сухому ДМФА (500 мл) в атмосфері сухого азоту, порціями додавали 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он (124 г, сполука С1) та перемішували протягом ще 30 хв при КТ до утворення розчину світло-жовтого кольору. Потім однією порцією додавали трет-бутиловий ефір 4-[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси]піперидин-1-карбонової кислоти (168 г, сполука Е1) в ДМФА (150 мл) і суміш поміщали на попередньо нагріту масляну баню (140 °С) і нагрівали протягом 1,0 год. Суміш охолоджували до 50 °С (при цьому частина толуолсульфонату натрію кристалізувалася), додавали воду (1000 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (200 мл, п'ять разів). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл, п'ять разів), сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі. Одержане масло розчиняли в етанолі (300 мл), додавали 1 М H_2SO_4 (300 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 60 хв. Етанол вилучали в вакуумі, додавали воду (200 мл) та промивали ДХМ (100 мл, п'ять разів). Водний шар підлговували додаванням NaOH (40 г) в воді (250 мл) та екстрагували дихлорметаном (200 мл, тричі), сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі. Масло суспендували в суміші етанолу (300 мл) та концентрованої соляної кислоти (30 мл) та нагрівали до повного розчинення, охолоджували на льодяній бані до випадання осаду. Одержаний осад сушили, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді гідрохлориду (сполука В1*HCl). $T_{пл}$ 217-220 °С

Гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В1*HCl) суспендували в воді, водний шар підлговували при додаванні 5 М водного розчину гідроксиду натрію до рН 10. Водну фазу екстрагували ДХМ тричі, сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку (сполука В1). $T_{пл}$ 119-122 °С

Варіант 2

Одержання зазначеної в заголовку сполуки із сполуки D1

Метиловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (1000 г, сполука D1) розчиняли в метанолі (10,5 л). Потім швидко додавали дигідрохлорид піперидин-4-ілгідразину (2500 г), розчиненого в воді (4 л). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, додавали воду (10 л) і потім метанол вилучали перегонкою в вакуумі. Водний розчин витримували при КТ протягом ночі, охолоджували та додавали водний розчин гідроксиду натрію (при концентрації 10 моль/л, приблизно 2 л) протягом від 4 до 5 год., підтримуючи температуру нижче 20 °С та рН вище 13, при цьому в ході додавання гідроксиду натрію продукт кристалізувався. Суміш перемішували протягом 1 год. при 10 °С, фільтрували через прес-фільтр, промивали водою (0,5 л) та сушили при 50 °С в сушарці з циркулюючим потоком повітря, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку (сполука В1). $T_{пл}$ 119-122 °С

В2. 5-(3,4-Діетоксифеніл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(3,4-діетоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С2) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В2*HCl). $T_{пл}$ 221-224 °С

В3. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-(диформетокси)феніл]-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-[3-(циклопропілметокси)-4-(диформетокси)феніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С3) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-

сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В3*HCl). Т_{пл.} 236-237 °C

В4. 5-[3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С4) та трет-бутилового ефіру 4-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В4*HCl). Т_{пл.} 243 °C (розкл.)

В5. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С5) та трет-бутилового ефіру 4-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В5*HCl). Т_{пл.} >260 °C

В6. 5-(7-Метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(7-метокси-3Н-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С6) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В6*HCl). Т_{пл.} 212 °C (розкл.)

В7. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-діетил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-діетил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С7) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку (сполука В7). Т_{пл.} 178-179 °C

В8. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-метил-2-піперидин-4-іл-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-4-пропіл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С8) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В8*HCl). Т_{пл.} 147-152 °C

В9. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2-піперидин-4-іл-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 5-(3,4-диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука С9) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В9*HCl). Т_{пл.} 214-216 °C

В10. 4-(3,4-Диметоксифеніл)-2-піперидин-4-іл-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 1), при використанні 4-(3,4-диметоксифеніл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-ону (сполука С10) та трет-бутилового ефіру 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука Е1) як вихідні речовини, при цьому одержували гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки (сполука В10*HCl). Т_{пл.} 235 °C (розкл.)

В11. 5-(3-Гідрокси-4-метоксифеніл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі 89, при використанні гідрохлориду 5-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону (сполука В4*HCl) як вихідна сполука (сполука В11).

В12. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2-(піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі В1 (Варіант 2), при використанні метилового ефіру 3-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (сполука D12) та дигідрохлориду

піперидин-4-ілгідазину як вихідні речовини, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку (сполука B12). $T_{пл}$ 125 °C (розкл.)

C1. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Метиловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (192 г, сполука D1) розчиняли в етанолі (600 мл), додавали гідазингідрат (145 мл) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 17 год. Суміш концентрували в вакуумі, ресуспендували в етанолі (400 мл) та знову концентрували. Тверду речовину нагрівали зі зворотним холодильником протягом 60 хв в етанолі (400 мл), охолоджували до КТ та фільтрували. Одержану сполуку промивали етанолом (50 мл), додавали діетиловий ефір (100 мл) та сушили в вакуумі при 50 °C. $T_{пл}$ 193-194 °C

C2. 5-(3,4-Діетоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C1, при використанні метилового ефіру 3-(3,4-діетоксифеніл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (сполука D2) та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 121-122 °C

C3. 5-[3-(Циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C1, при використанні метилового ефіру 3-[3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (сполука D3) та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 83-85 °C

C4. 5-[3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C1, при використанні метилового ефіру 3-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти (сполука D4) та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 201-206 °C

C5. 5-(7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Діізопропіламін (1,1 г) розчиняли в ТГФ (50 мл) в атмосфері сухого азоту, охолоджували до 0 °C та по краплях додавали n-BuLi (7,5 мл, 1,6 М в гексані). Потім суміш охолоджували до -40 °C на бані ацетон/азот та додавали метиловий ефір 2-метилпропанової кислоти (1,2 г). Одержану суміш перемішували протягом ще 15 хв при -40 °C, потім по краплях додавали 7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонілхлорид (2,6 г), розчинений в ТГФ (50 мл), протягом 60 хв, підтримуючи температуру нижче -40 °C. Охолодну баню вилучали та перемішування продовжували протягом ще 60 хв при КТ, додавали 4 М розчин соляної кислоти (10 мл), ТГФ вилучали в вакуумі та водний шар екстрагували етилацетатом. Розчин етилацетату послідовно промивали водою (50 мл), 1 М розчином карбонату натрію (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в етанолі, додавали гідазингідрат (2,4 г) та одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Після охолодження до КТ осад відокремлювали фільтруванням та сушили. $T_{пл}$ 202-205 °C

C6. 5-(7-Метокси-3H-спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C5, при використанні 7-метокси-2,2-спіроциклопентил-2,3-дигідробензофуран-4-карбонілхлориду, метилового ефіру 2-метилпропанової кислоти та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 214-215 °C

C7. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4,4-діетил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C5, при використанні 3,4-диметоксибензоїлхлориду, метилового ефіру 2-етилбутанової кислоти та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 41-42 °C

C8. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-метил-4-пропіл-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C5, при використанні 3,4-диметоксибензоїлхлориду, метилового ефіру 2-метилпентанової кислоти та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 119-120 °C

C9. 5-(3,4-Диметоксифеніл)-4-етил-4-метил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C5, при використанні 3,4-диметоксибензоїлхлориду, метилового ефіру 2-метилбутанової кислоти та гідазингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 145-146 °C

C10. 4-(3,4-Диметоксифеніл)-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі C5, при використанні 3,4-диметоксибензоїлхлориду, метилового ефіру циклопентанкарбонової кислоти та гідразингідрату як вихідні речовини. $T_{пл}$ 200-202 °C

D1. Метилловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти

Діізопропіламін (124 мл) розчиняли в ТГФ (500 мл) в атмосфері сухого азоту, охолоджували до 0 °C та по краплях додавали n-BuLi (550 мл, 1,6 М в гексані). Потім суміш охолоджували до -40 °C на бані ацетон/азот та додавали метилловий ефір 2-метилпропанової кислоти (100 мл). Одержану суміш перемішували протягом ще 15 хв при -40 °C, потім по краплях протягом 60 хв додавали 3,4-диметоксибензоїлхлорид (160,5 г), розчинений в ТГФ (750 мл), підтримуючи температуру суміші нижче -40 °C. Охолодну баню вилучали та перемішували протягом ще 60 хв при КТ, додавали 4 М розчин соляної кислоти (150 мл), шар ТГФ відокремлювали та промивали водою (100 мл), 1 М розчином карбонату натрію (200 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$ та концентрували в вакуумі.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,82 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, 1H, J 1,4, 8,4 Гц), 7,99 (d, 1H, J 1,4 Гц).

D2. Метилловий ефір 3-(3,4-діетоксифеніл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі D1, при використанні метилового ефіру 2-метилпропанової кислоти та 3,4-діетоксибензоїлхлориду як вихідні речовини.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,31-154 (dt, 6H, J 5,6 Гц), 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,07 (m, 6H), 6,82 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, 1H, J 1,4, 8,4 Гц), 7,99 (d, 1H, J 1,4 Гц).

D3. Метилловий ефір 3-[3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл]-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі D1, при використанні метилового ефіру 2-метилпропанової кислоти та 3-циклопропілметокси-4-дифторметоксибензоїлхлориду як вихідні речовини.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 6H), 1,46 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,82 (d, J 5,7 Гц, 2H), 6,30 (s, 0,4H), 6,68 (s, 0,6H), 7,07 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, 1H, J 1,4, 8,4 Гц), 7,49 (d, 1H, J 1,4 Гц).

D4. Метилловий ефір 3-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі D1, при використанні метилового ефіру 2-метилпропанової кислоти та 3-бензилокси-4-метоксибензоїлхлориду у вигляді вихідних сполук.

ЯМР ($CDCl_3$): 1,46 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,12 (2, 2H), 6,83 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,20-7,55 (m, 7H).

D12. Метилловий ефір 3-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,2-диметил-3-оксопропанової кислоти

Стадія 2

Mg (2,63 г) в безводному ТГФ (75 мл) попередньо нагрівали до 55 °C, обробляли йодом (20 мг) та метилйодидом (20 мг), додавали 5-бром-7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран (25,7 г, див. нижче) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. до повного розчинення Mg. Диметилловий ефір диметилмалонової кислоти (20 г) розчиняли в безводному ТГФ (40 мл), охолоджували до -60 °C та по краплях протягом 1 год. при зазначеній температурі додавали свіжоприготовлений реагент Гриньяра. Реакційну суміш нагрівали до 5 °C, реакцію зупиняли при додаванні насиченого водного розчину хлориду амонію (250 мл), двічі екстрагували ефіром, об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ та розчинник вилучали при зниженому тиску. Неочищений продукт містив невелику кількість диметилового ефіру диметилмалонової кислоти, що не прореагував, який в основному можна вилучити при перегонці в вакуумі. Неочищений продукт використовували в реакції циклізації без додаткового очищення.

Стадія 1

5-Бром-7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран

7-Метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран (56 г) розчиняли в 2-метилтетрагідрофурані (200 мл), порціями додавали N-бромсукцинімід (58 г), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 50 °C, реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при КТ, в суміш додавали воду та діетилловий ефір, фази розділяли, органічну фазу промивали 1 М водним розчином карбонату натрію, сушили над $MgSO_4$, розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали при перегонці в вакуумі, при цьому

одержували 5-бром-7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран. $T_{\text{кип.}}$ 122–124 °C (0,007 мбар)

Е1. трет-Бутиловий ефір 4-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]піперидин-1-карбонової кислоти трет-Бутиловий ефір 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (201 г), триетиламін (160 мл) та 4-диметиламінопіридин (6,0 г) розчиняли в ДХМ (750 мл), додавали 4-толуолсульфонілхлорид (191 г) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 год., охолоджували на льодяній бані та підкислювали 1 М H_2SO_4 (100 мл), органічний шар промивали водою (300 мл, двічі), 1 М розчином Na_2CO_3 (250 мл, двічі), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. $T_{\text{пл.}}$ 98-101 °C

F1. 5-(Бензилокси)-2-метилбензойна кислота

Стадія 4

Бензиловий ефір 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (5,5 г, див. вище) розчиняли в 2 М водному розчині гідроксиду натрію (100 мл), перемішували при КТ протягом 2 днів та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ, двічі промивали діетиловим ефіром, підкислювали концентрованою соляною кислотою, екстрагували ДХМ, органічну фазу сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку.

Стадія 3

Бензиловий ефір 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти

Суміш 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (2,6 г, див. нижче), карбонату калію (7,0 г) та бензилхлориду (3,8 мл) в ДМФА (50 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом та фази розділяли. Органічну фазу тричі промивали 1 М розчином карбонату натрію та один раз сольовим розчином, сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували бензиловий ефір 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2

5-Гідрокси-2-метилбензойна кислота

В суміш 5-аміно-2-метилбензойної кислоти (4,27 г, див. нижче), концентрованої сірчаної кислоти (6 мл) та води (10 мл) додавали лід (50 мл), потім по краплях додавали нітрит натрію (2,1 г) в воді (15 мл), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 7 °C. Після перемішування суміші протягом 30 хв по краплях при нагріванні зі зворотним холодильником додавали концентровану сірчану кислоту (20 мл) та воду (20 мл). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хв та перемішували протягом ночі при КТ. Суміш розподіляли між водою та етилацетатом, органічну фазу сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску. Для подальшого очищення одержаний неочищений продукт розчиняли в діетиловому ефірі, органічну фазу промивали водою, сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували 5-гідрокси-2-метилбензойну кислоту, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 1

5-Аміно-2-метилбензойна кислота

2-Метил-5-нітробензойну кислоту (5,24 г) розчиняли в етанолі (250 мл), додавали паладій на вугіллі (0,5 г, 5 %) та реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при КТ протягом ночі до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ. Суміш фільтрували через шар целіту та розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищену 5-аміно-2-метилбензойну кислоту, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

F2. 5-(Бензилокси)-2-метилбензоїлхлорид

В суміш 5-(бензилокси)-2-метилбензойної кислоти (3,3 г, сполука F1) в ДХМ (80 мл) додавали оксалоїлхлорид (1,4 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі в атмосфері азоту. Розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення.

F3. 5-(Бензилокси)-2-хлорбензоїлхлорид

Стадія 4

Зазначену в заголовку сполуку 5-(бензилокси)-2-хлорбензоїлхлорид одержували аналогічно тому, як описано в прикладі F2, при використанні 5-(бензилокси)-2-хлорбензойної кислоти як вихідна сполука.

Стадія 3

5-(Бензилокси)-2-хлорбензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі F1 (стадія 4), при використанні бензилового ефіру 5-(бензилокси)-2-хлорбензойної кислоти як вихідна сполука.

Стадія 2

5 Бензиловий ефір 5-(бензилокси)-2-хлорбензойної кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі F1 (стадія 3), при використанні 2-хлор-5-гідроксибензойної кислоти як вихідна сполука.

Стадія 1

2-Хлор-5-гідроксибензойна кислота

10 Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно тому, як описано в прикладі F1 (стадія 2), при використанні 5-аміно-2-хлорбензойної кислоти як вихідна сполука.

F4. 5-(Дифторметокси)-2-метилбензойна кислота

Стадія 3

15 Метиловий ефір 5-(дифторметокси)-2-метилбензойної кислоти (47,5 г) розчиняли в суміші метанолу (120 мл), гідроксиду натрію (10,4 г) та води (80 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником та перемішували протягом 1 год. при КТ до повного завершення реакції за даними аналізу ТШХ, більшу частину упарювали при зниженому тиску та одержаний розчин підкислювали 1н. водним розчином соляної кислоти. Осад відокремлювали та промивали петролейним ефіром, при цьому одержували зазначену в заголовку сполуку.

20 Стадія 2

Метиловий ефір 5-(дифторметокси)-2-метилбензойної кислоти

Хлор(дифтор)метан при перемішуванні протягом 90 хв додавали в суміш метилового ефіру 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (50 г, див. нижче), тетрабутиламонійброміду (1,21 г), водного розчину гідроксиду натрію (52 г, 50 мас. %) та діоксану (500 мл). Реакційну суміш 25 фільтрували та фільтрат підкислювали до pH 1-2 при додаванні 1н. водного розчину соляної кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом тричі, об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали на колонці (силікагель та петролейний ефір), при цьому одержували метиловий ефір 5-(дифторметокси)-2-метилбензойної кислоти, який використовували на наступній стадії без 30 додаткового очищення.

Стадія 1

Метиловий ефір 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти

В суміш 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (107 г, сполука, описана в прикладі F1, стадія 2) в метанолі (1000 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (251,1 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником та перемішували протягом 2 год. при КТ. Після вилучення із суміші 35 при зниженому тиску більшої частини розчинника додавали воду (100 мл) та pH доводили до 7 при додаванні насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом (200 мл), об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та розчинник вилучали при зниженому тиску, при цьому одержували метиловий ефір 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

40 F5. 2-Метил-5-(трифторметокси)бензойна кислота

Стадія 3

Зазначену в заголовку сполуку 2-метил-5-(трифторметокси)бензойну кислоту одержували аналогічно тому, як описано в прикладі F4 (стадія 3), при використанні метилового ефіру 2-метил-5-(трифторметокси)бензойної кислоти як вихідна сполука.

45 Стадія 2

Метиловий ефір 2-метил-5-(трифторметокси)бензойної кислоти

Метиловий ефір 2-метил-5-(трифторметокси)бензоат одержували аналогічно методу, описаному в літературі: M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama, Oxidative Desulfurization-Fluorination of Xanthates: A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers and Difluoro(methylthio)methyl Ethers, Tetrahedron Lett. 33, 4173-4176 (1992); K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers by Oxidative Desulfurization-Fluorination of Dithiocarbonates, Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 471-484 (2000). Відповідно до даного методу метиловий ефір 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (сполука, описана в прикладі F4, стадія 1) 50 взаємодіє з відповідним ксантатом метилового ефіру 2-метил-5-[[метилсульфаніл]карбонотіоїл]оксобензойної кислоти в присутності CS_2 , яку потім перетворювали на зазначену в заголовку сполуку метиловий ефір 2-метил-5-(трифторметокси)бензойної кислоти при обробці комплексом ксантату фтороводень/піридин та 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїном.

60

Промислова придатність

Застосування в медицині

Сполуки формули 1, солі сполук формули 1, стереоізомери сполук формули 1 і солі стереоізомерів сполук формули 1 за даним винаходом в даному контексті називаються сполуками за даним винаходом. Насамперед, сполуки за даним винаходом можна використовувати в фармацевтиці.

Сполуки за даним винаходом як інгібітори фосфодіестерази 4 (PDE4), мають важливі фармацевтичні властивості, що дозволяє їх використовувати як комерційні препарати.

Інгібітори PDE4 можна використовувати при лікуванні або профілактиці різних захворювань і порушень. Їх можна використовувати, з одного боку, для лікування бронхіальних захворювань (для лікування обструкції дихальних шляхів за рахунок бронхорозширювальної дії, але також за рахунок підвищення частоти дихання або активності дихального центру) і для усунення еректильної дисфункції за рахунок їх судинорозширювальної дії, але, з іншого боку, насамперед, для лікування порушень, насамперед, запальної природи, наприклад, запалення дихальних шляхів, шкіри, кишечника, очей, ЦНС і суглобів, які опосередковуються медіаторами, такими як гістамін, ФАТ (фактор активації тромбоцитів), похідні арахідонової кислоти, такі як лейкотриєни і простагландини, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни, альфа-, бета- і гама-інтерферони, фактор некрозу пухлини (ФНП) або вільні кисневмісні радикали і протеази.

Насамперед, інгібітори PDE4 можна використовувати при лікуванні або профілактиці різних захворювань або порушень, таких як, наприклад:

гострі і хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як, але не обмежуючись тільки ними, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень), легенева гіпертензія і фіброз легень,

захворювання, пов'язані з алергією і/або хронічні, імунологічні мнимі реакції у відділі верхніх дихальних шляхів (гортань, ніс) і в розташованих поруч відділах (придаткові пазухи носа, очі), такі як, але не обмежуючись тільки ними, алергічний риніт/синусит, хронічний риніт/синусит, алергічний кон'юнктивіт і також назальні поліпи,

дерматологічні захворювання, насамперед, проліферативні, запальні і алергічні, такі як, але не обмежуючись тільки ними, псоріаз (звичайний), токсична і алергічна контактна екзема, atopічний дерматит (екзема), себореяна екзема, лишай простий, сонячні опіки, сверблячка в анально-статевих відділах, осередкова aloпeція, гіпертрофічні шрами, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярний і обширний піодерматоз, ендогенні і екзогенні вугри, рожеві вугри і інші проліферативні, запальні і алергічні порушення шкіри,

захворювання, пов'язані з надлишковим вивільненням ФНП і лейкотриєнів, такі як, наприклад, захворювання артритного типу, наприклад, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит і інші артритні стани,

фіброзні захворювання, такі як, але не обмежуючись тільки ними, кистозний фіброз, легеневий фіброз, фіброз печінки і фіброз нирок,

вірусний, алкогольний або гострий, індукований лікарськими засобами, і швидкоплинний гепатит, жировий гепатоз (алкогольний і неалкогольний стеатогепатит),

захворювання імунної системи, такі як, але не обмежуючись тільки ними, СНІД, розсіяний склероз, реакція трансплантат-проти-хазяїна, відторгнення алотрансплантата,

кахексія, ракова кахексія, кахексія при СНІД,

види шоку, такі як, але не обмежуючись тільки ними, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку і респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД),

захворювання шлунково-кишкового тракту, такі як хвороба Крона і виразковий коліт,

кардіологічні захворювання, які піддаються лікуванню інгібіторами ФДЕ, такі як серцева недостатність,

захворювання, які піддаються лікуванню інгібіторами ФДЕ за рахунок їх тканин-релаксантаної дії, такі як, наприклад, еректильна дисфункція, ниркові коліки і коліки сечоводу, пов'язані з нирковими каменями або онкологічною дією (для лікування передчасних пологів), гломерулонефрит і інші інфекції сечових шляхів,

нецукровий діабет, цукровий діабет (тип I і, насамперед, тип II), рак (насамперед, лімфоїдний і мієлоїдний лейкоз), остеопороз,

захворювання, пов'язані з пригніченням церебрального метаболізму, такі як, але не обмежуючись тільки ними, церебральна деменція, старече слабоумство (хвороба Альцгеймера), порушення пам'яті, пов'язане з хворобою Паркінсона або маразм,

а також захворювання центральної нервової системи, такі як, але не обмежуючись тільки ними, депресія, стан тривоги, ушкодження спинного мозку, шизофренія або артеріосклеротична деменція.

Таким чином, даний винахід крім того відноситься до сполук за даним винаходом для застосування при лікуванні або профілактиці захворювань, насамперед захворювань, інтенсивність симптомів яких знижується при дії фосфодіестерази 4, насамперед захворювань, описаних вище.

Переважно даний винахід відноситься до сполук за даним винаходом для застосування при лікуванні або профілактиці представлених нижче захворювань:

10 гострі і хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ, легенева гіпертензія і фіброз легень, алергічний риніт, і шкірні захворювання, такі як псоріаз і atopічний дерматит (екзема), ревматоїдний артрит,

15 і запалення шлунково-кишкового тракту, такі як захворювання Крона і виразковий коліт.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, що інгібує фосфодіестеразу 4, насамперед, фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, інтенсивність симптомів яких знижується під дією інгібіторів фосфодіестерази 4, переважно, фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, описаних вище.

20

Насамперед, даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, таких як, але не обмежуючись тільки ними, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ, легенева гіпертензія або фіброз легень.

25

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики алергічного риніту.

30 Більше того, даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань шкіри, таких як, але не обмежуючись тільки ними, псоріаз або atopічний дерматит (екзема).

Даний винахід відноситься також до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики ревматоїдного артрити.

35

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики запалення шлунково-кишкового тракту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, захворювання Крона і виразковий коліт.

40

Насамперед, в кращому варіанті здійснення даного винаходу як сполуки для описаних вище застосувань пропонуються сполуки, описані в розділі Приклади, або фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом.

В даному винаході, крім того, пропонується спосіб лікування або профілактики захворювань, який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

45

Насамперед, в даному винаході пропонується спосіб лікування або профілактики одного із зазначених вище захворювань, який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

50 Насамперед, в даному винаході пропонується спосіб лікування або профілактики захворювання, інтенсивність симптомів якого знижується при дії інгібіторів фосфодіестерази 4, який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

Переважно, даний винахід відноситься до способу лікування або профілактики гострого і хронічного захворювання дихальних шляхів, такого як, але не обмежуючись тільки ними, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ, легенева гіпертензія або фіброз легень, причому зазначений спосіб полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

55

В даному винаході пропонується також спосіб лікування або профілактики алергічного риніту, який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

Більше того, в даному винаході пропонується спосіб лікування або профілактики захворювань шкіри, таких як, але не обмежуючись тільки ними, псоріаз або атопічний дерматит (екзема), який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

В даному винаході також пропонується спосіб лікування або профілактики ревматоїдного артриту, який полягає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

Крім того, в даному винаході пропонується спосіб лікування або профілактики захворювання шлунково-кишкового тракту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, хвороба Крона і виразковий коліт, причому зазначений спосіб полгає у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за даним винаходом.

В представлених вище способах, пацієнтом краще є ссавець, більш краще людина. Більше того, в представлених вище способах можна використовувати принаймні одну сполуку за даним винаходом. Краще використовувати одну або дві сполуки за даним винаходом, більш краще використовувати одну сполуку за даним винаходом.

В самому кращому варіанті здійснення даного винаходу описані вище способи лікування або профілактики одного із описаних вище захворювань, полягають у введенні пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, як описано в розділі Приклади, або її фармацевтично прийнятної солі.

Фармацевтичні композиції

В даному винаході пропонується фармацевтична композиція, що включає принаймні одну сполуку за даним винаходом в суміші принаймні з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

Краще фармацевтична композиція включає одну або дві сполуки за даним винаходом. Більш краще фармацевтична композиція включає одну сполуку за даним винаходом.

Насамперед, в кращому варіанті фармацевтична композиція включає сполука, описана в розділі Приклади, або її фармацевтично прийнятну сіль в суміші принаймні з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

Крім того, даний винахід включає фармацевтичну композицію за даним винаходом, яка інгібує фосфодіестеразу 4, і зазначена фармацевтична композиція призначена, насамперед, для лікування або профілактики захворювань, інтенсивність яких знижується під дією інгібіторів фосфодіестерази 4, насамперед, зазначена композиція призначена для профілактики і лікування захворювань, зазначених вище.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, описаних вище, насамперед, призначених для профілактики і лікування одного або більше наступних захворювань: гострі і хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ, легенева гіпертензія і фіброз легень, алергічний риніт і захворювання шкіри, такі як псоріаз і атопічний дерматит (екзема), ревматоїдний артрит і запалення шлунково-кишкового тракту, таке як хвороба Крона і виразковий коліт.

Сполуки за даним винаходом і, відповідно, фармацевтичні композиції, що включають сполуку за даним винаходом, можна вводити будь-яким придатним способом, наприклад, пероральним, сублінгвальним, букальним, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньошкірним, місцевим, чрезшкірним, назальним, в очі, внутрішньочеревним, внутрішньогрудинним, внутрішньокоронарним, трансуретральним, ректальним або вагінальним способом, інгаляцією або вдмухуванням. У залежності від характеристик конкретної сполуки кращим введенням є інгаляція або пероральне введення сполук за даним винаходом.

Інгаляційні та інтраназальні фармацевтичні композиції

Інгаляції включають місцеве введення в легені, наприклад, у вигляді аерозольних або сухих порошкових композицій.

Склади для інгаляцій включають порошкові композиції, переважно містять лактозу, і композиції-спреї, які являють собою, наприклад, водні розчини або суспензії або аерозолі, які доставляються із резервуара під тиском, з використанням придатного пропелента, наприклад, 1,1,1,2-тетрафторетану, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропану, діоксиду вуглецю або інших придатних газів.

Клас пропелентів, який характеризується мінімальною негативною дією на озоновий шар у порівнянні із стандартними хлорфторвуглеводнями, включає гідрофторвуглеводні і ряд

медичних аерозольних складів з використанням систем пропелентів, як описано, наприклад, в EP 0372777, W091/04011, W091/11173, W091/11495, W091/14422, W093/11743 і EP 0553298. В даних заявках описано одержання аерозолів в упаковці під тиском, призначених для введення лікарських засобів. В зазначених заявках описані також спроби виключити проблеми, пов'язані з використанням цього нового класу пропелентів, насамперед, проблем стабільності, пов'язаних з одержанням фармацевтичних складів. В заявках пропонується, наприклад, додавання одного або більше ексципієнтів, таких як полярні співрозчинники або зволожуючі агенти (наприклад, спирти, такі як етанол), алкани, диметилловий ефір, ПАР (що включають фторовані і нефторовані ПАР, карбонові кислоти, такі як олеїнова кислота, поліетоксилати і ін.) або агенти-наповнювачі, такі як цукор (див., наприклад, WO02/30394) і носії, такі як кромогліциєва кислота і/або недокроміл в концентраціях, при яких не проявляються терапевтична і профілактична активності (див. WO00/07567). Аерозольна форма може також являти собою аерозольний розпилювач.

Для одержання аерозольних суспензій сполуку за даним винаходом слід тонко подрібнити, щоби забезпечити інгаляцію практично всієї сполуки за винаходом в легені після введення аерозольного складу, таким чином середній розмір частинок сполуки за даним винаходом повинен становити менше 100 мкм, переважно, менше 20 мкм, і найбільш краще в діапазоні від 1 до 10 мкм (значення D50, наприклад, визначене методом лазерної дифракції).

Сухі порошкові композиції для інгаляції: для одержання фармацевтичних композицій, придатних (наприклад, оптимізованих) для введення інгаляцією, одержують фармацевтичну композицію, наприклад, у вигляді сухої порошкової композиції для інгаляції. Сухий порошок містить тонко подрібнену сполуку за даним винаходом не обов'язково в суміші з тонко подрібненим фармацевтично прийнятним носієм, який переважно присутній, і може містити одне або більше речовин, які звичайно використовують як носії в сухих порошкових композиціях для інгаляцій, наприклад, сахариди, що включають моносахариди, дисахариди, полісахариди і альдиди, такі як арабіноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, маноза, сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, крохмаль, декстран або маніт. Найбільш кращим носієм є лактоза, насамперед, в формі моногідрату.

Сухий порошок можна розфасовувати в желатинові або пластикові капсули або блістери, призначені для використання в сухих порошкових пристроях для інгаляції, причому переважно, сумарна маса сполуки за даним винаходом в суміші з носієм в кожній капсулі повинна становити від 5 мг до 50 мг. В другому варіанті, сухий порошок може міститися в резервуарі сухого порошкового пристрою для інгаляції, що включає множину доз. Капсули і ампули, наприклад, із желатину, або блістери, наприклад, із багатошарової алюмінієвої фольги, призначені для використання в інгаляторі або вдувачі, можуть містити порошкоподібну суміш сполук за даним винаходом і придатну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль, краще лактозу. В даному об'єкті сполуку за даним винаходом тонко подрібнюють, щоби забезпечити інгаляцію практично всієї сполуки за винаходом в легені після введення сухого порошкоподібного складу, таким чином, розмір частинок сполук за даним винаходом повинен становити менше 100 мкм, краще менше 20 мкм і більш краще в діапазоні від 1 до 10 мкм (значення D50, наприклад, визначене методом лазерної дифракції). Твердий носій за даним винаходом, в основному, характеризується максимальним діаметром частинок 300 мкм, краще 200 мкм, й найбільш кращий середній діаметр частинок становить від 40 до 100 мкм, краще від 50 до 75 мкм. Розмір частинок сполуки за даним винаходом і твердого носія за даним винаходом, якщо він присутній в сухих порошкових композиціях, можна знизити стандартними методами до необхідного рівня, наприклад, подрібнюванням в повітряструминному млині, кульовому млині або вібраційному млині, мікроосадженням, сушінням з розпиленням, ліофілізацією або перекристалізацією із надкритичного середовища.

Якщо композиція за даним винаходом в формі інгаляції являє собою тонко подрібнені частинки, то як сухий порошковий пристрій для інгаляції використовують, наприклад, пристрій для інгаляції сухих порошоків, призначений для доставки сухих порошкових форм із капсули або блістера, що містять стандартну дозу сухого порошку або декілька доз сухого порошку, в складі пристрою для інгаляції. Такі пристрої для інгаляції сухого порошку відомі в даній галузі. Наприклад, можна згадати інгалятори Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jethaler®, Clickhaler® або пристрої для інгаляції сухого порошку, описані в EP 0505321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 або EP 725725 (Ultrahaler®).

Склади для інгаляції розпиленням можна переробляти в суміші з водним носієм при додаванні агентів, таких як кислота або луг, буферні речовини, агенти для регуляції ізотонічності або антимікробні засоби. Їх можна стерилізувати фільтрацією або нагріванням в

автоклаві. Придатні способи для такого типу введення відомі в даній галузі техніки. Як приклад слід згадати спосіб Mystic® (див., наприклад, US6397838, US6454193 і US6302331).

Кращі стандартні лікарські форми включають склади, що містять фармацевтично ефективну дозу, як описано в даному контексті, або частину цієї кількості активного агента. Таким чином, у випадку складів, призначених для доставки відміряної дози із аерозольного резервуара під тиском, при одному натисканні на кнопку аерозольного резервуара доставляється половина терапевтично ефективної кількості, а при двох натисканнях на кнопку доставляється повна терапевтично ефективна доза.

В сухій порошковій композиції для інгаляції вміст сполуки за даним винаходом може, наприклад, становити від приблизно 0,1 % до приблизно 70 % (наприклад, приблизно від 1 % до приблизно 50 %, наприклад, від приблизно 5 % до приблизно 40 %, наприклад, від приблизно 20 % до приблизно 30 %) в розрахунку на масу композиції.

У випадку інтраназального введення, наприклад, спреї і розчини краще використовують у вигляді крапель. Інтраназальні спреї або краплі в ніс можуть містити водні або неводні носії за присутності або відсутності агентів, таких як загусники, буферні речовини або кислота або луг для регуляції pH, агенти для регуляції ізотонічності, консерванти або антиоксиданти.

Фармацевтичні композиції, придатні для зовнішнього місцевого введення

"Зовнішнє місцеве" введення означає місцеве введення на зовнішню частину тіла (тобто, виключаючи, наприклад, легені або порожнину рота, але включаючи губи або очі). Зовнішнє місцеве введення (тобто, через шкіру/черезшкірно) можна здійснювати, наприклад, при нанесенні на ділянки шкіри, уражені захворюванням або схильні до захворювань шкіри, таким як, наприклад, atopічний дерматит або псоріаз.

У випадку зовнішнього місцевого введення (наприклад, через шкіру/черезшкірно) придатними фармацевтичними складами є, наприклад, мазі, креми (звичайно фармацевтичні композиції типу "масло-у-воді" або "вода-в-маслі", звичайно емульсія), лосьйони, пасти, гелі, порошки, розчини, емульсії, суспензії, масла, спреї і пластири (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, черезшкірні терапевтичні системи).

В зовнішній місцевій фармацевтичній композиції, наприклад, мазі або композиції типу "масло-у-воді" або "вода-в-маслі", вміст сполуки за даним винаходом звичайно становить від 0,05 до 10 мас. %, краще від 0,1 до 5 мас. %, більш краще від 0,1 до 3 мас. %, ще більш краще від 0,5 до приблизно 2,5 мас. %, в розрахунку на масу композиції.

Фармацевтичні композиції для перорального або парентерального введення

Для парентерального способу введення, такого як, наприклад, внутрішньовенне, підшкірне або внутрішньом'язове введення, краще використовують розчини (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, стерильні розчини, ізотонічні розчини). Їх переважно вводять ін'єкцією або вливанням.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального (наприклад, внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового) введення можуть включати розчин або суспензію сполуки за даним винаходом в стерильному парентерально прийнятному носії (наприклад, стерильна вода) або парентерально прийнятному маслі. В другому варіанті, розчин можна ліофілізувати. Ліофілізовану фармацевтичну композицію, придатну для парентерального введення, можна при необхідності безпосередньо перед застосуванням розчиняти в відповідному розчиннику, наприклад, в стерильній воді або стерильному парентерально прийнятному водному розчині.

Фармацевтична композиція для перорального введення є рідкою або твердою, наприклад, являє собою сироп, суспензію або емульсію, а також може являти собою, наприклад, таблетку, таблетку з покриттям (драже), пігулку, пакетик, капсулу (мікротаблетку) або гранули.

Рідкий склад може необов'язково включати суспензію або розчин сполуки за даним винаходом в фармацевтично прийнятному рідкому носії, наприклад, в водному розчиннику, такому як вода, етанол або гліцерин, або в не водному розчиннику, такому як поліетиленгліколь або масло. Склад додатково може містити суспендуючий агент, консервант, ароматизатор і/або барвник.

Фармацевтична композиція для перорального введення у вигляді таблетки може включати одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин (наприклад, носії і/або ексципієнти), придатних для одержання складів таблеток. Носієм може, наприклад, бути лактоза, целюлоза або маніт, або носій може включати зазначені агенти. Таблетки можуть також містити один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, наприклад, зв'язувальний агент, змащувальну речовину і/або дезінтегруючий агент для таблеток.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом для перорального або парентерального введення краще містять сполуку або сполуки за даним винаходом в загальній кількості від 0,1

до 99,9 мас. %, більш краще від 5 до 95 мас. %, насамперед, від 20 до 80 мас. % в розрахунку на масу композиції.

В основному, як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна використати будь-які відомі агенти для одержання конкретної фармакологічної композиції. Наприклад, допоміжні речовини включають, але не обмежуючись тільки ними, розчинники, ексципієнти, диспергуючі агенти, емульгатори, солюбілізатори, гелеутворюючі речовини, основи мазей, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, носії, наповнювачі, зв'язувальні речовини, загусники, комплексоутворюючі речовини, дезінтегруючі агенти, буферні речовини, агенти, що підвищують проникність, полімери, змащувальні речовини, агенти для нанесення покриттів, пропеленти, речовини для регуляції тоничності, ПАР, барвники, ароматизатори, підсолоджувачі і барвники. Насамперед, використовують допоміжні речовини, що відповідають необхідному складу і необхідному способу введення.

Фармацевтичні композиції/склади можна одержувати способами, відомими спеціалістам в даній галузі, наприклад, при розчиненні, перемішуванні, грануляції, одержанні драже, розтиранні в порошок, емульгуванні, інкапсулюванні, включенні в матрицю або ліофілізації.

Дозування

В основному фармацевтичні композиції за даним винаходом вводять в дозі, що містить сполуку за даним винаходом в діапазоні, відомому для інгібіторів фосфодіестерази 4.

Фармацевтично прийнятні сполуки за даним винаходом краще вводять в добовій дозі (для дорослих пацієнтів), наприклад, в пероральній або парентеральній дозі від 0,01 мг до 250 мг один раз на добу, краще від 0,05 мг до 100 мг один раз на добу, більш краще від 0,05 мг до 10 мг один раз на добу, в назальній або інгаляційній дозі від 0,001 мг до 10 мг один раз на добу, краще від 0,01 мг до 7,5 мг один раз на добу, більш краще від 0,01 мг до 5 мг один раз на добу, сполуки за даним винаходом в розрахунку на сполуку в вільній формі (тобто не у вигляді гідрату, сольвату або солі сполуки).

У зв'язку з цим слід відзначити, що доза залежить, наприклад, від конкретної використовуваної сполуки, виду тварини, що підлягає лікуванню, віку, маси тіла, стану здоров'я, статі та дієти суб'єкта, що потребує лікування, способу і часу введення, швидкості виведення, тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, і комбінації лікарського засобу.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити у вигляді однократної дози один раз на добу або у вигляді багаторазових розділених доз, наприклад, від 2 до 4 доз на добу. Однократна доза фармацевтичної композиції може містити у випадку введення інгаляцією, наприклад, від 0,001 мг до 10 мг, краще від 0,01 мг до 7,5 мг, більш краще від 0,01 мг до 5 мг сполуки за даним винаходом. Краще введення фармацевтичної композиції у вигляді однократної дози один раз на добу.

Комбінації

У залежності від конкретного захворювання, що підлягає лікуванню або профілактиці, можна не обов'язково спільно вводити додаткові терапевтичні агенти, які звичайно вводять для лікування або профілактики зазначеного захворювання, зі сполуками за даним винаходом.

В кращому варіанті, принаймні одну сполуку за даним винаходом вводять спільно, принаймні з одним терапевтичним агентом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетичні агенти, агоністи β_2 -адренорецепторів, антагоністи рецепторів H1, антагоністи рецепторів лейкотриєнів, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі поверхнево-активні речовини і антибіотики.

Термін "терапевтичний агент" включає кортикостероїди, антихолінергетичні агенти, агоністи β_2 -адренорецепторів, антагоністи рецепторів H1, антагоністи рецепторів лейкотриєнів, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики у вигляді вільних сполук, фармацевтично прийнятних солей, описаних вище, фармацевтично прийнятних похідних, описаних вище (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, похідні ефірів, N-оксиди і т.п.), сольватів (гідратів), описаних вище, і стереоізомери сполук, солей, похідних і сольватів.

Спільне введення принаймні однієї сполуки за даним винаходом принаймні з одним терапевтичним агентом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетичні агенти, агоністи β_2 -адренорецепторів, антагоністи рецепторів H1, антагоністи рецепторів лейкотриєнів, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики можна здійснювати у вигляді фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів.

Термін "фіксована комбінація" означає комбінацію, у якій сполука за даним винаходом і терапевтичний агент, призначений для спільного введення, присутні в стандартній лікарській формі або однократній лікарській дозі. Прикладом фіксованої комбінації є фармацевтична композиція, у якій сполука за даним винаходом і терапевтичний агент входять до складу суміші для однократного введення. Іншим прикладом фіксованої комбінації є фармацевтична композиція, у якій сполука за даним винаходом і терапевтичний агент знаходяться в складі однієї лікарської форми без попереднього змішування.

"Нефіксована комбінація" або "набір компонентів" означає комбінацію, у якій сполука за даним винаходом і терапевтичний агент знаходяться в складі декількох стандартних лікарських форм. В нефіксованій комбінації або в наборі компонентів сполука за даним винаходом і терапевтичний агент представлені у вигляді окремих складів. Їх упаковують в одну упаковку у вигляді окремих компонентів комбінації, призначених для одночасного, послідовного або роздільного застосування в комбінованій терапії. Краще одночасне або послідовне введення сполуки за даним винаходом і терапевтичного агента. У випадку послідовного або роздільного введення сполук за даним винаходом і терапевтичного агента, сполуку за даним винаходом можна вводити до або після введення терапевтичного агента.

При послідовному введенні період між введенням сполуки за даним винаходом і терапевтичного агента (або навпаки) по можливості повинен бути коротким (наприклад, період, необхідний для проковтування однієї таблетки після іншої).

При роздільному введенні необхідний тривалий період між введенням сполуки за даним винаходом і терапевтичного агента. В кращому варіанті сполуку за даним винаходом вводять в той період, коли терапевтичний агент (або навпаки) вже здійснює терапевтичний ефект на пацієнта, що потребує лікування.

В більш кращому варіанті спільно вводять принаймні одну сполуку за даним винаходом принаймні з одним терапевтичним агентом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетичні засоби, агоністи β_2 -адренорецепторів, антагоністи рецепторів H1, антагоністи рецепторів лейкотриєнів, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики, причому при такому введенні спостерігається більш високий терапевтичний ефект у порівнянні з сумарним терапевтичним ефектом, який спостерігається, якщо сполуку за даним винаходом і додатковий терапевтичний агент вводять окремо одна від одного.

Типи складів сполуки за даним винаходом і терапевтичного агента в нефіксованій комбінації або в наборі компонентів є однаковими, тобто обидва компонента, сполука за даним винаходом і терапевтичний агент, представлені, наприклад, у вигляді порошку, розчину або суспензії, призначених для введення інгаляцією, або є різними, тобто, призначені для різних форм введення, наприклад, сполуку за даним винаходом представлено у вигляді порошку, розчину або суспензії, призначених для введення інгаляцією, а терапевтичний агент знаходиться у вигляді таблетки або капсули для перорального введення.

У зв'язку з цим в даному винаході пропонується фармацевтична композиція у вигляді фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів, яка включає, принаймні, одну сполуку за даним винаходом, принаймні, один терапевтичний агент, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетичні засоби, агоністи β_2 -адренорецепторів, антагоністи рецепторів H1, антагоністи рецепторів лейкотриєнів, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики, і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), агоніст β_2 -адренорецепторів і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед в кращому варіанті згадані вище фіксовані комбінації, нефіксовані комбінації або набір компонентів включають:

- сполуку за даним винаходом і салбутамол,
- сполуку за даним винаходом і мілветерол,
- сполуку за даним винаходом і індакатерол,
- сполуку за даним винаходом і кармотерол,
- сполуку за даним винаходом і салметерол,
- сполуку за даним винаходом і формотерол,
- й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю салбутамолу є сульфат салбутамолу. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю мілветеролу є гідрохлорид мілветеролу. В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю кармотеролу є гідрохлорид кармотеролу. В ще одному кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю сальмотеролу є ксинафоат салметеролу. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю формотеролу є полуфумарат формотеролу. В ще одному кращому варіанті R, R-формотерол є стереоізомером формотеролу. В другому кращому варіанті L-тарtrat R, R-формотеролу є фармацевтично прийнятною сіллю R, R-формотеролу.

Краще агоністом β_2 -адренорецептора є агоніст β_2 -адренорецептора пролонгованої дії, насамперед, переважно, агоністи β_2 -адренорецепторів здійснюють терапевтичний ефект впродовж 12-24 год. Більше того, краще агоніст β_2 -адренорецептора призначений для введення інгаляцією один раз на добу і для одночасного введення інгаляцією.

Краще комбінація сполуки за даним винаходом і агоністу β_2 -адренорецептора призначена для лікування або профілактики бронхіальної астми і ХОЗЛ.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), кортикостероїд і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В, насамперед, кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

сполуку за даним винаходом і будезонід,
сполуку за даним винаходом і флутиказон,
сполуку за даним винаходом і беклометазон,
сполуку за даним винаходом і мометазон,
сполуку за даним винаходом і ацетонід тримцинолону, або
сполуку за даним винаходом і циклезонід,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті фармацевтично прийнятною похідною флутиказону є флутиказон-17-пропіонат. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною похідною флутиказону є флутиказон-17-фуроат. В ще одному кращому варіанті фармацевтично прийнятною похідною беклометазону є беклометазон-17,21-дипропіоновий ефір. В кращому варіанті фармацевтично прийнятною похідною мометазону є фуроат мометазону.

Комбінація сполуки за даним винаходом і кортикостероїду переважно призначена для лікування або профілактики бронхіальної астми, ХОЗЛ, алергічного риніту або захворювання шкіри, такого як, наприклад, atopічний дерматит. Переважно кортикостероїд призначений для місцевого застосування, внутрішньоназального введення або введення інгаляцією, у деяких випадках, кортикостероїд можна використовувати також перорально.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), антихолінергетичний засіб і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

сполуку за даним винаходом і глікопіронію бромід,
сполуку за даним винаходом і аклідінію бромід,
сполуку за даним винаходом і тіотропію бромід або
сполуку за даним винаходом і іпратропію бромід,
сполуку за даним винаходом і даротропію бромід,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті (R, R)-глікопіронію бромід є стереоізомером глікопіронію броміду. В другому кращому варіанті тіотропію бромід використовують в формі його моногідрату.

Переважно антихолінергічний засіб вводять інгаляцією. Комбінація сполуки за даним винаходом і антихолінергічного засобу призначена для лікування і профілактики ХОЗЛ.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), антагоністи рецепторів H1 і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В більш кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

сполуку за даним винаходом і азеластин,

сполуку за даним винаходом і олопатадин,
 сполуку за даним винаходом і лоратадин,
 сполуку за даним винаходом і деслоратадин або
 сполуку за даним винаходом і цетиризин,

5 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю азеластану є гідрохлорид азеластану. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю олопатадину є гідрохлорид олопатадину. В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю цетиризину є гідрохлорид цетиризину. В кращому варіанті стереоізомером цетиризину є левоцетиризин. В

10 другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю левоцетиризину є дигідрохлорид левоцетиризину.

Комбінація сполуки за даним винаходом і агоністу рецептора H1 переважно призначена для лікування і профілактики алергічного риніту.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір 15 компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), антагоніст рецепторів лейкотриєнів і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

20 сполуку за даним винаходом і монтелукаст,
 сполуку за даним винаходом і пранлукаст або
 сполуку за даним винаходом і зафірлукаст,
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю монтелукасту є монтелукаст натрію. 25 В другому кращому варіанті пранлукаст використовують в формі його моногідрату.

Комбінація сполуки за даним винаходом і антагоністу рецепторів лейкотриєнів переважно призначена для лікування і профілактики бронхіальної астми.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір 30 компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), інгібітор 5-ліпоксигенази і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінації або набір компонентів включають:

35 сполуку за даним винаходом і zileuton,
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Комбінація сполуки за даним винаходом і інгібітору 5-ліпоксигенази переважно призначена для лікування і профілактики бронхіальної астми.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір 40 компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), інгібітор 5-фосфодіестерази і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

45 сполуку за даним винаходом і силденафіл,
 сполуку за даним винаходом і варденафіл,
 сполуку за даним винаходом і тадалафіл,
 сполуку за даним винаходом і уденафіл або
 сполука за даним винаходом і аванафіл
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

50 В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю сиденафілу є полуетрат сиденафілу, цитрат сиденафілу і мезилат сиденафілу, насамперед, краще використовувати цитрат сиденафілу. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю варденафілу є гідрохлорид варденафілу або дигідрохлорид варденафілу. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю аванафілу є безилат аванафілу.

55 Комбінація сполуки за даним винаходом і інгібітору ФДЕ5 переважно призначена для лікування і профілактики легеневої гіпертензії і ХОЗЛ.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір 60 компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), антагоніст ендотеліну і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

- 5 сполуку за даним винаходом і бозентан,
- сполуку за даним винаходом і амбризентан,
- сполуку за даним винаходом і атразентан,
- сполуку за даним винаходом і дарузентан,
- сполуку за даним винаходом і клазозентан або
- сполуку за даним винаходом і авозентан

- 10 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- В другому кращому варіанті бозентан використовують в формі його моногідрату. В ще одному кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю клазозентану є динатрієва сіль клазозентану. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятними солями атразентану є гідрохлорид атразентану або натрієва сіль атразентану. В другому кращому варіанті використовують R-енантіомер атразентану. В ще одному кращому варіанті використовують S-енантіомер дарузентану.

Комбінація сполуки за даним винаходом і антагоністів ендотеліну 5 переважно призначена для лікування і профілактики легеневої гіпертензії і ХОЗЛ.

- 20 В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), інгібітор редуктази HMG-CoA і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

- 25 сполуку за даним винаходом і ловастатин,
- сполуку за даним винаходом і правастатин,
- сполуку за даним винаходом і симвастатин,
- сполуку за даним винаходом і аторвастатин,
- сполуку за даним винаходом і флувастатин,
- сполуку за даним винаходом і розувастатин,
- 30 сполуку за даним винаходом і пітавастатин,
- сполуку за даним винаходом і бервастатин,
- сполуку за даним винаходом і далвастатин або
- сполуку за даним винаходом і гленвастатин

- 35 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- В кращому варіанті фармацевтично прийнятними солями правастатину є калієва, літієва, натрієва і напівкальцієва солі правастатину. Переважно фармацевтично прийнятною сіллю правастатину є натрієва сіль правастатину. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю симвастатину є натрієва сіль симвастатину. В кращому варіанті фармацевтично прийнятними солями аторвастатину є калієва, натрієва і напівкальцієва солі аторвастатину. Наибільш кращою фармацевтично прийнятною сіллю аторвастатину є напівкальцієва сіль аторвастатину. Наприклад, як гідрата аторвастатину можна згадати тригідрат і півторагідрат напівкальцієвої солі аторвастатину. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю флувастатину є натрієва сіль флувастатину. В кращому варіанті фармацевтично прийнятними солями розувастатину є калієва, літієва, натрієва, напівмагнієва і напівкальцієва солі розувастатину. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю розувастатину є напівкальцієва сіль розувастатину. В ще одному кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю розувастатину є натрієва сіль розувастатину. В кращому варіанті фармацевтично прийнятними солями пітавастатину є калієва, натрієва і напівкальцієва солі пітавастатину. В другому кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю пітавастатину є напівкальцієва сіль пітавастатину.

Комбінація сполуки за даним винаходом і інгібітору редуктази HMG-CoA переважно призначена для лікування і профілактики ХОЗЛ.

- 55 В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), легеневий ПАР і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

- 60 сполуку за даним винаходом і лузупултид,
- сполуку за даним винаходом і альфа-поракант,

сполуку за даним винаходом і синапултид,
 сполуку за даним винаходом і беракант,
 сполуку за даним винаходом і бовакант,
 сполуку за даним винаходом і кольфосцерилапальмітат,
 5 сполуку за даним винаходом і ПАР-ТА або
 сполуку за даним винаходом і калфакант,
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Комбінація сполуки за даним винаходом і легеневої ПАР переважно призначена для лікування і профілактики бронхіальної астми або ХОЗЛ.

10 В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), антибіотик і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір

15 компонентів включають:
 сполуку за даним винаходом і амоксицилін,
 сполуку за даним винаходом і ампіцилін,
 сполуку за даним винаходом і левофлоксацин,
 сполуку за даним винаходом і кларитроміцин,
 20 сполуку за даним винаходом і цiproфлораксацин,
 сполуку за даним винаходом і телітроміцин або
 сполуку за даним винаходом і азитроміцин

й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті амоксицилін використовують в формі його тригідрату. В другому кращому варіанті ампіцилін використовують в формі його тригідрату. В ще одному кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю ампіциліну є натрієва сіль ампіциліну. В другому кращому варіанті левофлоксацин використовують в формі його напівгідрату. В кращому варіанті фармацевтично прийнятною сіллю цiproфлораксацину є моногідрат гідрохлориду цiproфлораксацину. В другому кращому варіанті азитроліцин використовують в формі його моногідрату.

30 Комбінація сполуки за даним винаходом і антибіотиків переважно призначена для лікування і профілактики ускладнень, пов'язаних з бронхіальною астмою і ХОЗЛ.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), 35 кортикостероїд, агоніст β_2 -адренорецепторів і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

40 сполуку за даним винаходом, будезонід і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і індакатерол,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і кармотерол,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і салметерол,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і формотерол,
 45 сполуку за даним винаходом, флутиказон і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і індакатерол,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і кармотерол,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і салметерол,
 50 сполуку за даним винаходом, флутиказон і формотерол,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і індакатерол,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і кармотерол,
 55 сполуку за даним винаходом, беклометазон і салметерол,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і формотерол,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і індакатерол,
 60 сполуку за даним винаходом, мометазон і кармотерол,

5 сполуку за даним винаходом, мометазон і салметерол,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і формотерол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і індакатерол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і кармотерол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і салметерол,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і формотерол,
 10 сполуку за даним винаходом, циклезонід і салбутамол,
 сполуку за даним винаходом, циклезонід і мілветерол,
 сполуку за даним винаходом, циклезонід і індакатерол,
 сполуку за даним винаходом, циклезонід і кармотерол,
 сполуку за даним винаходом, циклезонід і салметерол або
 сполуку за даним винаходом, циклезонід і формотерол,
 15 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), агоніст β_2 -адренорецепторів, антихолінергічний засіб і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

20 Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:
 сполуку за даним винаходом, салбутамол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, сальбутамол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салбутамол і тіотропію бромід,
 25 сполуку за даним винаходом, салбутамол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салбутамол і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мілветерол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мілветерол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мілветерол і тіотропію бромід,
 30 сполуку за даним винаходом, мілветерол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мілветерол і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салметерол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салметерол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салметерол і тіотропію бромід,
 35 сполуку за даним винаходом, салметерол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, салметерол і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, формотерол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, формотерол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, формотерол і тіотропію бромід,
 40 сполуку за даним винаходом, формотерол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, формотерол і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, індакатерол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, індакатерол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, індакатерол і тіотропію бромід,
 45 сполуку за даним винаходом, індакатерол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, індакатерол і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, кармотерол і глікопіронію бромід,
 сполуку за даним винаходом, кармотерол і аклідінію бромід,
 сполуку за даним винаходом, кармотерол і тіотропію бромід,
 50 сполуку за даним винаходом, кармотерол і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, кармотерол і даротропію бромід,
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), кортикостероїд, антихолінергічний засіб і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

55 Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:
 сполуку за даним винаходом, будезонід і глікопіронію бромід,
 60 сполуку за даним винаходом, будезонід і аклідінію бромід,

сполуку за даним винаходом, будезонід і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, будезонід і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і глікопіронію бромід,
 5 сполуку за даним винаходом, флутиказон і аклідинію бромід,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, флутиказон і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і глікопіронію бромід,
 10 сполуку за даним винаходом, беклометазон і аклідинію бромід,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, беклометазон і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і глікопіронію бромід,
 15 сполуку за даним винаходом, мометазон і аклідинію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, мометазон і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і глікопіронію бромід,
 20 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і аклідинію бромід,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, ацетонід триамцинолону і даротропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, циклесонід і глікопіронію бромід,
 25 сполуку за даним винаходом, цикледонід і аклідинію бромід,
 сполуку за даним винаходом, цикледонід і тіотропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, цикледонід і іпратропію бромід,
 сполуку за даним винаходом, цикледонід і даротропію бромід,
 й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Зазначені вище потрібні комбінації використовують переважно для лікування і профілактики бронхіальної астми або ХОЗЛ.

Приклади комбінацій, насамперед, для зовнішнього місцевого введення (наприклад, для лікування atopічного дерматиту або псоріазу), можуть включати сполуку за даним винаходом і імунодепресант, наприклад, інгібітор кальціневрину, такий як пімекролімус або такролімус.

35 Таким чином, в другому кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), імунодепресанти і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована

40 комбінація або набір компонентів включають:

сполуку за даним винаходом і пімекролімус,
 сполуку за даним винаходом і такролімус,
 сполуку за даним винаходом і метотрексат,
 сполуку за даним винаходом і аскоміцин або
 45 сполуку за даним винаходом і циклоспорин А,

й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Зовнішній імунодепресант, що вводиться місцево, або вводиться у вигляді зовнішньо-місцевої композиції, можна вводити окремо від сполуки за даним винаходом (нефіксована комбінація або набір компонентів), або він може міститися в суміші зі сполукою за даним
 50 винаходом в складі зовнішньо-місцевої композиції (фіксована комбінація). В кращому варіанті зовнішньо-місцева комбінація являє собою крем, що містить пімекролімус в концентрації приблизно 1 мас. %. В другому кращому варіанті зовнішньо-місцева комбінація являє собою мазь, що містить такролімус в концентрації від приблизно 0,03 мас. % до приблизно 0,1 мас. %.

55 Інші комбінації для зовнішнього місцевого введення, насамперед, для лікування або профілактики atopічного дерматиту і псоріазу, можуть включати сполуку за даним винаходом і кортикостероїд. Крім комбінацій кортикостероїдів, описаних вище, можна також використовувати комбінації кортикостероїдів, представлені нижче.

В кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним
 60 винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль),

кортикостероїд і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

- 5 сполуку за даним винаходом і преднізолон,
- сполуку за даним винаходом і дексаметазон,
- сполуку за даним винаходом і бетаметазон або
- сполуку за даним винаходом і гідрокортизон,
- й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

10 В другому кращому варіанті описані вище кортикостероїди використовують в формі складного ефіру, такого як, наприклад, валерат-ацетат преднізолону, бутират гідрокортизону, ацетат гідрокортизону, валерат дексаметазону, пропіонат дексаметазону, дипропіонат дексаметазону, бутират пропіонат-бутерат бетаметазону або валерат-ацетат преднізолону.

Додаткові комбінації для зовнішнього місцевого введення, насамперед, для лікування псоріазу, можуть включати сполуку за даним винаходом і аналог вітаміну D.

15 Таким чином, в другому кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають сполуку за даним винаходом (насамперед, сполукою за даним винаходом є сполука, описана в одному із прикладів, або її фармацевтично прийнятна сіль), аналог вітаміну D і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Насамперед, в кращому варіанті згадані вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включають:

- 20 сполуку за даним винаходом і калцитриол,
- сполуку за даним винаходом і калципотриол або
- сполуку за даним винаходом і такалцитол,
- й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

25 У випадку, якщо два (або всі) компоненти комбінації – сполука за даним винаходом, а також і терапевтичний агент (агенти) – є у складі описаних вище комбінацій, обидва або всі такі компоненти можна використовувати для введення інгаляцією, причому в кращому варіанті пропонується одночасне введення двох (або всіх) компонентів комбінації інгаляцією з використанням пристрою для інгаляції комбінації. Такий пристрій для інгаляції комбінації може включати об'єднану фармацевтичну композицію для одночасного введення інгаляцією композиції, що включає обидві (або всі) індивідуальні сполуки конкретної комбінації.

30 В другому варіанті пристрій для інгаляції комбінації може містити окремі сполуки конкретної комбінації, які вводять одночасно, але зберігають окремо (або повністю, або частково розділяють у випадку трикомпонентних комбінацій), наприклад, у вигляді окремих фармацевтичних композицій.

35 У випадку нефіксованої комбінації або набору компонентів, що містять принаймні одну сполуку за даним винаходом і принаймні один терапевтичний агент, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецептора, антагоністи рецептора H1, антагоністи рецептора лейкотриєну, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики, сполуку за даним винаходом і терапевтичний агент, можна вводити однакоим способом, наприклад, не обмежуючись тільки ним, інгаляцією (або зовнішнім місцевим способом), або різними способами, наприклад, але не обмежуючись тільки ними, сполуку за даним винаходом можна, наприклад, вводити інгаляцією, а

45 терапевтичний агент можна вводити перорально.

У випадку спільного введення принаймні однієї сполуки за даним винаходом спільно принаймні з одним терапевтичним агентом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецептора, антагоністи рецептора H1, антагоністи рецептора лейкотриєну, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики, в формі фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів, доза сполуки за даним винаходом також як і доза терапевтичного агента знаходиться в діапазоні доз для стандартної монотерапії, при цьому найбільш ймовірно, що у

50 випадку спільного введення сполуки(сполук) за даним винаходом і терапевтичного агента можна, за рахунок індивідуального типу дії, знизити відповідні дози кожної сполуки, які позитивно впливають одна на одну і підсилюють дію одна одної.

55 У випадку спільного введення принаймні однієї сполуки за даним винаходом спільно принаймні з одним терапевтичним агентом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецептора, антагоністи рецептора H1, антагоністи рецептора лейкотриєну, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори

фосфодіестерази 5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори редуктази HMG-CoA, легеневі ПАР і антибіотики, в формі фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів, однократна доза відповідної фармацевтичної композиції/складу становить у випадку перорального або парентерального введення від 0,01 мг до 250 мг, краще від 0,05 мг до 100 мг, більш краще від 0,05 мг до 10 мг, або у випадку назального введення або введення інгаляцією від 0,001 мг до 10 мг, краще від 0,01 мг до 7,5 мг, більш краще від 0,01 мг до 5 мг сполуки за даним винаходом і від 0,01 мг до 4000 мг, краще від 0,1 мг до 2000 мг, більш краще від 0,5 мг до 1000 мг, ще більш краще від 1 мг до 500 мг терапевтичного агента, у залежності від терапевтичного агента, використаного для лікування захворювання, та способу введення. Переважно масове співвідношення принаймні однієї сполуки за даним винаходом і принаймні одного терапевтичного агента в фармацевтичній композиції/складі становить від 1000:1 до 1:1000, більш краще від 100:1 до 1:100, ще більш краще від 25:1 до 1:25.

Біологічні випробування

Вторинний медіатор, циклічний АМФ (цАМФ), відомий як інгібітор запальних і імунокомпетентних клітин. Ізоферменти PDE4 значною мірою експресуються в клітинах, приймаючих участь в ініціації і поширенні запальних захворювань (див. книгу Н. Tenor і С. Schudt, "Phosphodiesterase Inhibitors", "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, стор. 21-40 (1996)), і їх інгібування приводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ і таким чином до інгібування клітинної активації (J.E. Souness і ін., Immunopharmacology, т. 47, стор.127-162 (2000)).

Протизапальна активність інгібіторів PDE4, визначена на різних моделях тварин *in vivo*, описана в статті М.М. Teixeira, *TiPS*, т.18, стор. 164-170 (1997). Для вивчення інгібування PDE4 на клітинному рівні (*in vitro*) можна використовувати множину прозапальних реакцій відповіді. Приклади включають продукування супероксидів нейтрофільними (С. Schudt і ін., *Arch. Pharmacol.*, т. 344, стор. 682-690 (1991)) або еозинофільними (А. Hatzelmann і ін., *Brit. J. Pharmacol.*, т.114, стор. 821-831 (1995)) гранулоцитами, яке можна оцінювати методом індукованої люмінолом хемілюмінесценції, або синтез фактора некрозу пухлини- α моноцитами, макрофагами або дендритними клітинами (Gantner і ін., *Brit. J. Pharmacol.*, т. 121, стор. 221-231 (1997)) і *Pulmonary Pharmacol. Therap.*, т. 12, стор. 377-386 (1999)). Крім того, імуномодуючу активність інгібіторів PDE4 можна оцінювати при інгібуванні реакції відповіді Т-клітин, такої як синтез або проліферація цитокінів (D.M. Essayan, *Biochem. Pharmacol.*, т. 57, стор. 965-973 (1999)). Речовини, які інгібують секрецію вищезазначених прозапальних медіаторів, є речовинами, які інгібують PDE4. Інгібування PDE4 сполуками за винаходом є таким чином основним показником пригнічення запальних процесів.

Метод визначення інгібуючої активності щодо PDE4

Фермент PDE4B1 (GB № L20966) наданий проф. М. Conti (Стенфордський університет, США). Його ампліфікували із вихідної плазміді (pCMV5) методом ПЛР з використанням праймерів Rb18 (5'- CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3') і Rb10 (5'- AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') і клонували в вектор pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

Рекомбінантний бакуловірус одержували методом гомологічної рекомбінації в клітинах комах SF9. Експресійні плазміді трансфектували спільно з ДНК Baculo-Gold (Pharmlingen, Гамбург) з використанням стандартної методики (Pharmlingen, Гамбург). Супернатанти рекомбінантного вірусу, що не містять вірус дикого типу, відбирали, використовуючи метод бляшок. Потім одержували супернатанти з високим титром вірусу з використанням трикратної ампліфікації. PDE4B1 експресували в клітинах SF21 при інфікуванні 2×10^6 клітин/мл вірусною суспензією, множинність зараження якої (MOI) становила від 1 до 10 в безсироватковому середовищі Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Австрія). Клітини культивували при 28 °C впродовж 48–72 год., потім клітини центрифугували впродовж 5-10 хв. при 1000×g і 4 °C.

Клітини комах SF21 ресуспендували в концентрації приблизно 10^7 клітин/мл в крижаному (4 °C) буферному розчині для гомогенізації (20 мМ трис, рН 8,2, що містить наступні компоненти: 140 мМ NaCl, 3,8 мМ KCl, 1 мМ EGTA, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ β -меркаптоетанол, 2 мМ бензамідин, 0,4 мМ агент Refablock, 10 мкМ лейпептин, 10 мкМ пепстатин А, 5 мкМ інгібітор трипсину) і руйнували ультразвуком. Гомогенат потім центрифугували впродовж 10 хв. при 1000×g і супернатант зберігали при –80 °C до наступного застосування (див. нижче). Вміст білка визначали методом Бредфорд (BioRad, Munich), використовуючи як стандарт БСА.

Активність PDE4B1 інгібували сполуками за винаходом модифікованим методом з використанням сцинцеляційних гранул SPA фірми Amersham Biosciences (див. інструкції із застосування "ферментативний аналіз фосфодіестерази [³H]цАМФ SPA, код TRKQ 7090", аналіз проводили в 96-лункових мікротитраційних планшетах. Реакційна суміш об'ємом 100 мкл містила 20 мМ трис-буферний розчин (рН 7,4), 0,1 мг/мл БСА, 5 мМ Mg²⁺, 0,5 мкМ цАМФ

(включаючи приблизно 50000 імп/хв [^3H]цАМФ), 1 мкл відповідної речовини, розведеної в ДМСО, і кількість рекомбінантного ФДЕ (супернатант 1000×g, див. вище), достатню для перетворення 10-20 % цАМФ в зазначених експериментальних умовах. Кінцева концентрація ДМСО в реакційній суміші (1 % об./об.) в основному не впливає на активність досліджуваного ФДЕ. Після попередньої інкубації впродовж 5 хв. при 37 °С, реакцію зупиняли при додаванні субстрату (цАМФ) і аналізований зразок інкубували впродовж ще 15 хв., потім реакцію зупиняли додаванням гранул SPA (50 мкл). Відповідно до інструкції фірми-виробника, частинки SPA попередньо ресуспендували в воді, а потім їх розбавляли водою у співвідношенні 1:3 (об./об.), розведений розчин містив також 3 мМ IBMX для повного інгібування активності ФДЕ. Після седиментації частинок (> 30 хв.) мікротитраційні планшети аналізували в люмінесцентному аналізаторі. Відповідні значення IC_{50} сполук для інгібування активності PDE4B1 розраховували за кривими залежності ефекту від концентрації методом нелінійної регресії.

Інгібуюча активність ($-\log\text{IC}_{50}$ моль/л) становила більше 8,0 для наступних сполук:

сполуки 1-3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13-15, 18-22, 25, 28-32, 34-39, 42, 43, 45, 46, 48-65, 66, 67, 68-82, 84-97, 98-101, 103-111, 114, 116-117, 119-145, 147-149, 150-160, 163-166, 168-172. Номер сполуки відповідає номеру прикладу.

Аналіз in vivo. Модель ЛПС-індукованого запалення легень у щурів (метод А)

Введення

Під час впливу аерозолі ліпополісахариду (ЛПС) на щурів розвивається запалення, головним чином запалення нейтрофілів, яке можна оцінити за бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ). Моделі ЛПС-індукованого запалення легень є надійним методом дослідження і звичайно використовуються для оцінки досліджуваних сполук, що модулюють негайну імунну відповідь. Інгібітори фосфодіестерази 4 вводили щурам внутрішньотрахеальним вдмухуванням за 2 год. до інтраназального введення дози ЛПС. Протизапальну активність інгібіторів фосфодіестерази оцінювали за загальним вмістом легеневих лейкоцитів і нейтрофілів в БАЛ через 16 год. після введення ЛПС.

Матеріали і методи

Тварини

В експерименті використовували самців щурів Sprague Dawley масою 250-300 г. Щурів доставляли за 1 тиждень до експериментів і забезпечували ним вільний доступ до води і корму.

Внутрішньотрахеальне вдмухування сухого порошку

Склад суміші

Досліджувану сполуку в кристалічному і подрібненому вигляді змішували з лактозою для інгаляції до концентрації 10 мг/кг (Респітоза® SV003, DMV International, Нідерланди). Респітозу® і досліджувану сполуку переносили в пробірки об'ємом 12 мл і перемішували впродовж 10 хв. із цієї вихідної суміші приготували серійні розведення.

Метод вдмухування сполук

Для вдмухування досліджуваних сполук використовували пристрій, що включає катетер Abbocath®-T (18G×51 мм), однокерований запірний кран і шприц об'ємом 5 мл. Пристрій заповнювали сумішшю завислих досліджуваних сполук безпосередньо через запірний кран. Інтубацію щурів проводили візуально і при короткочасній анестезії галотаном.

Дозування сполук

Доза, що вводиться, змішаного матеріалу становила 10 мг/кг маси. Очікувана втрата матеріалу в пристрої становила 25 %, тому використовували збільшену за масою дозу 12,5 мг/кг. За один день до експерименту реєстрували масу тіла і середню масу тіла використовували для розрахунку змішаної дози на одного щура. Тваринам, яким вводили індукуючу дозу ЛПС, і контрольним тваринам (яким не вводили ЛПС) вводили респітозу®, що не містить лікарський засіб, як плацебо. досліджувані суміші сполуки і респітози вводили за 2 год. до введення ЛПС.

Введення індукуючої дози ЛПС

Тварин, які перебували в свідомості і в спокої, приєднували до системи для інтраназального введення (CR equipment SA, Tannay, Switzerland) і вводили аерозоль ЛПС впродовж 30хв. Аерозоль, що містить ЛПС, з використанням стислого повітря подавали в пристрій для розпилення лікарського засобу (OCTURNO Medizintechnik GmbH, Німеччина). Розчин ЛПС (E. coli, серотип 055B5, арт.# L2880, №# 114K4103, Sigma-Aldrich, 0,15 мг/мл, розведений в 0,1 % розчині гідроксиламіну в ФСБ) безперервно подавали помпою плунжерного типу (20 мл/год.) в пристрій для розпилення. Аерозоль диспергували і в суміші зі стислим повітрям подавали в систему для інтраназального введення. Всім щурам за виключенням негативного контролю вводили ЛПС.

Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ)

Через 16 год. після введення індукуючої дози ЛПС тварин умертвляли трапаналом (тіопентал, 350 мг/щур, 2 мл/щур, внутрішньочеревно), реєстрували кінцеву масу тіла і проводили БАЛ. Трахею вилучали, вставляли трубку і обережно промивали легені *in situ* три рази з використанням 4 мл ФСБ.

Сумарне і диференційоване число клітин

Визначення загального числа лейкоцитів і нейтрофілів в клітинах BALF проводили в автоматичній системі для диференціації лейкоцитів (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Німеччина).

Аналіз даних

Пригнічення загального числа ЛПС-індукованих клітин і припливу нейтрофілів в легені розраховували в %, використовуючи середні значення числа клітин в кожній групі лікування у порівнянні з контрольними групами за формулою:

$$\text{ефект на приплив клітин} [\%] = \left(\frac{\text{ср.значен.гр.лікування} - \text{ср.значен.негат.к тр.}}{\text{ср.значен.позитив.к тр.} - \text{ср.значен.негат.к тр.}} \right) \times 100$$

Статистичний аналіз первинних даних числа клітин проводили методом однофакторного аналізу ANOVA і апостеріорного критерію множинного порівняння Дуннета даних, одержаних в групах лікування досліджуваних сполук, у порівнянні з позитивним контролем. Критерій Грабса використовували для виявлення викидів значень.

Приклад результатів для сполук, досліджених методом А (номера сполук відповідають номерам прикладів):

Сполуки 2, 9, 11, 14, 18, 65, 68, 69, 70, 72, 84, 85, 90, 94, 96 і 97 після введення в дозі 1 мг/кг знижують число нейтрофілів в діапазоні від 22 до 60 % від загального числа клітин і, відповідно, знижують число нейтрофілів в діапазоні від 15 до 53 % у порівнянні з групою плацебо.

Аналіз *in vivo*: Модель ЛПС-індукованого запалення легень у щурів (метод В)

Введення

Введення щурам аерозольного ліпополісахариду (ЛПС) викликає запалення легень, головним чином нейтрофільне запалення, яке можна оцінювати за бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ). Моделі ЛПС-індукованого запалення легень є надійним методом дослідження і звичайно використовуються для оцінки досліджуваних сполук, що модулюють негайну імунну відповідь. Селективні інгібітори фосфодіестерази 4 вводили внутрішньотрахеально вдмухуванням за 1 год. до введення стимулюючої дози ЛПС інтраназально. Протизапальну активність селективних інгібіторів фосфодіестерази оцінювали за загальним числом легеневиких лейкоцитів і нейтрофілів в БАЛ через 4 год. після введення ЛПС.

Матеріали і методи

Тварини

В експерименті використовували самців щурів Sprague Dawley масою 250-300 г. Щурів доставляли за 1 тиждень до експериментів і забезпечували вільний доступ до води і корму.

Внутрішньотрахеальне вдмухування сухого порошку

Підготовка сполуки

Досліджувану сполуку в кристалічному і подрібненому вигляді суспендували у воді для ін'єкції (Braun, Melsungen, Німеччина), що містить 0,02 % твін 20 (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Німеччина) для внутрішньотрахеального краплинного вливання. Суспензії досліджуваної сполуки обробляли в ультразвуковій бані для руйнування агрегатів, при цьому одержували гомогенні суспензії. Необхідні дози приготували у вигляді серійних розведень із вихідної суспензії, яку одержували для введення максимальної дози в кожному експерименті.

Метод краплинного вливання сполуки

Суспензію сполуки вводили внутрішньотрахеально з використанням пристрою для розпилення Microsprayer® (Penn Century Inc., США)). Для інтубації в трахею щурів вставляли голку пристрою Microsprayer. Довжину голки пристрою для розпилення підбирали таким чином, щоби виключити ушкодження біфуркації трахеї. Інтубацію щурів проводили візуально при введенні голки пристрою Microsprayer в трахею при короточасній анестезії ізофураном. Потім суспензію по краплям вливали в легені.

Дозування сполуки

Об'єм, що вводиться, суспензії сполуки становив 0,5–1 мл/кг. За один день до експерименту реєстрували масу тіла і середню масу тіла використовували для розрахунку змішаної дози на одного щура. Тваринам, яким вводили індукуючу дозу ЛПС, і контрольним тваринам (яким не

вводили ЛПС) вводили як плацебо водний розчин твін 20, не що містить лікарського засобу. Досліджувані сполуки і плацебо вводили за 1 годину до введення ЛПС.

Введення індукуючої дози ЛПС

Тварин, які перебували в свідомості і в спокої, приєднували до системи для інтраназального введення (CR equipment SA, Tannay, Switzerland) і вводили аерозоль ЛПС впродовж 30хв. Аерозоль, що містить ЛПС, з використанням стислого повітря подавали в пристрій для розпилення лікарського засобу (Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Німеччина). Розчин ЛПС (E. coli, серотип 055B5, арт.# L2880, №# L048K4126, Sigma-Aldrich, 1 мг/мл розведений в ФСБ) приготували за 30 хв. до початку. Аерозоль диспергували і в суміші зі стислим повітрям подавали в систему для інтраназального введення зі швидкістю 600 л/год. Всім щурам за виключенням негативного контролю вводили ЛПС.

Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ)

Через 4 год. після введення індукуючої дози ЛПС тварин анестезували ізофураном і умертвляли зсувом шийних хребців. Для проведення БАЛ трахею вилучали, вставляли трубку і обережно промивали легені in situ три рази з використанням 4 мл ФСБ, що містить 0,5 % розчин бичачого сироваткового альбуміну (Serva, Darmstadt, Німеччина).

Сумарне і диференційоване число клітин

Визначення загального числа лейкоцитів і нейтрофілів в клітинах BALF проводили в автоматичній системі для диференціації лейкоцитів (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Німеччина).

Аналіз даних

Одержані значення для кожного зразка коректували з урахуванням базової лінії за формулою:

Кореговане з урахуванням базової лінії число клітин = число клітин – середнє число (група негативного контролю)

Всі наступні розрахунки проводили з використанням корегованих значень з урахуванням базової лінії.

Вплив сполук на загальне число ЛПС-індукованих клітин і приплив нейтрофілів в легені розраховували у %, використовуючи середні значення числа клітин в кожній групі лікування у порівнянні з контрольними групами за формулою:

$$\text{Дія (\%)} = (Y-K)/K \cdot 100$$

де Y означає середнє значення числа клітин, кореговане з урахуванням базової лінії, в групі лікування сполукою,

K означає середнє значення числа клітин, кореговане з урахуванням базової лінії, в групі лікування плацебо.

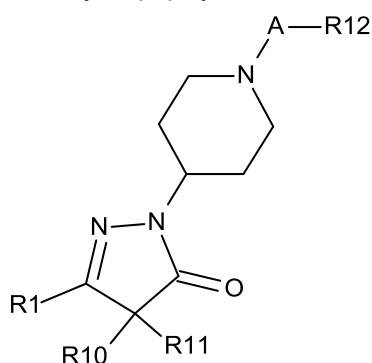
Статистичний аналіз первинних даних числа клітин проводили методом однофакторного аналізу ANOVA і апостеріорного критерію множинного порівняння Даннета даних, одержаних в групах лікування досліджуваних сполук, у порівнянні з позитивним контролем. Критерій Грабса використовували для виявлення викидів значень.

Приклад результатів для сполук, досліджених методом Б (номера сполук відповідають номерам прикладів):

Сполуки 12, 16, 24, 38, 45 і 78 після введення в дозі 1 мг/кг знижують число нейтрофілів в діапазоні від 25 до 50 % від загальної кількості клітин і, відповідно, знижують число нейтрофілів в діапазоні від 18 до 47 % нейтрофілів у порівнянні з групою плацебо.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

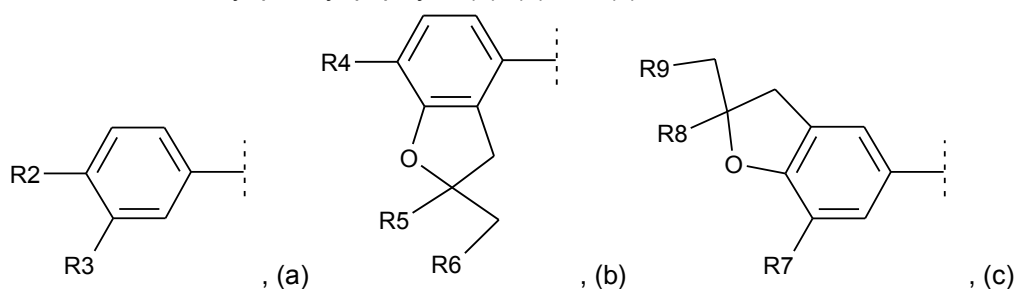
1. Сполука формули 1



, (1)

де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

5 R2 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R3 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкілметоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

10 R4 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R5 означає C_1 - C_2 алкіл і

R6 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

15 R7 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R8 означає C_1 - C_2 алкіл і

R9 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

20 або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C_1 - C_3 алкіл і

R11 означає C_1 - C_3 алкіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

25 A означає $C(O)$ або $S(O)_2$,

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл, заміщений R17 і R18, нафталеніл, заміщений R19 і R20, хінолініл, заміщений R21, або індоліл, заміщений R22,

30 де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, C_3 - C_7 циклоалкілоксигрупу, C_3 - C_7 циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу, C_1 -

35 C_4 алкілкарбоніламіногрупу, C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

40 R15 означає водень, галоген або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

R17 означає галоген, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

45 R19 означає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу або моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу,

R20 означає водень, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

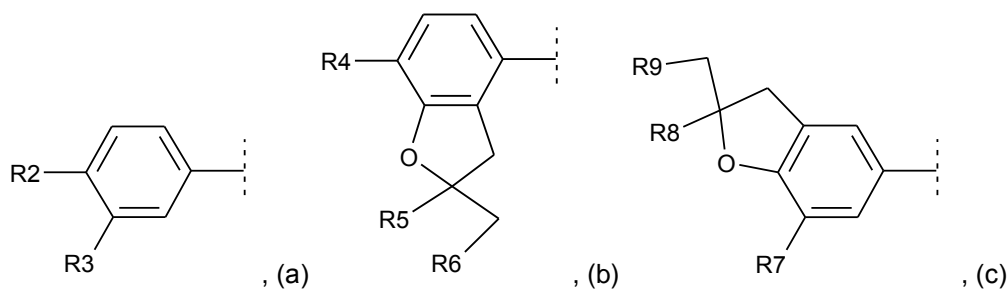
R21 означає C_1 - C_4 алкіл,

R22 означає C_1 - C_4 алкіл,

50 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

2. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

5 R3 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкоксигрупу, C_3 - C_5 циклоалкілметоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R4 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R5 означає C_1 - C_2 алкіл і

10 R6 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

15 R8 означає C_1 - C_2 алкіл і

R9 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

або R8 і R9 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

R10 означає C_1 - C_3 алкіл і

20 R11 означає C_1 - C_3 алкіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членний вуглеводневий цикл, приєднаний через спірозв'язок,

A означає $C(O)$ або $S(O)_2$,

25 R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл, заміщений R17 і R18,

де R13 означає галоген, ціаногрупу, гідроксигрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, C_3 - C_7 циклоалкілоксигрупу, C_3 - C_7 циклоалкілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, моно- або

30 ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, амінокарбоніл, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламінокарбоніл, амінокарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкілкарбоніламіногрупу, C_1 - C_4 алкілкарбонілоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл(C_1 - C_4)алкоксигрупу,

R14 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, аміногрупу або моно- або ді(C_1 -

35 C_4)алкіламіногрупу,

R15 означає водень, галоген або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

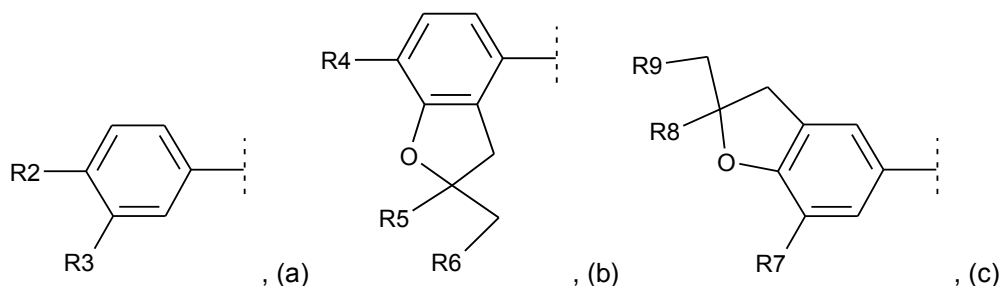
R17 означає галоген, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_1 - C_4)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

40 R18 означає водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкоксигрупу,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

3. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу, етоксигрупу або дифторметоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

5 R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан,

приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає метоксигрупу,

10 R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил або етил,

R11 означає метил, етил або пропіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан,

15 приєднаний через спірозв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,6-

нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, піридиніл,

заміщений R17 і R18, нафталеніл, заміщений R19 і R20, або хінолініл, заміщений R21,

20 де R13 означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу,

C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, циклопентилоксигрупу,

циклопропілметоксигрупу, бензилоксигрупу, 2,6-дихлорбензилоксигрупу, аміногрупу, ді(C₁-

C₂)алкіламіногрупу, амінокарбонілметоксигрупу, C₁-C₂алкілкарбоніламіногрупу, C₁-

C₂алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₂алкоксикарбоніл або C₁-C₂алкоксикарбонілметоксигрупу,

25 R14 означає водень, фтор, хлор, аміногрупу, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-

C₂алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R15 означає водень, хлор або C₁-C₂алкіл,

R16 означає водень або C₁-C₂алкіл,

R17 означає фтор, хлор, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-

30 C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, фтор, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу,

R19 означає бром, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу,

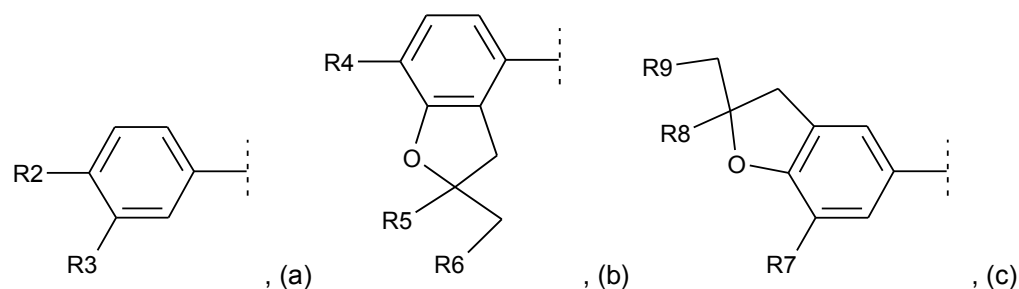
R20 означає водень, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу,

R21 означає C₁-C₂алкіл,

35 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

4. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

40 R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

45 R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

50 A означає C(O),

R12 означає феніл, нафталеніл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, або піридиніл, заміщений R17 і R18,

де R13 означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором, циклопентилоксигрупу, циклопропілметоксигрупу, бензилоксигрупу, аміногрупу, амінокарбонілметоксигрупу, C₁-C₂алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₂алкілкарбонілоксигрупу, C₁-C₂алкоксикарбоніл або C₁-C₂алкоксикарбонілметоксигрупу,

R14 означає водень, фтор, хлор, аміногрупу, C₁-C₂алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу або C₁-C₂алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R15 означає водень, хлор або C₁-C₂алкіл,

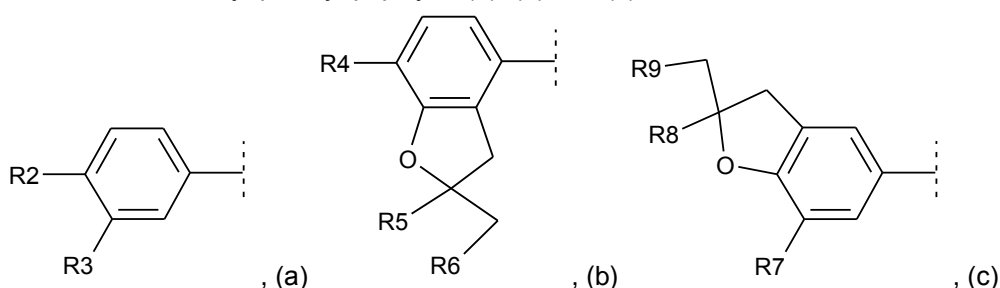
R16 означає водень або C₁-C₂алкіл,

R17 означає фтор, хлор, C₁-C₂алкіл, трифторметил, C₁-C₂алкоксигрупу, ді(C₁-C₂)алкіламіногрупу, піперидиніл або морфолініл,

R18 означає водень, фтор, C₁-C₂алкіл або C₁-C₂алкоксигрупу, або сіль зазначеної сполуки.

5. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу, етоксигрупу або диформетоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил або етил,

R11 означає метил, етил або пропіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

A означає C(O),

R12 означає феніл, 3-диметиламінофеніл, 2-етилфеніл, 3-метилфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2-хлор-5-етоксифеніл, 2-хлор-5-ізопропоксифеніл, 3-(ацетилокси)феніл, 3-

метилкарбоніламінофеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 3-

(2,2,2-трифторетокси)феніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-(циклопропілметокси)-4-(дифторметокси)феніл, 5-циклопропілметокси-2-метилфеніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 5-

ізопропокси-2-хлорфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 2-циклопентилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-

(метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 5-трет-бутоксифеніл, 5-дифторметокси-2-метилфеніл, 5-трифторметокси-2-метилфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 2-

хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-

хлорфеніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 5-(2,6-дихлорбензил)окси-2-метилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, нафталін-1-

іл, нафталін-2-іл, 1-бромнафталін-1-іл, 8-бромнафталін-1-іл, 2-метилнафталін-1-іл, 6-гідроксинафталін-1-іл, 1-метоксинафталін-2-іл, 2-метоксинафталін-1-іл, 3-метоксинафталін-2-іл,

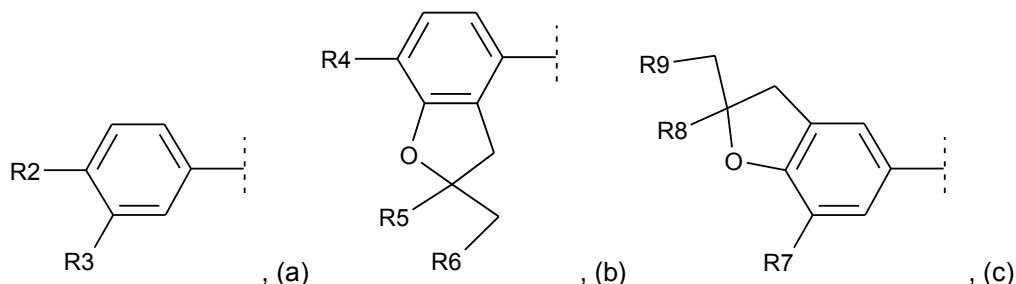
4,7-диметоксинафталін-2-іл, 4-(диметиламіно)нафталін-1-іл, 4-(трифторметил)піридин-3-іл, 2-

метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 2,6-диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл, хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл, 4-метилхінолін-2-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

6. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

A означає C(O),

R12 означає 2,4,6-трихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 3-ізопропоксифеніл, 3-(2,2,2-трифторетокси)феніл, 3-(циклопропілметокси)-4-

(дифторметокси)феніл, 5-ізопропокси-2-метилфеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2-

циклопентилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2-фтор-5-гідроксифеніл, 2-хлор-5-

гідроксифеніл, 2-хлор-5-(метилкарбоніламіно)феніл, 5-гідрокси-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 3-

хлорфеніл, 4-аміно-3-трифторметилфеніл, 5-аміно-2-хлорфеніл, 2-

(амінокарбонілметокси)феніл, 5-бензилокси-2-метилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-

(метилкарбонілокси)феніл, 3-(метилкарбонілокси)феніл, нафталін-1-іл, 4-

(трифторметил)піридин-3-іл, 2-метоксипіридин-3-іл, 3-хлорпіридин-4-іл, 3,5-дифторпіридин-2-іл,

3-метилпіридин-2-іл, 2,6-диметоксипіридин-3-іл, 2-(піперидин-1-іл)піридин-4-іл, 2-(морфолін-4-

іл)піридин-4-іл, хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, хінолін-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-7-іл, хінолін-8-іл,

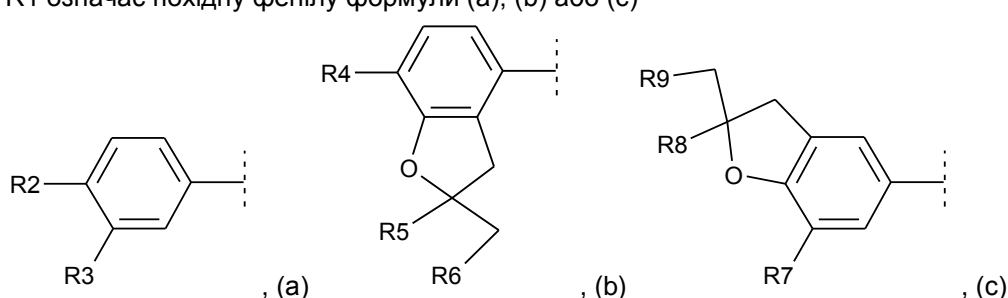
ізохінолін-1-іл, ізохінолін-4-іл, ізохінолін-5-іл, 1,8-нафтиридин-2-іл, 1,6-нафтиридин-5-іл, 1Н-

індол-2-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-7-іл або хіноксалін-2-іл,

або сіль зазначеної сполуки.

7. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу або дифторметоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або циклопропілметоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

5 R9 означає водень,

R10 означає метил або етил,

R11 означає метил, етил або пропіл,

або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

10 A означає $S(O)_2$,

R12 означає феніл, нафталеніл, хінолініл, індоліл, феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16, або індоліл, заміщений R22,

де R13 означає фтор, хлор, бром, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_2 алкоксикарбоніл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

15 R14 означає водень, хлор, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксикарбоніл,

R15 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

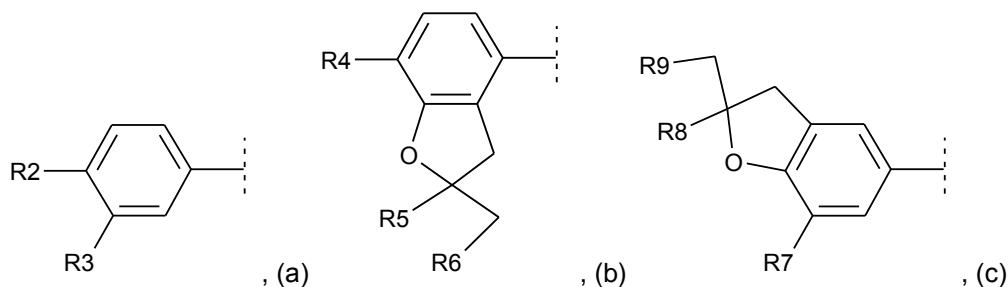
R16 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

R22 означає C_1 - C_2 алкіл,

20 або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

8. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

25 R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

30 R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

35 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

A означає $S(O)_2$,

R12 означає феніл, нафталеніл, хінолініл або феніл, заміщений R13, R14, R15 і R16,

40 де R13 означає фтор, хлор, бром, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C_1 - C_4 алкіл, трифторметил, C_1 - C_2 алкоксикарбоніл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксигрупу, повністю або переважно заміщену фтором,

R14 означає водень, хлор, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_2 алкоксигрупу або C_1 - C_2 алкоксикарбоніл,

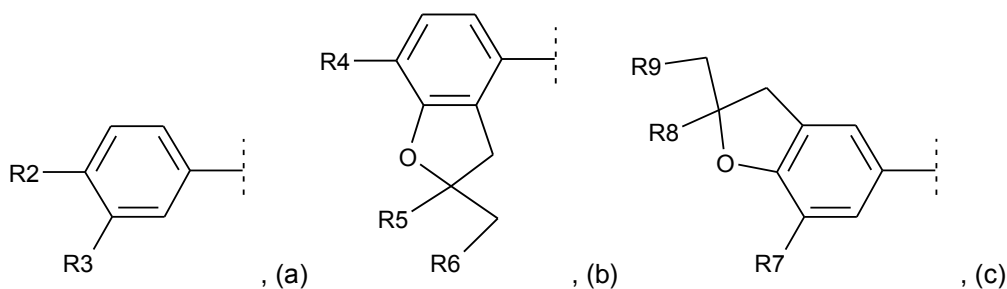
R15 означає водень або C_1 - C_4 алкіл,

R16 означає водень або C_1 - C_2 алкіл,

45 або сіль зазначеної сполуки.

9. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

5 R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

або R5 і R6 разом з двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

10 R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил і

R11 означає метил, етил або пропіл,

15 або R10 і R11 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентан, приєднаний через спірозв'язок,

A означає S(O)₂,

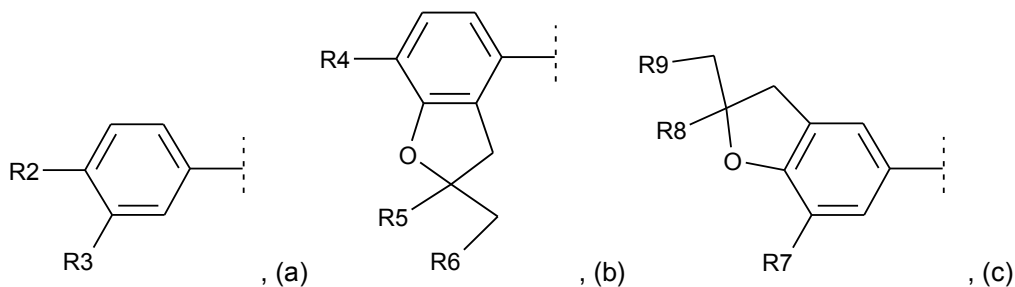
20 R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 2-хлор-4-трифторметилфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2,3,5,6-

25 тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-диметоксифеніл, 5-хлор-2-метоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-біс-(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл, нафталін-2-іл, 1-метил-1H-індол-4-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл або хінолін-8-іл,

або сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера зазначеної сполуки.

10. Сполука формули 1 за п. 1, де

R1 означає похідну фенілу формули (a), (b) або (c)



де

30 R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R4 означає метоксигрупу,

R5 означає метил,

R6 означає водень,

35 R7 означає метоксигрупу,

R8 означає метил,

R9 означає водень,

R10 означає метил,

R11 означає метил,

40 A означає S(O)₂,

R12 означає феніл, 2-ціанофеніл, 2-фторфеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2,3,5,6-тетраметилфеніл, 2,4,6-триізопропілфеніл, 4-метоксифеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,5-

диметоксифеніл, 3-(метоксикарбоніл)феніл, 3,5-біс-(метоксикарбоніл)феніл, нафталін-1-іл, нафталін-2-іл або хінолін-8-іл, або сіль зазначеної сполуки.

11. Сполука за п. 1, яка вибрана із групи, яка включає

- 5 2-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензонітрил, метиловий ефір 2-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти,
- 10 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 2-{1-[(4-трет-бутилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 15 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-1-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 20 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2,4,6-три(пропан-2-іл)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 25 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 30 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-(трифторметокси)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 35 2-{1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-2-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 40 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-(трифторметил)феніл]сульфоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2,3,5,6-тетраметилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 2-{1-[(2-бромфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 45 2-{1-[(2,5-дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 2-{1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он, 5-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-2-{1-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
- 50 диметиловий ефір 5-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)ізофталевої кислоти, 3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойна кислота,
- 55 метиловий ефір 3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти, 2-({4-[4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-2,3-діазаспіро[4.4]нон-3-ен-2-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензонітрил,
- 60 2-({4-[3-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}сульфоніл)бензонітрил,

- 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-2-ілсульфоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5 2-{1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 10 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2-метоксипіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{1-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 15 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(3-метилпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2,6-диметоксипіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 20 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 25 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(1,8-нафтиридин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-[1-(3-хлорізонікотиніол)піперидин-4-іл]-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{4-(трифторметил)піридин-3-іл}карбоніл)піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 30 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(1,6-нафтиридин-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хіноксалін-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 35 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{1-[3-(циклопропілметокси)-4-(диформетокси)бензоіл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-8-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 40 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(2-піперидин-1-ілізонікотиніол)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 45 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілізонікотиніол)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 50 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-7-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(хінолін-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 55 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(ізохінолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-5-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 60

- 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-7-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1Н-індол-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-{1-[(2,4,6-трихлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(фенілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 10 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 15 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-фторфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(4-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-[1-(нафталін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 20 2-{1-[(3-хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-етоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 25 2-{1-[(4-бромфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{1-[(2-бромфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-(1-{[4-аміно-3-(трифторметил)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 30 4-{[4-{3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]карбоніл}феніловий ефір оцтової кислоти,
 5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-2-{1-[(2-метоксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 35 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(3-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{[4-{3-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]карбоніл}феніловий ефір оцтової кислоти,
 2-[1-(2-гідроксибензоіл)піперидин-4-іл]-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 40 2-(1-{[5-(бензилокси)-2-хлорфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-(1-{[2-хлор-5-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 45 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[3-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 етиловий ефір [4-хлор-3-{[4-{3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл}феноксі]оцтової кислоти,
 2-(1-{[5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 50 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 етиловий ефір [3-{[4-{3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)-4-метилфеноксі]оцтової кислоти,
 55 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[2-метил-5-(пропан-2-ілокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-(1-{[5-(бензилокси)-2-метилфеніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{1-[(5-гідрокси-2-метилфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 60

- 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2-фтор-5-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-{1-[(5-аміно-2-хлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5 N-[4-хлор-3-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніл]ацетамід,
 2-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феніловий ефір оцтової кислоти,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-2-{1-[(2-гідроксифеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2-(1-{[3-(2,2,2-трифторетокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 2-(1-{[2-(циклопентилокси)феніл]карбоніл}піперидин-4-іл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-он,
 15 2-[2-({4-[3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}карбоніл)феноксі]ацетамід,
 або її сіль.
 12. Сполука формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 для застосування для лікування або профілактики захворювань.
 20 13. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну із сполук формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 в суміші принаймні з однією фармацевтично придатною допоміжною сполукою.
 14. Комбінація, що містить принаймні одну сполуку формули 1 або її сіль, стереоізомер або сіль стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 в суміші принаймні з одним терапевтичним агентом,
 25 вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецептора, антагоністи рецептора H1, антагоністи рецептора лейкотриєну, інгібітори 5-ліпоксигенази, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази-5, імунодепресанти, аналоги вітаміну D, інгібітори HMG-CoA редуктази, легеневі поверхнево-активні речовини і антибіотики, і принаймні одну фармацевтично придатну допоміжну сполуку.
 30 15. Застосування сполуки формули 1 або її солі, стереоізомера або солі стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 для одержання фармацевтичної композиції, що інгібує фосфодіестеразу-4.
 16. Застосування сполуки формули 1 або її солі, стереоізомера або солі стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів.
 35 17. Застосування за п. 16, де гостре або хронічне захворювання дихальних шляхів вибране із групи, що включає бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальну астму, емфізему, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), легенеvu гіпертензію і фіброз легень.
 18. Застосування сполуки формули 1 або її солі, стереоізомера або солі стереоізомера за будь-яким з пп. 1-11 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або
 40 профілактики алергічного риніту.
 19. Спосіб лікування або профілактики захворювання, інтенсивність симптомів якого знижується при інгібуванні фосфодіестерази-4, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, сполуки, її фармацевтично придатної солі, стереоізомера або його фармацевтично придатної солі за будь-яким з пп. 1-11 в терапевтично ефективній кількості.

45

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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

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