



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011151635/04, 18.05.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.05.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.05.2009 US 61/179,285;

18.05.2009 US 61/179,280;

18.05.2009 US 61/179,283

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2013 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 20.01.2015 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2331637 C2, 20.08.2008 . EP
1813606 A1, 01.08.2007 . WO 2008/063300 A2,
29.05.2008 . US 20070155747 A1, 05.07.2007 .
WO 2009011904 A1, 22.01.2009(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.12.2011(86) Заявка РСТ:
US 2010/035309 (18.05.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/135360 (25.11.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БЕНКЕ Марк Л. (US),

КАСТРО Альфредо С. (US),

ЧАН Лоуренс К. (US),

ЭВАНС Кэтрин А. (US),

ГРЕНЬЕ Луи (US),

ГРОГАН Майкл Дж. (US),

ЛЕБЛАН Ив (CA),

ЛЮ Тао (US),

ПЕЛЮЗО Стефан (US),

СНАЙДЕР Дэниел А. (US),

ТИББИТТС Томас Т. (US)

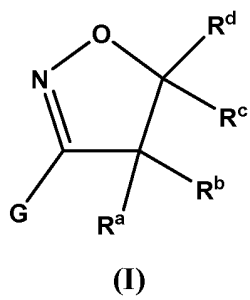
(73) Патентообладатель(и):

ИНФИНИТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(54) ИЗОКСАЗОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АМИДГИДРОЛАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
изоксазолиновым ингибиторам FAAH формулы
(I) или их фармацевтически приемлемым формам,
где каждый из G, R^a, R^b, R^c и R^d имеет значение,
определенное в настоящей заявке,
фармацевтическим композициям и способам
лечения FAAH-опосредованного состояния. 3 н.
и 29 з.п. ф-лы, 22 табл., 351 пр.



R U 2 5 3 9 5 9 5 C 2

R U 2 5 3 9 5 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 539 595**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011151635/04, 18.05.2010

(24) Effective date for property rights:
18.05.2010

Priority:

(30) Convention priority:
18.05.2009 US 61/179,285;
18.05.2009 US 61/179,280;
18.05.2009 US 61/179,283

(43) Application published: 27.06.2013 Bull. № 18

(45) Date of publication: 20.01.2015 Bull. № 2

(85) Commencement of national phase: 19.12.2011

(86) PCT application:
US 2010/035309 (18.05.2010)

(87) PCT publication:
WO 2010/135360 (25.11.2010)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

BENKE Mark L. (US),
KASTRO Alfredo S. (US),
ChAN Lourens K. (US),
EhVANS Kehtrin A. (US),
GRE'N'E Lui (US),
GROGAN Majkl Dzh. (US),
LEBLAN Iv (CA),
LJu Tao (US),
PELJuZO Stefan (US),
SNAJDER Dehniel A. (US),
TIBBITTS Tomas T. (US)

(73) Proprietor(s):

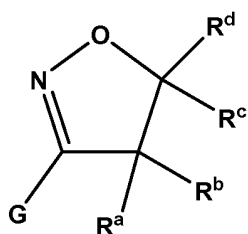
INFINITI FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)

(54) ISOXAZOLINE AS FATTY ACID AMIDE HYDROLASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to isoxazoline FAAH inhibitors of formula



(I) or their

pharmaceutically acceptable forms, wherein each of G, R^a, R^b, R^c and R^d has a value described in the present application, to pharmaceutical compositions, and methods of treating a FAAH-mediated condition.

EFFECT: developing the method of treating the FAAH-mediated condition.

32 cl, 22 tbl, 351 ex

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительных патентных заявок США, имеющих серийные номера 61/179280, 61/179283 и 61/179285, поданных 18 мая 2009 года, полное содержание каждой из которых включено в

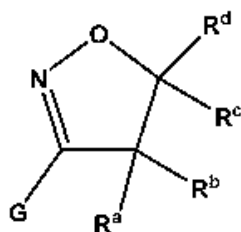
Предпосылки изобретения

Амидгидролаза жирных кислот (ФААН), также называемая как олеамидгидролаза и анандамидамидогидролаза, представляет собой полный мембранный белок, ответственный за гидролиз некоторых важных эндогенных нейромодулирующих амидов жирных кислот (ФАА), включая анамид, олеоилэтаноламид и пальмитоилэтаноламид, и тесно связана с их регуляцией. Поскольку эти ФАА взаимодействуют с каннабиноидными и ваниллоидными рецепторами, их часто называют "эндоканнабиноидами" или "эндованиллоидами". Сначала интерес к этой области был сфокусирован на разработке ингибиторов ФААН для усиления действий ФАА и

ослабления боли. В результате дальнейших исследований было обнаружено, что ингибиторы ФААН, через взаимодействия ФАА со специфическими внеклеточными и внутриклеточными рецепторами, можно использовать для лечения множества различных состояний, которые включают, но не ограничиваются этим, воспаление, метаболические расстройства (например, связанные с ожирением состояния и связанные с истощением состояния, такие как кахексии и анорексия), расстройства центральной нервной системы (например, расстройства, связанные с нейротоксичностью и/или нейротравмой, удар, рассеянный склероз, поражение спинного мозга, двигательные расстройства, такие как расстройства, связанные с базальными ядрами головного мозга, амиотрофический боковой склероз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, психические расстройства, такие как тревога, депрессия, нарушение учебных навыков и шизофрения, расстройства сна, такие как инсомния, тошнота и/или рвота и лекарственное привыкание), сердечные расстройства (например, гипертензия, циркуляторный шок, реперфузионное поражение миокарда и атеросклероз) и глаукому (Pacher et al, "The Endocannabinoid System as Emerging Target of Pharmacotherapy" Pharmacological Reviews (2006) 58:389-462; Pillarisetti et al, "Pain and Beyond: Fatty Acid Amides and Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors in Cardiovascular and Metabolic Diseases" Drug Discovery Today (2009) 597:1-14).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает изоксазолиновые соединения, являющиеся ингибиторами ФААН, формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые формы, где:

- (i) каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-10} алкила или C_{1-10} пергалогеналкила, R^d представляет собой группу -L-Z, и Z выбран из C_{6-14} арила;
- (ii) каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-10} алкила или C_{1-10}

пергалогеналкила, R^d представляет собой группу -L-Z, и Z выбран из 3-14-членного гетероцикла или 5-14-членного гетероарила;

(iii) R^a и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного гетероциклического конденсированного кольца, и R^b и R^c независимо выбраны из -H, C_{1-10} алкила или C_{1-10} пергалогеналкила; или

(iv) R^c и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца, и R^a и R^b независимо выбраны из -H, C_{1-10} алкила или C_{1-10} пергалогеналкила;

L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где одно, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота;

G выбран из -CN, -NO₂, -S(=O)R^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^fR^e, -PO₂R^e, -PO₂OR^e, -PO₂NR^fR^e, -(C=O)R^e, -(C=O)OR^e, -(C=O)NR^fR^e, -Br, -I, -F, -Cl, -OR^e, -ONR^fR^e, -ONR^f(C=O)R^e, -ONR^fSO₂R^e, -ONR^fPO₂R^e, -ONR^fPO₂OR^e, -SR^e, -OSO₂R^e, -NR^fSO₂R^e, -OPO₂R^e, -OPO₂OR^e, -NR^fPO₂R^e, -NR^fPO₂OR^e, -OPO₂NR^fR^e, -O(C=O)R^e, -O(C=O)OR^e, -NR^fR^e, -NR^f(C=O)R^e, -NR^f(C=O)OR^e, -O(C=O)NR^fR^e, -NR^f(C=NR^f)NR^fR^e, -O(C=NR^f)NR^fR^e, -NR^f(C=NR^f)OR^e, -[N(R^f)₂R^e]⁺X⁻ где X⁻ представляет собой противоион; и

каждый R^e независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{6-14} арила, 3-14-членного гетероцикла или 5-14-членного гетероарила; каждый R^f, связанный с атомом азота, независимо выбран из -H, C_{1-10} алкила или аминокзащитной группы; или R^e и R^f объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического кольца или 5-14-членного гетероарильного кольца.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения ФАН-опосредованного состояния у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой формы субъекту, нуждающемуся в этом.

Подробное описание дополнительных вариантов воплощения настоящего изобретения представлено ниже в разделах “Подробное описание изобретения” “Иллюстративные примеры”. Другие характерные признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из настоящего описания и из формулы изобретения.

Определения

Определения специфических функциональных групп и химических терминов представлено более подробно ниже. Химические элементы обозначены в соответствии с Периодической Таблицей Элементов, CAS версия, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., на внутренней стороне обложки, и конкретные функциональные группы, в основном, определены, как описано в этом справочнике. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная

способностью описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут включать один или несколько асимметрических центров и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Соединения, представленные в настоящей заявке, могут быть в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. В некоторых вариантах воплощения, соединения по настоящему изобретению представляют собой энантиоочищенные соединения. В некоторых других вариантах воплощения, обеспечиваются смеси стереоизомеров.

Кроме того, некоторые соединения, описанные в настоящей заявке, могут содержать одну или несколько двойных связей, которые могут существовать либо в виде цис или транс, либо E или Z изомера, если не указано иное. Изобретение, кроме того, охватывает соединения в виде индивидуальных изомеров, по существу свободных от других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров, например, рацемических смесей E/Z изомеров или смесей, обогащенных одним E/Z изомером.

Термины "энантиомерно обогащенный", "энантиомерно чистый" и "нерацемический", как они взаимозаменяемо используются в настоящей заявке, относятся к композициям, в которых массовый процент одного энантиомера больше чем количество такого одного энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, больше чем 1:1 по массе). Например, энантиомерно обогащенный препарат (S)-энантиомера означает препарат соединения, содержащего больше чем 50% массовых (S)-энантиомера относительно (R)-энантиомера, более предпочтительно по меньшей мере 75% массовых, и еще более предпочтительно, по меньшей мере, 80% массовых. В некоторых вариантах воплощения, обогащение может быть намного больше чем 80% массовых, обеспечивая "по существу энантиомерно обогащенный", "по существу энантиомерно чистый" или "по существу нерацемический" препарат, и относится к получениям композиций, которые содержат по меньшей мере 85% массовых одного энантиомера относительно другого энантиомера, более предпочтительно по меньшей мере 90% массовых, и еще более предпочтительно по меньшей мере 95% массовых. В предпочтительных вариантах воплощения, энантиомерно обогащенная композиция обладает более высокой активностью, что касается терапевтической полезности в расчете на единицу массы, по сравнению с такой композицией в виде рацемической смеси. Энантиомеры можно выделить из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высоко-эффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные энантиомеры можно получить путем асимметрического синтеза. См., например, Jacques, et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Когда указан диапазон значений, предполагается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона. Например "C₁₋₆ алкил" охватывает,

C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкил.

Как этот термин используется в настоящей заявке "простая связь" или "ковалентная связь" относится к одинарной связи, соединяющей две группы.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "гало" и "галоген" относятся к фтору (фтор, -F), хлору (хлор, -Cl), бром (бром, -Br) или иоду (иод, -I).

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "алкил" относится к монадиалу линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, содержащей от 1 до 10 атомов углерода ("C₁₋₁₀ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 9 атомов углерода ("C₁₋₉ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈ алкил"). В некоторых вариантах воплощения, алкильная группа содержит от 1 до 7 атомов углерода ("C₁₋₇ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆ алкил"). В некоторых вариантах воплощения, алкильная группа содержит от 1 до 5 атомов углерода ("C₁₋₅ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄ алкил"). В некоторых вариантах воплощения, алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C₁ алкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆ алкил"). Примеры C₁₋₆ алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), н-пропил (C₃), изопропил (C₃), н-бутил (C₄), трет-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), изобутил (C₄), н-пентил (C₅), 3-пентанил (C₅), амил (C₅), неопентил (C₅), 3-метил-2-бутанил (C₅), третичный амил (C₅) и н-гексил (C₆). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C₇), н-октил (C₈) и подобные. Если не указано иное, в каждом случае алкильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный алкил") или замещенной ("замещенный алкил") и содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения, алкильная группа представляет собой незамещенный C₁₋₁₀ алкил (например, -CH₃). В некоторых вариантах воплощения, алкильная группа представляет собой замещенный C₁₋₁₀ алкил.

"Пергалогеналкил", как он определен в настоящей заявке, относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, где все атомы водорода, каждый независимо, замещены галогеном, например, выбранным из фтора, брома, хлора или иода ("C₁₋₁₀ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂ пергалогеналкил"). В некоторых вариантах воплощения, каждый из атомов

водорода заменен фтором. В некоторых вариантах воплощения, каждый из атомов водорода заменен хлором. Примеры пергалогеналкильных групп включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ и подобные.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "алкенил" относится к монадикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и одну или несколько углерод-углеродных двойных связей ("C₂₋₁₀ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉ алкенил").

В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃ алкенил"). В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("C₂ алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутаденил (C₄) и подобные. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают указанные выше C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентаденил (C₅), гексенил (C₆) и подобные. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и подобные. Если не указано иное, в каждом случае алкенильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный алкенил") или замещенной ("замещенный алкенил") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкенил. В некоторых вариантах воплощения алкенильная группа представляет собой замещенный C₂₋₁₀ алкенил.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "алкинил" относится к монадикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и одну или несколько углерод-углеродных тройных связей ("C₂₋₁₀ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉ алкинил").

В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄ алкинил"). В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃ алкинил").

В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа содержит 2 атома углерода ("C₂ алкинил"). Одна или несколько углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутиниле) или концевыми (такими как в 1-бутиниле).

Примеры C₂₋₄ алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и подобные. Примеры C₂₋₆ алкинильных групп включают указанные выше C₂₋₄ алкинильные группы, а также пентинил (C₅), гексинил (C₆) и подобные. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C₇), октинил (C₈) и подобные. Если не указано иное, в каждом случае алкинильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный алкинил") или замещенной ("замещенный алкинил") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкинил. В некоторых вариантах воплощения алкинильная группа представляет собой замещенный C₂₋₁₀ алкинил.

"Двухвалентная C₁₋₆ углеводородная группа" представляет собой двухвалентную C₁₋₆ алкильную группу, двухвалентную C₁₋₆ алкинильную группу или двухвалентную C₁₋₆ алкинильную группу, где одно, два или три метиленовых звена (-CH₂-) углеводородной цепи необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах воплощения, двухвалентная C₁₋₆ углеводородная группа представляет собой двухвалентную C₁₋₆ алкильную группу. В некоторых вариантах воплощения, двухвалентная C₁₋₆ углеводородная группа представляет собой незамещенную двухвалентную C₁₋₆ углеводородную группу (например, незамещенную двухвалентную C₁₋₆ алкильную группу).

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "алкокси" относится к алкильной группе, определенной в настоящей заявке, замещенной атомом кислорода, где точка присоединения представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода ("C₁₋₁₀ алкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈ алкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆ алкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄ алкокси"). Примеры C₁₋₄ алкоксигрупп включают метокси (C₁), этокси (C₂), пропокси (C₃), изопропокси (C₃), бутокси (C₄), трет-бутокси (C₅) и подобные. Примеры C₁₋₆ алкоксигрупп включают указанные выше C₁₋₄ алкоксигруппы, а также пентилокси (C₅), изопентилокси (C₅), неопентилокси (C₅), гексилокси (C₆) и подобные. Дополнительные примеры алкоксигрупп включают гептилокси (C₇), октилокси (C₈) и подобные. Если не указано иное, в каждом случае алкильная группа в алкоксигруппе независимо является незамещенной ("незамещенный алкокси") или замещенной ("замещенный алкокси"), и может быть замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения алкоксигруппа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкокси (например, -OCH₃). В некоторых вариантах воплощения алкоксигруппа представляет собой замещенный C₂₋₁₀ алкокси (например, пергалогеналкокси, определенный в настоящей заявке).

"Пергалогеналкокси" относится к алкоксигруппе, где все атомы водорода алкильной

группы, каждый независимо, заменены атомами галогена, выбранными из фтора, хлора, брома и иода. В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода ("C₁₋₁₀ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂ пергалогеналкокси"). В некоторых вариантах воплощения каждый из присутствующих атомов водорода заменен фтором. В некоторых вариантах воплощения каждый из присутствующих атомов водорода заменен хлором. Примеры пергалогеналкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₂CF₂CF₃, -OCCl₃, -OCFCl₂, -OCF₂Cl и подобные.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "карбоцикллил" относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀ карбоцикллил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах воплощения карбоциклическая группа содержит от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C₃₋₈ карбоцикллил"). В некоторых вариантах воплощения карбоциклическая группа содержит от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆ карбоцикллил"). В некоторых вариантах воплощения карбоциклическая группа содержит от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆ карбоцикллил"). В некоторых вариантах воплощения, карбоциклическая группа содержит от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C₅₋₁₀ карбоцикллил"). Примеры C₃₋₆ карбоциклических групп включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), цикlopентил (C₅), цикlopентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и подобные. Примеры C₃₋₈ карбоциклических групп включают указанные выше C₃₋₆ карбоциклические группы, а также циклогептил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил и подобные. Примеры C₃₋₁₀ карбоциклических групп включают указанные выше C₃₋₈ карбоциклические группы, а также октагидро-1H-инденил, декагидронафталинил, спиро[4.5]деканил и подобные. Как проиллюстрировано приведенными выше примерами, в некоторых вариантах воплощения, карбоциклическая группа является либо моноциклической ("моноциклический карбоцикллил") либо полициклической (например, содержащая конденсированную, связанную мостиковой связью или спиро кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоцикллил") или трициклическая система ("трициклический карбоцикллил")) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. "Карбоцикллил" также включает кольцевые системы, где карбоциклическое кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце. Если не указано иное, в каждом случае карбоциклическая группа независимо является незамещенной ("незамещенный карбоцикллил") или замещенной ("замещенный карбоцикллил") 1, 2, 3, 4 или 5

заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения карбоциклическая группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₀ карбоциклил. В некоторых вариантах воплощения, карбоциклическая группа представляет собой замещенный C₃₋₁₀ карбоциклил.

В некоторых вариантах воплощения, "карбоциклил" представляет собой моноциклическую насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀ циклоалкил"). В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C₃₋₈ циклоалкил").

В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆ циклоалкил"). В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа содержит от 5 до 6 атомов углерода в кольце ("C₅₋₆ циклоалкил").

В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа содержит от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C₅₋₁₀ циклоалкил"). Примеры C₅₋₆ циклоалкильных групп включают циклопентил (C₅) и циклогексил (C₆). Примеры C₃₋₆ циклоалкильных групп включают указанные выше C₅₋₆ циклоалкильные группы, а также циклопропил (C₃) и циклобутил (C₄). Примеры C₃₋₈ циклоалкильных групп включают указанные выше C₃₋₆ циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇) и циклооктил (C₈). Если не указано

иное, в каждом случае циклоалкильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный циклоалкил") или замещенной ("замещенный циклоалкил") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₀ циклоалкил. В некоторых вариантах воплощения циклоалкильная группа представляет собой замещенный C₃₋₁₀ циклоалкил.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "гетероциклил" относится к радикалу 3-14-членной неароматической кольцевой системы, содержащей атомы углерода в кольце и от 1 до 4 гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("3-14-членный гетероциклил"). В гетероциклических группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть либо моноциклической ("моноциклический гетероциклил"), либо полициклической (например, конденсированная, связанная мостиковой связью или спиро кольцевая система, такая как бициклическая система ("бициклический гетероциклил") или трициклическая система ("трициклический гетероциклил")) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей.

Гетероциклические полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероциклил" также включает кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими карбоциклическими группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклическом либо на гетероциклическом кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. В некоторых вариантах воплощения гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце

и 1-4 гетероатома в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероцикл"). В некоторых вариантах воплощения гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-8-членный гетероцикл").

В некоторых вариантах воплощения гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-6-членный гетероцикл"). В некоторых вариантах воплощения, 5-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах воплощения 5-6-членный гетероцикл содержит 1-2 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах воплощения 5-6-членный гетероцикл содержит 1 гетероатом в кольце, выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры 3-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азиридины, оксиранилы, тиоренилы. Примеры 4-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азетидины, оксетаны и тианы. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофураны, дигидрофураны, тетрагидротиафены, дигидротиафены, пирролидины, дигидропирролы и пирролы-2,5-дионы. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланы, оксатиоланы и дитиоланы. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолины, оксадиазолины и тиадиазолины. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидины, тетрагидропираны, дигидропиридины и тианы. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиперазины, морфолины, дитианы, диоксаны. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, триазины. Примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азапаны, оксепаны и тиепаны. Примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканы, оксеканы и тиаканы. Примеры бициклических гетероциклических групп включают, без ограничения, индолины, изоиндолины, дигидробензофураны, дигидробензотиены, тетрагидробензотиены, тетрагидробензофураны, тетрагидроиндолы, тетрагидрохинолины, тетрагидроизохинолины, декагидрохинолины, декагидроизохинолины, октагидрохроманы, октагидроизохроманы, декагидронафтиридины, декагидро-1,8-нафтиридины, октагидропирролы[3,2-b]пирролы, индолины, фталимиды, нафталимиды, хроманы, хроманы, 1H-бензо[e][1,4]дiazепины, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролы, 5,6-дигидро-4H-фуры[3,2-b]пирролы, 6,7-дигидро-5H-фуры[3,2-b]пираны, 5,7-дигидро-4H-тиены[2,3-c]пираны, 2,3-дигидро-1H-пирролы[2,3-b]пиридины, 2,3-дигидрофуры[2,3-b]пиридины, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирролы[2,3-b]пиридины, 4,5,6,7-тетрагидрофуры[3,2-c]пиридины, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридины, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридины и подобные.

Если не указано иное, в каждом случае гетероцикл независимо является незамещенным ("незамещенный гетероцикл") или замещенным ("замещенный гетероцикл") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-14-членный

гетероцикл. В некоторых вариантах воплощения гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-14-членный гетероцикл.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "арил" относится к радикалу моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) ароматической кольцевой системе (например, содержащей 6, 10 или 14 общих для этих колец π электронов в циклическом расположении), содержащей 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов, представленных в ароматической кольцевой системе ("C₆₋₁₄ арил"). В некоторых вариантах воплощения арильная группа содержит 6 атомов углерода в кольце ("C₆ арил", например, фенил). В некоторых вариантах воплощения арильная группа содержит 10 атомов углерода в кольце ("C₁₀ арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах воплощения арильная группа содержит 14 атомов углерода в кольце ("C₁₄ арил"; например, антрацил). "Арил" также включает кольцевые системы, где арильное кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения расположена на арильном кольце. Если не указано иное, в каждом случае арильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный арил") или замещенной ("замещенный арил") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения арильная группа представляет собой незамещенный C₆₋₁₄ арил. В некоторых вариантах воплощения арильная группа представляет собой замещенный C₆₋₁₄ арил.

"Аралкил" представляет собой подгруппу "алкила" и относится к алкильной группе, определенной в настоящей заявке, замещенной арильной группой, определенной в настоящей заявке, где точка присоединения находится на алкильной группе.

Как этот термин используется в настоящей заявке, отдельно или как часть другой группы, "гетероарил" относится к радикалу 5-14-членной моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) ароматической кольцевой системы (например, содержащей 6, 10 или 14 общих для этих колец π электронов в циклическом расположении), содержащей атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-14-членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероарил" также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном либо на гетероарильном кольце, или где гетероарильное кольцо, определенное выше, является конденсированным с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце. Что касается полициклических гетероарильных групп, где одно кольцо не содержит гетероатома (например, индолил, хинолинил, карбазолил и подобные), точка присоединения может находиться на любом кольце, т.е. либо на кольце, содержащем гетероатом (например, 2-индолил), либо на кольце, которое не содержит гетероатома (например, 5-индолил). В некоторых вариантах воплощения гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце,

присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероарил"). В некоторых вариантах воплощения гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-8-членный гетероарил"). В некоторых вариантах воплощения гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-6-членный гетероарил"). В некоторых вариантах воплощения, 5-6-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах воплощения 5-6-членный гетероарил содержит 1-2 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах воплощения 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом в кольце, выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры 5-членных гетероариллов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиюфенил. Примеры 5-членных гетероариллов, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Примеры 5-членных гетероариллов, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил. Примеры 5-членных гетероариллов, содержащих 4 гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Примеры 6-членных гетероариллов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиридинил. Примеры 6-членных гетероариллов, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Примеры 6-членных гетероариллов, содержащих 3 или 4 гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Примеры 7-членных гетероариллов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Примеры 5,6-бициклических гетероариллов включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриадолил, бензотиюфенил, изобензотиюфенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиадолил, бензизотиадолил, бензтиадиадолил, индолизинил и пуринил. Примеры 6,6-бициклических гетероариллов включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Примеры трициклических гетероариллов включают, без ограничения, фенантридинил, 35 дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил. Если не указано иное, в каждом случае гетероарильная группа независимо является незамещенной ("незамещенный гетероарил") или замещенной ("замещенный гетероарил") 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах воплощения гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14-членный гетероарил.

"Гетероаралкил" представляет собой подгруппу "алкила" и относится к алкильной группе, определенной в настоящей заявке, замещенной гетероарильной группой, определенной в настоящей заявке, где точка присоединения находится на алкильной 45 группе.

Как этот термин используется в настоящей заявке, термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевой группе, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца, содержащие

несколько участков ненасыщенности, но он не предусматривает включение ароматических групп (например, арильной или гетероарильной групп), определенных в настоящей заявке.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, карбоциклические, гетероциклические, арильные и гетероарильные группы, определенные в настоящей заявке, является необязательно замещенными (например, "замещенная" или "незамещенная" алкильная, "замещенная" или "незамещенная" алкенильная, "замещенная" или "незамещенная" алкинильная, "замещенная" или "незамещенная" карбоциклическая, "замещенная" или "незамещенная" гетероциклическая, "замещенная" или "незамещенная" арильная или "замещенная" или "незамещенная" гетероарильная группа). Как правило, термин "замещенный", независимо от того, стоит ли перед ним слово "необязательно" или нет, означает, что по меньшей мере один атом водорода, присутствующий в группе (например, по атому углерода или азота и т.п.), заменен возможным заместителем, например, заместителем, который при замещении приводит к стабильному соединению, например, соединению, которое не подвержено самопроизвольному преобразованию, например, путем перегруппировки, циклизации, элиминирования или другой реакции. Если не указано иное, "замещенная" группа содержит заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях этой группы, и когда более чем одно положение в какой-либо определенной структуре является замещенным, заместители являются одинаковыми или отличными друг от друга в каждом положении.

Примеры заместителей по атому углерода включают, но не ограничиваются этим, галоген (т.е. фтор (-F), бром (-Br), хлор (-Cl) и иод (-I)), -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(S)SR^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ пергалогеналкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₃₋₁₄ карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C₆₋₁₄ арил и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}; или два атома водорода, присоединенных к одному и тому же атому углерода, заменены группой =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, =NOR^{cc};

в каждом случае R^{aa} независимо выбран из C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил,

гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ;

в каждом случае R^{bb} независимо выбран из водорода, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{CC})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{CC})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{CC})OR^{aa}$, $-C(=NR^{CC})N(R^{CC})_2$, $-SO_2N(R^{CC})_2$, $-SO_2R^{CC}$, $-SO_2OR^{CC}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{CC})_2$, $-C(=O)SR^{CC}$, $-C(=S)SR^{CC}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{CC})_2$, $-P(=O)(NR^{CC})_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, 3-14-членного гетероцикла, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, или две R^{CC} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ;

в каждом случае R^{CC} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, 3-14-членного гетероцикла, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, или две R^{CC} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ;

в каждом случае R^{dd} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или группами 5 R^{gg} , или два R^{dd} смежных заместителя могут быть объединены с образованием $=O$ или $=S$;

в каждом случае R^{ee} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероцикла и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ;

в каждом случае R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, или две R^{ff} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-

членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ; и

в каждом случае R^{gg} независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ алкил, -ON(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₃X, -NH(C₁₋₆ алкил)₂X, NH₂(C₁₋₆ алкил)X, -NH₃X, -N(OC₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -N(OH)(C₁₋₆ алкил), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ алкил, -SS(C₁₋₆ алкил), -C(=O)(C₁₋₆ алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ алкил), -OC(=O)(C₁₋₆ алкил), -OCO₂(C₁₋₆ алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)C(=O)(C₁₋₆ алкил), -NHCO₂(C₁₋₆ алкил), -NHC(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, NHC(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ алкил), -OC(=NH)(C₁₋₆ алкил), OC(=NH)OC₁₋₆ алкил, C(=NH)OC₁₋₆ алкил, C(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, C(=NH)NH(C₁₋₆ алкил), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ алкил), -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ алкил), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ алкил, -SO₂OC₁₋₆ алкил, -OSO₂C₁₋₆ алкил, -SOC₁₋₆ алкил, -Si(C₁₋₆ алкил)₃, -OSi(C₁₋₆ алкил)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(=S)NH(C₁₋₆ алкил), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ алкил), -C(=S)SC₁₋₆ алкил, -SC(=S)SC₁₋₆ алкил, -P(=O)₂(C₁₋₆ алкил), -P(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ алкил)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ пергалогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₆₋₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил; или два смежных заместителя R^{gg} могут быть объединены с образованием =O или =S;., где X⁻ представляет собой противоион.

Как этот термин используется в настоящей заявке, "противоион" представляет собой отрицательно заряженную группу, находящуюся в ассоциации с положительно заряженным четвертичным амином для поддержания электронной нейтральности.

Примеры противоионов включают галогенидные ионы (например, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, сульфонатные ионы (например, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоная кислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоная кислота-2-сульфонат и подобные) и карбоксилатные ионы (например, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят и подобные).

Атомы азота могут быть замещены или не замещены, как позволяет валентность, и включают атомы первичного, вторичного, третичного и четвертичного азота. Примеры заместителей по атомам азота включают, но не ограничиваются этим, водород, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ пергалогеналкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₃₋₁₀ карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C₆₋₁₄ арил и 5-14-членный гетероарил, или две R^{cc} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил,

карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} имеют значения, определенные выше.

В некоторых вариантах воплощения, заместитель, присутствующий по атому азота, представляет собой amino-защитную группу. Amino-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{CC})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{CC})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{CC})R^{aa}$, $-C(=NR^{CC})OR^{aa}$, $-C(=NR^{CC})N(R^{CC})_2$, $-SO_2N(R^{CC})_2$, $-SO_2R^{CC}$, $-SO_2OR^{CC}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{CC})_2$, $-C(=O)SR^{CC}$, $-C(=S)SR^{CC}$, C_{1-10} алкил (например, аралкильные группы), C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} имеют значения, определенные выше. Amino-защитные группы хорошо известны из уровня техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в настоящую заявку посредством ссылки.

Например, amino-защитные группы, такие как амидные группы (например, $-C(=O)R^{aa}$), включают, но не ограничиваются этим, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамида, производные N-бензоилфенилаланила, бензамид, п-фенилбензамид, о-нитрофенилацетамид, о-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'-дифенилбензилоксикарбониламино)ацетамид, 3-(п-гидроксифенил)пропанамид, 3-(о-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(о-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, о-нитроциннамид, производное N-ацетилметионина, о-нитробензамид и о-(бензоилоксиметил)бензамид.

Amino-защитные группы, такие как карбаматные группы (например, $-C(=O)OR^{aa}$), включают, но не ограничиваются этим, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацетилкарбамат (Phepoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adpoc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-трет-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамида)этилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксипиридинилкарбамат, алкилдифенилкарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нитробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дифенил)]

метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Prpc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигидроксисборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tsgoc), м-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, трет-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-иодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-(п'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмония)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Амино-защитные группы, такие как сульфонамидные группы (например, $-S(=O)_2R^{aa}$), включают, но не ограничиваются этим, п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

Другие амино-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, фенотиазинил-(10)-карбонильное производное, N'-п-толуолсульфониламинокарбонильное производное, N'-фениламинотиокарбонильное производное, N-бензоилфенилаланильное производное, N-ацетилметиониновое производное, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, N-фталимид, N-дитиасукцинимид (Dts), N-2,3-дифенилмалеимид, N-2,5-диметилпиррол, продукт присоединения N-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, N-бензиламин, N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-добензосубериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфлуорениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пиколиламино N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, N-(N',N'-диметиламинометиленамин), NN'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-

гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексиденамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, N-борановое производное, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентакарбонилхром- или вольфрам)карбонил]амин, N-медное хелатное соединение, N-цинковое хелатное соединение, N-нитроамин, N-нитрозоамин, амин N-оксид, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидамы, дибензилфосфорамидамы, дифенилфосфорамидамы, бензолсульфенамид, о-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро- 4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

Как этот термин используется в настоящей заявке, "удаляемая группа" является общепринятым в данной области термином, который относится к молекулярному фрагменту, который удаляется с парой электронов при гетеролитическом расщеплении связи, где такой молекулярный фрагмент представляет собой анион или нейтральную молекулу. См., например, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502).

Эти и другие примеры заместителей описаны более подробно в разделах "Подробное описание изобретения", "Иллюстративные примеры" и в формуле изобретения. Не предусматривается никакого ограничения настоящего изобретения перечнем заместителей, приведенным выше в качестве примера.

Как этот термин используется в настоящей заявке, "его фармацевтически приемлемая форма" включает фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, таутомеры, изомеры и/или полиморфы соединения по настоящему изобретению, определенные ниже и в данном разделе.

Как этот термин используется в настоящей заявке, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые, согласно взвешенной медицинской оценке, являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п. и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, образованные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей включают соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или при помощи других способов, используемых в данной области техники, таких как ионообмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и подобные.

Соли, образованные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Репрезентативные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, если это является подходящим, соли нетоксичного аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая форма соединения представляет собой изомер. Как он используется в настоящей заявке, термин «изомер» включает любой и все геометрические изомеры и стереоизомеры. Например, «изомеры» включают цис- и транс-изомеры, E- и Z- изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие смеси, которые охватываются настоящим изобретением.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая форма соединения представляет собой таутомер. Как он используется в настоящей заявке, термин «таутомер» включает два или более взаимопреобразуемых соединения, получаемых в результате, по меньшей мере, одной формальной миграции атома водорода и, по меньшей мере, одного изменения валентности (например, изменения простой связи на двойную связь, тройной связи на простую связь, или наоборот). Точное отношение таутомеров зависит от некоторых факторов, включая температуру, растворитель и pH. Таутомеризации (т.е. реакция, обеспечивающая таутомерную пару) можно катализировать кислотой или основанием. Примеры таутомеризаций включают таутомеризации кето→енол; амид→имид; лактам→лактим; енамин→имин; и енамин→(другой) енамин.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая форма соединения представляет собой гидрат или сольват. Как он используется в настоящей заявке, термин «гидрат» относится к соединению, находящемуся в нековалентной ассоциации с одной или несколькими молекулами воды. Подобным образом, «сольват» относится к соединению, находящемуся в нековалентной ассоциации с одной или несколькими молекулами органического растворителя.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая форма соединения представляет собой пролекарство. Как он используется в настоящей заявке, термин «пролекарство» относится к производному исходного соединения, для которого требуется преобразование в организме для высвобождения исходного соединения. В некоторых случаях, пролекарство обладает улучшенными физическими свойствами и/или свойствами доставки по сравнению с исходным соединением. Пролекарства обычно предназначены для усиления фармацевтических и/или фармакокинетических свойств, ассоциируемых с исходным соединением. Преимущество пролекарства может быть связано с его физическими свойствами, такими как более высокая водорастворимость для парентерального введения при физиологическом pH по сравнению с исходным соединением, или оно усиливает абсорбцию из пищеварительного тракта, или оно может повышать стабильность лекарственного средства при длительном хранении.

В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемая форма соединения представляет собой полиморф. Как он используется в настоящей заявке, термин «полиморф» относится к соединению, имеющему более чем одну кристаллическую структуру, например, в результате различий в молекулярной упаковке и/или молекулярной конформации соединения в твердом состоянии.

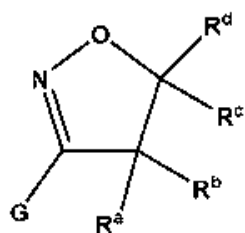
Идентификационные номера последовательностей

SEQ. ID. NO.: Homo sapiens FAAH аминокислотная последовательность:

MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAVALRWSGRRTARGAVVRARQRQRAGLENM
 5 DRAAQRFRLLQNPDLSEALLALPLPQLVQKLHSRELAPEAVLFTYVGKAWENVKGTNC
 VTSYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPVSLKECFITYKGQDSTLGLSLNEGVPVPAECDSDVVVH
 VI.KLQGAVPFVITNVPQSMFSYDCSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGGEGALIGSGGSP
 LGLGTDIGGSIRFPSSFCGICGLKPTGNRLSKSGLKGCYVGQEAVRLSVGPMARDVESLA
 10 LCLRALLCEDMERLDPTVPPI.PFREEVYTSSQPI.RVGYYETDNYTMPSPAMRRAVLETK
 QSLEAAGHTLVFPLPSNIPHAETLSTGGGLFSDGGHTFLQNFKGDFVDPCLGDLVSILKLP
 QWLKGLLAFLVKPLLPRLSAFLSNMKSRSAGKLWELQHEIEVYRKTVIAQWRALDLDV
 VI.TPMI.APALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCLDFPAGVVPVTTVTAEDEAQMENYRGY
 15 FGDIWDKMLQKGMKKSIVGLPVAVQCVALPWQEELCLRFMREVERLMTPEKQSS

Подробное описание изобретения**I. Соединения**

Настоящее изобретение обеспечивает изоксазолиновые соединения, являющиеся
 20 ингибиторами FAAH, имеющие формулу (I):

**(I)**

или фармацевтически приемлемую форму таких соединений, где:

30 (i) каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-10} алкила и C_{1-10}

пергалогеналкила, R^d представляет собой группу -L-Z, и Z выбран из C_{6-14} арила;

(ii) каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-10} алкила и C_{1-10}

35 пергалогеналкила, R^d представляет собой группу -L-Z, и Z выбран из 3-14-членного гетероцикла и 5-14-членного гетероарила;

(iii) R^a и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного
 гетероциклического конденсированного кольца, и R^b и R^c независимо выбраны из -H,
 40 C_{1-10} алкила и C_{1-10} пергалогеналкила; или

(iv) R^c и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного
 гетероциклического спиро-конденсированного кольца, и R^a и R^b независимо выбраны
 из -H, C_{1-10} алкила и C_{1-10} пергалогеналкила;

45 L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота;

G выбран из $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}^e$, $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{SR}^e$, $-\text{OSO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$, $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион; и

каждый R^e выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-14} арила, 3-14-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила; каждый R^f , связанный с атомом азота, независимо выбран из $-\text{H}$, C_{1-10} алкила или amino-защитной группы; или R^e и R^f объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического кольца или 5-14-членного гетероарильного кольца.

Группа G

Как определено выше, G выбран из $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}^e$, $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{SR}^e$, $-\text{OSO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$, $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион;

и где R^e выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-14} арила, 3-14-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила; каждый R^f , связанный с атомом азота, независимо выбран из $-\text{H}$, C_{1-10} алкила или amino-защитной группы; или R^e и R^f объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического кольца или 5-14-членного гетероарильного кольца.

В некоторых вариантах воплощения, G не может представлять собой удаляемую группу, например, G выбран из $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$ и $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$.

В некоторых вариантах воплощения, G выбран из $-\text{CN}$ и $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{NO}_2$.

В некоторых вариантах воплощения, G выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$ и $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{SO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$.

В некоторых вариантах воплощения, G выбран из $-\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{OR}^e$ и $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$. В

некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{PO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{PO}_2\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения, G представляет собой $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$.

В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$ и $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$.

Однако в некоторых вариантах воплощения G представляет собой удаляемую группу, например, G выбран из $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OR}^e$, $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{SR}^e$, $-\text{OSO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$ и $[\text{N}(\text{R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения G представляет собой галоген; т.е. выбран из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ и $-\text{I}$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{F}$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{Br}$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{I}$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{Cl}$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена. Например, в некоторых вариантах воплощения G является отличным от $-\text{Br}$. В некоторых вариантах воплощения G является отличным от $-\text{I}$. В некоторых вариантах воплощения G является отличным от $-\text{F}$. В некоторых вариантах воплощения G является отличным от $-\text{Cl}$.

В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{OR}^e$, $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OSO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$ и $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$ и $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$ и $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{ONR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{OSO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{OPO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$.

представляет собой $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$.

В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{OR}^e$ и $-\text{SR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{SR}^e$.

В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$ и $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион. В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$ и $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G выбран из $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$ и $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион.

Дополнительные варианты воплощения G, включенные в описание групп R^e и R^f и дополнительно проиллюстрированные в Таблицах и Примерах, представлено ниже и в настоящем разделе заявки.

R^e из Группы G

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения, где G выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{OR}^e$, $-\text{ONR}^f\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{ONR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{SR}^e$, $-\text{OSO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{R}^e$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{PO}_2\text{OR}^e$, $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$, $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{OR}^e$ и $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$, где X^- представляет собой противоион, R^e выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-14} арила, 3-14-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила.

В некоторых вариантах воплощения R^e выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-14} арила, 3-14-членного гетероциклила и 5-14-

членного гетероарила, где алкильная, алкенильная, алкинильная, карбоциклическая, арильная, гетероциклическая и гетероарильная группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h , описанными ниже и в настоящем разделе заявки.

5 В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 10 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^h . 15 В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^h . Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами 20 R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-6} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-5} пергалогеналкил. В 25 некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-4} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-3} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{1-2} пергалогеналкил. Примеры пергалогеналкильных групп R^e включают, но не ограничиваются этим, $-CF_3$, 30 $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$ и $-CF_2Cl$.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-10} алкенил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых 35 вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-6} алкенил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-5} алкенил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-3} алкенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^h . Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, бутадиенил, пентенил, пентадиенил и гексенил, где 40 такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-10} алкинил. В 45 некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-6} алкинил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-6} алкинил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4

или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-5} алкинил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-4} алкинил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{2-3} алкинил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^h . Примеры алкинильных групп R^e включают, но не ограничиваются этим, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, пентинил и гексинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Однако в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-OR^e$, R^e не может представлять собой C_{1-6} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, аралкил). В некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-OR^e$, R^e не может представлять собой C_{2-6} алкенил (например, аллил).

В некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-SR^e$, R^e не может представлять собой C_{1-6} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, аралкил).

В некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-NR^eR^f$, и R^f представляет собой -H или C_{1-3} алкил (например, метил, этил, аралкил), в этом случае R^e не может представлять собой C_{1-6} алкил.

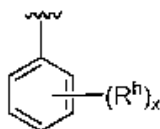
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_6 арил (например, фенил), замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{10} арил (например, нафтил), замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 группой R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный фенил (т.е. замещенный 2 группами R^h). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный фенил (т.е. замещенный 1 группой R^h). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный фенил (т.е. замещенный 0 группами R^h).

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный, по

меньшей мере, одной орто R^h группой. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одной мета R^h группой. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одной пара R^h группой.

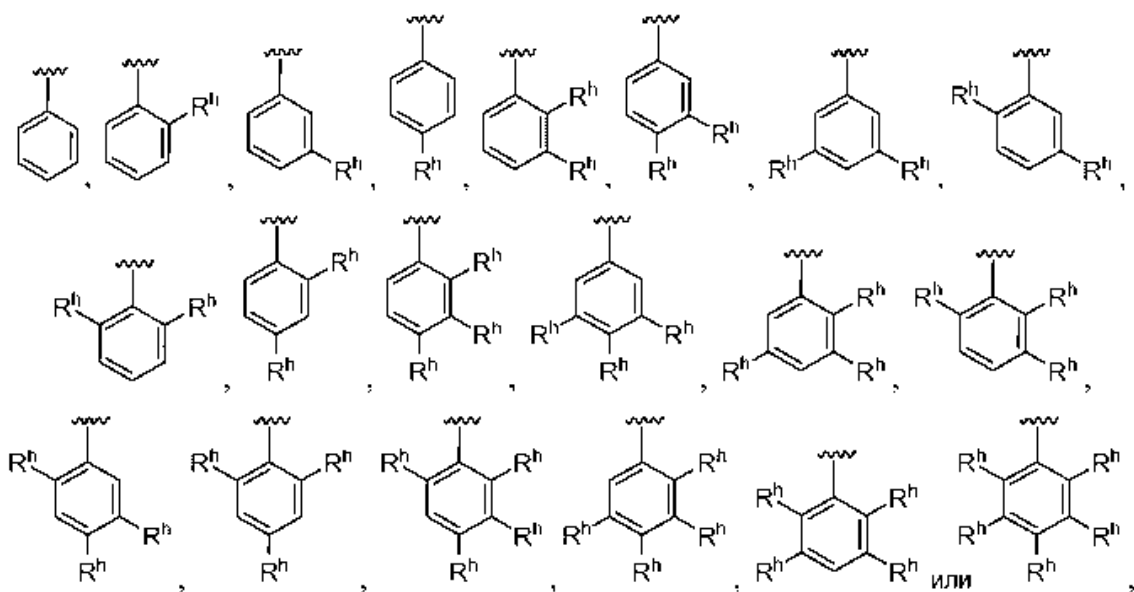
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой фенильную группу формулы:



(i-a)

где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 3. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенную фенильную группу (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенную фенильную группу (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенную фенильную группу (т.е. где x имеет значение 0).

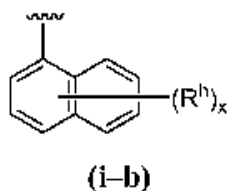
Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу любой из следующих формул:



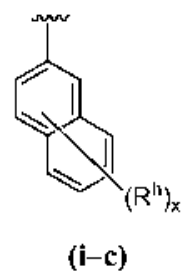
где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой нафтил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой нафтильную группу любой из следующих формул:

5



или



10

где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенную нафтильную группу (т.е. где x имеет значение 3).

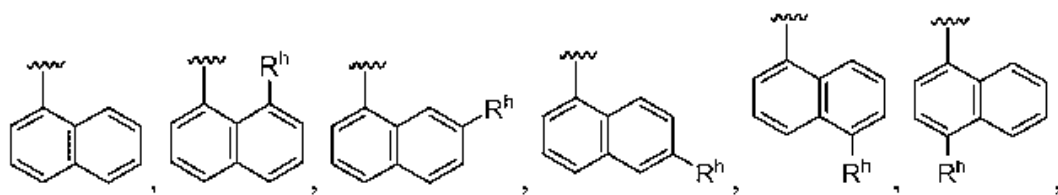
15

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенную нафтильную группу (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенную нафтильную группу (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенную нафтильную группу (т.е. где x имеет значение 0).

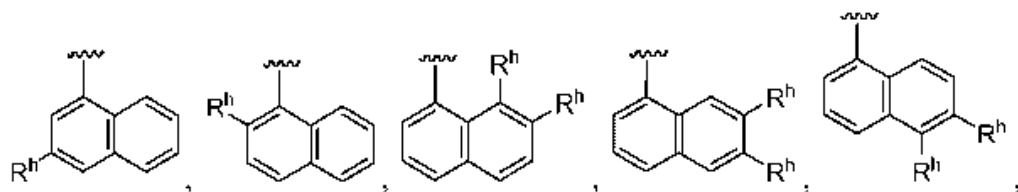
20

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 1-нафтильную группу любой из следующих формул:

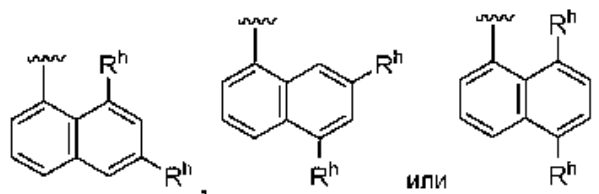
25



30



35

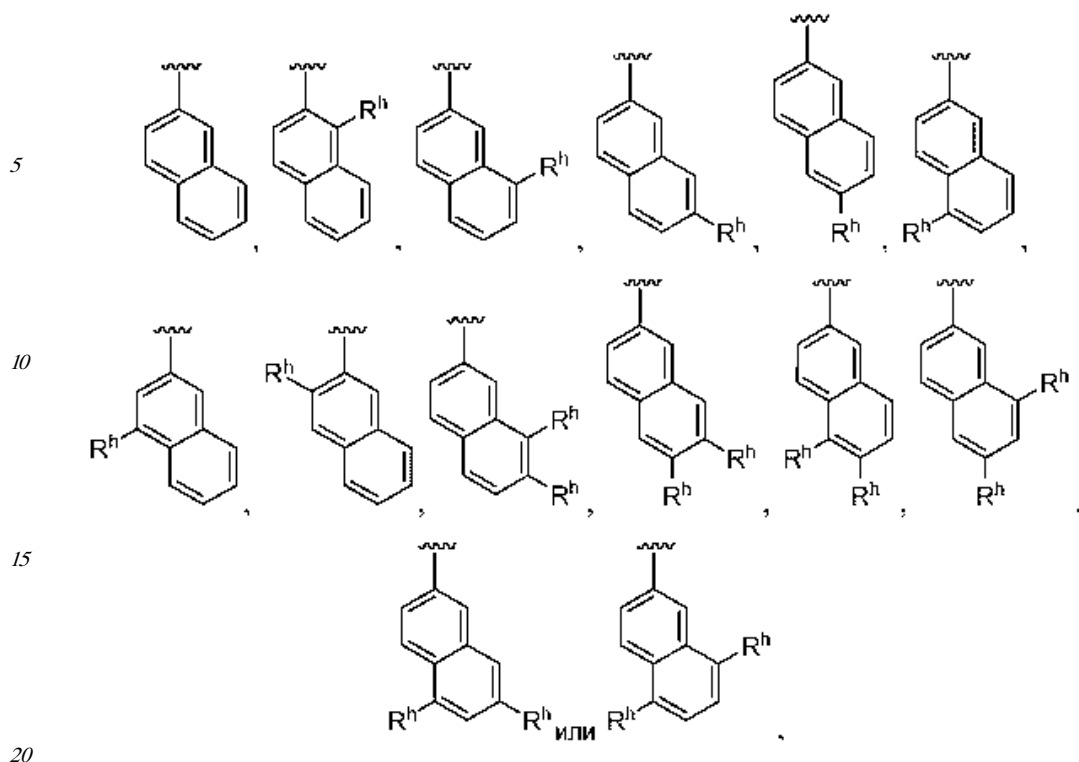


40

где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 2-нафтильную группу любой из следующих формул:

45



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

Однако в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-OR^e$, в этом случае R^e не может представлять собой C_{10} арил (например, 1-нафтил, 2-нафтил).

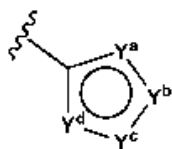
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-8-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 9-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Примеры гетероарильных групп R^e включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фуранил и тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил (например, 2-пиридилил, 3-пиридилил, 4-пиридилил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиразинил, триазинил, тетразинил, азепинил, оксепинил, тиепинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, фенантридинил, дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пирролила, фуриила, тιοфенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила и тетразолила, где такие группы замещены 0, 1, 2 или 3 группами R^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-членный гетероарил формулы:



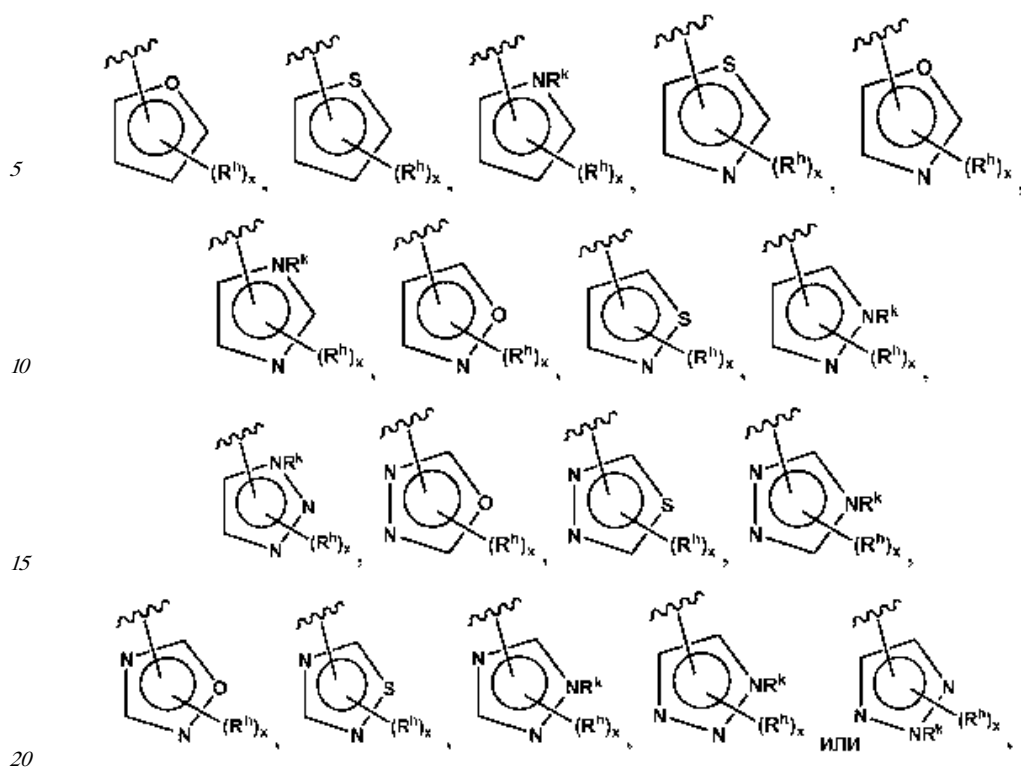
(i-d)

где Y^a , Y^b , Y^c и Y^d независимо выбраны из CH, CR^h , O, S, N или NR^k , при условии, что, по меньшей мере, один из Y^a , Y^b , Y^c и Y^d представляет собой O, S, N или NR^k , и где R^h и R^k имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^a представляет собой O, S, N или NR^k , и Y^b , Y^c и Y^d независимо выбраны из CH, CR^h , NR^k или N. В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^a представляет собой O, S, N или NR^k , и Y^b , Y^c и Y^d независимо выбраны из CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^a представляет собой O, S или NR^k , Y^c представляет собой N, и Y^b и Y^d независимо выбраны из CH или CR^h .

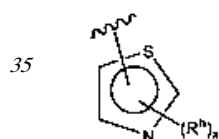
В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^b представляет собой O, S или NR^k , и Y^a , Y^c и Y^d независимо выбраны из CH, CR^h или N. В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^b представляет собой O, S или NR^k , и Y^a , Y^c и Y^d независимо выбраны из CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (1-d), Y^b представляет собой O, S или NR^k , Y^d представляет собой N, и Y^a и Y^c независимо выбраны из CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил любой из следующих формул:



где x имеет значение 0, 1 или 2, и R^h и R^k имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5-членный гетероарил (например, где x имеет значение 1 или 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

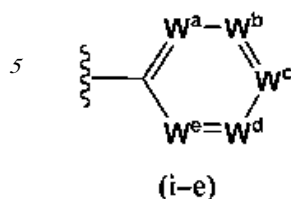
Однако в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-OR^e$, R^e не может представлять собой тиазолил, например, формулы:



где x имеет значение 0, 1 или 2, и R^h и R^k имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, включающей пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиазинил, триазинил и тетразинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h .

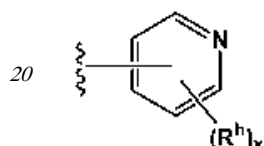
Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членную гетероарильную группу формулы:



10 где W^a , W^b , W^c , W^d и W^e независимо выбраны из CH, CR^h или N, при условии, что, по меньшей мере, один из W^a , W^b , W^c , W^d и W^e представляет собой N, и где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридиновую группу.

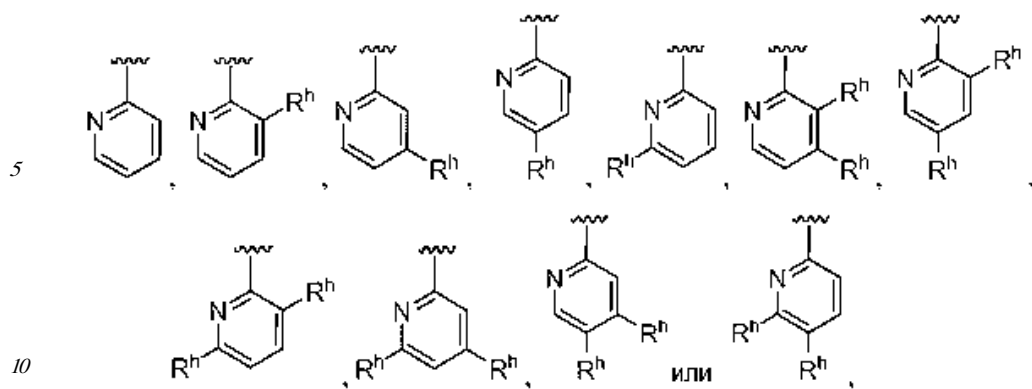
15 В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридиновую группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридиновую группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиридин (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиридин (например, где x имеет значение 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный пиридин (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиридин (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиридин (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

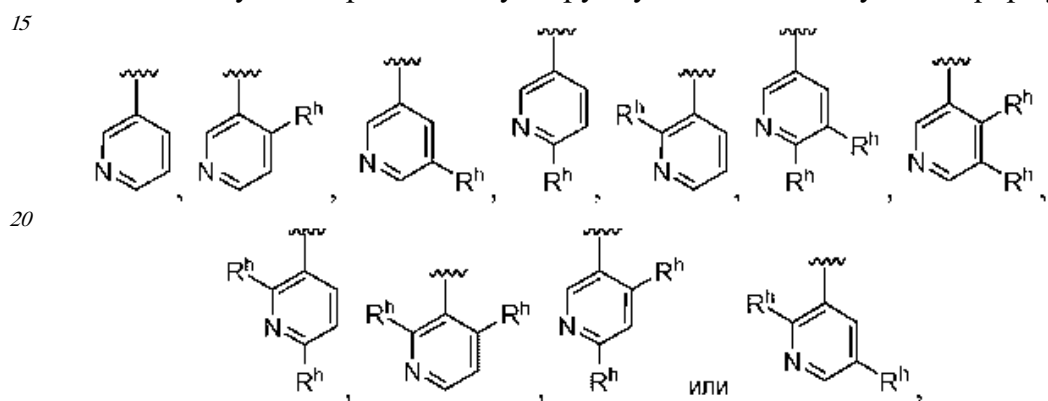
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 2-пиридиновую группу, например, формулы (i-e), где W^a представляет собой N, и W^b , W^c , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 3-пиридиновую группу, например, формулы (i-e), где W^b представляет собой N, и W^a , W^c , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 4-пиридиновую группу, например, формулы (i-e), где W^c представляет собой N, и W^a , W^b , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 2-пиридиновую группу любой из следующих формул:



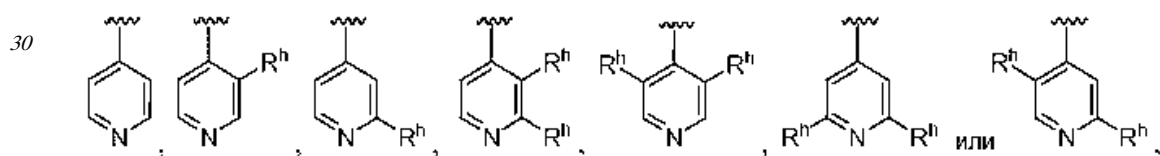
где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 3-пиридиновую группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

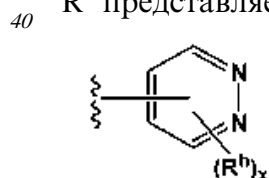
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 4-пиридиновую группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридазинильную группу.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридазинильную группу, замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиридазинильную группу формулы:

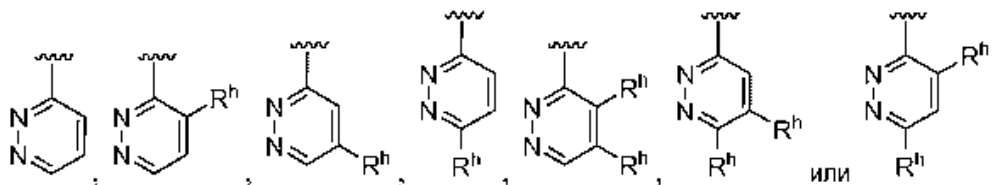


где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиридазинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах

воплощения R^e представляет собой замещенный пиридазинил (например, где x имеет значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный пиридазинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиридазинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиридазинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

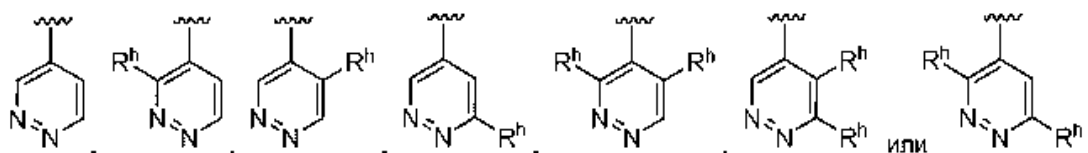
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 3-пиридазинильную группу, например, формулы (i-e), где W^a и W^b представляют собой N, и W^c , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 4-пиридазинильную группу, например, формулы (i-e), где W^b и W^c представляют собой N, и W^a , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 3-пиридазинильную группу любой из следующих формул:



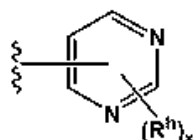
где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 4-пиридазинильную группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиримидинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиримидинильную группу, замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиримидинильную группу формулы:



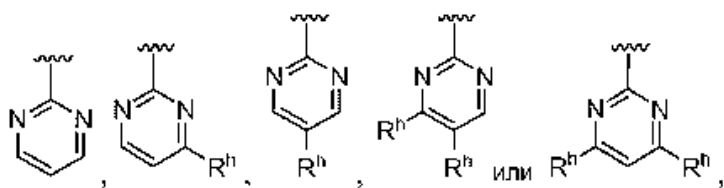
где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиримидинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиримидинил (например, где x имеет

значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный пиримидинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиридазинил (т.е. где x имеет значение

2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиримидинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

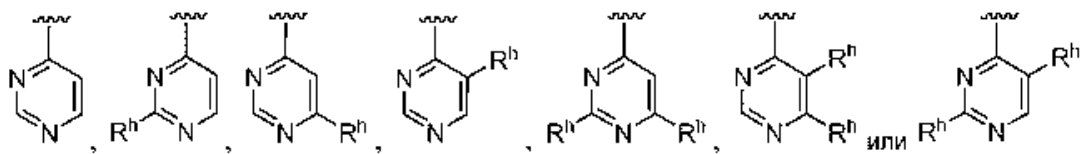
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 2-пиримидинильную группу, например, формулы (i-e), где W^a и W^e представляют собой N, и W^b , W^c и W^d независимо представляют собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 4-пиримидинильную группу, например, формулы (i-e), где W^a и W^c представляют собой N, и W^b , W^d и W^e независимо представляют собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-пиримидинильную группу, например, формулы (i-e), где W^b и W^d представляют собой N, и W^a , W^c и W^e независимо представляют собой CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 2-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



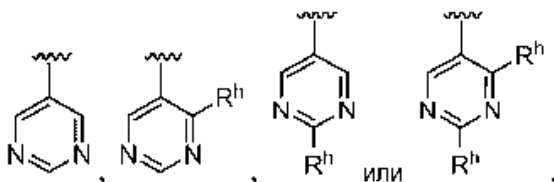
где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 4-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

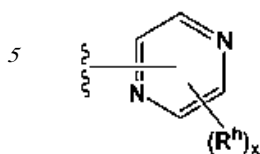
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 5-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

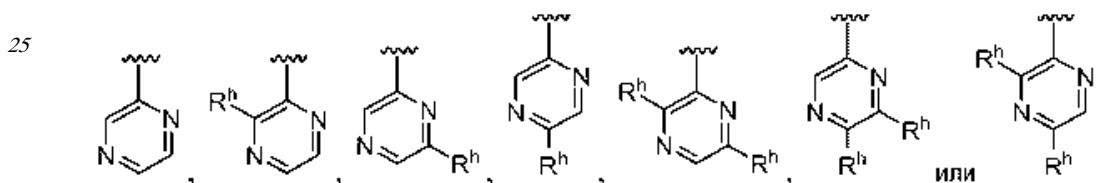
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиразинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиразинильную группу,

замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиазинильную группу формулы:



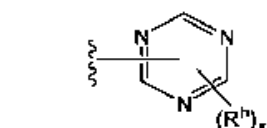
где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^h имеет значение, определенное ниже и в
 10 настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиазинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиазинил (например, где x имеет значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой
 15 монозамещенный пиазинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиазинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиазинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2.
 20 В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную пиазинильную группу любой из следующих формул:



30 где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

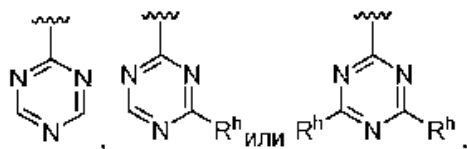
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой триазиинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой триазиинильную группу, замещенную 0, 1 или 2 группами R^h . Например, в некоторых вариантах воплощения
 35 R^e представляет собой триазиинильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1 или 2, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем
 разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный триазиинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный триазиинил (например, где x имеет значение 1 или 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой
 45 монозамещенный триазиинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный триазиинил (т.е. где x имеет значение 2).

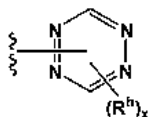
2). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную триазилильную группу любой из следующих формул:



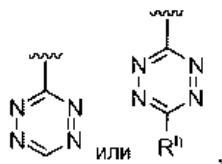
где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тетразилильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тетразилильную группу, замещенную 0 или 1 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тетразилильную группу формулы:



где x имеет значение 0 или 1, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиазинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиазинил (например, где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

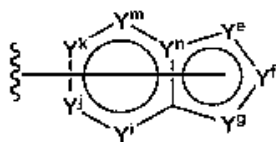
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную тетразилильную группу любой из следующих формул:



где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 9-членный гетероарил (например, 5,6-бициклический гетероарил). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, выбранный из индолила, изоиндолила, индазолила, бензотриазолила, бензотиофенила, изобензотиофенила, бензофуранила, бензоизофуранила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензоксадиазолила, бензтиазолила, бензизотиазолила, бензтиадиазолила, индолизинила и пуридила, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил формулы:

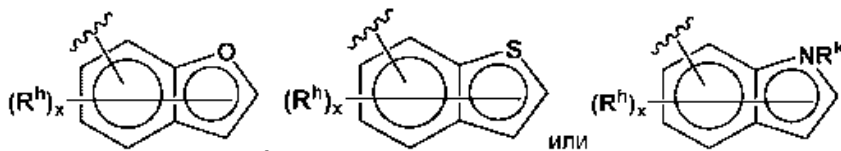


(i-f)

где Y^e , Y^f , Y^g , Y^i , Y^j , Y^k и Y^m независимо представляют собой C, CH, CR^h , O, S, N или NR^k , и Y^n представляет собой C или N, при условии, что, по меньшей мере, один из Y^e , Y^f , Y^g выбран из O, S, N или NR^k , где R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки.

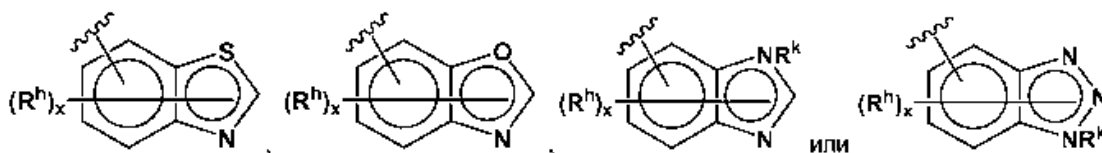
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы (i-f), где Y^e выбран из O, S или NR^k , Y^n представляет собой C, и Y^f , Y^g , Y^i , Y^j , Y^k и Y^m независимо представляют собой C, CH или CR^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

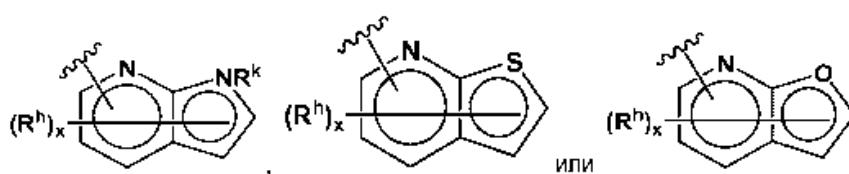
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^e выбран из O, S или NR^k ; Y^g представляет собой N; Y^n представляет собой C; Y^f представляет собой C, CH или CR^h или N, и Y^i , Y^j , Y^k и Y^m независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k имеют значения, определенные ниже

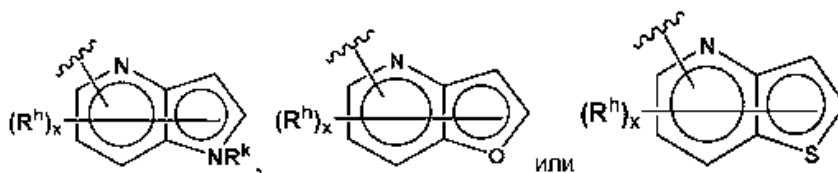
и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^e представляет собой NR^k , S или O; Y^m представляет собой N; Y^n представляет собой C; и Y^f , Y^g , Y^i , Y^j и Y^k независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



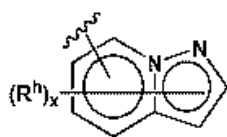
где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^g представляет собой O, S или NR^k ; Y^m представляет собой N; Y^n представляет собой C; и Y^e , Y^f , Y^i , Y^j и Y^k независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^e выбран из N; Y^n представляет собой N; Y^f , Y^i , Y^j , Y^k и Y^m независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:

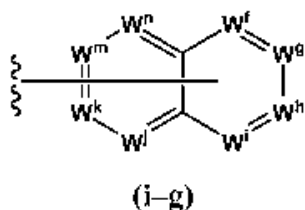


где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 10-членный гетероарил (например, 6,6-бициклический гетероарил). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6,6-бициклический гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6,6-бициклический гетероарил, выбранный из нафтиридина, птеридина, хинолина,

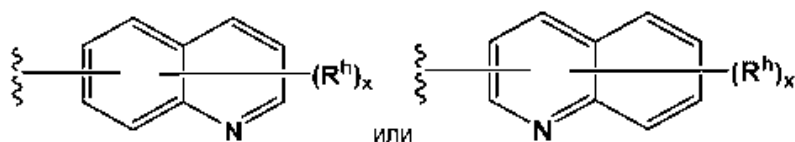
изохинолинила, циннолинила, хиноксалинила, фталазинила и хиназолинила, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6,6-бициклический гетероарил формулы: (i-g)



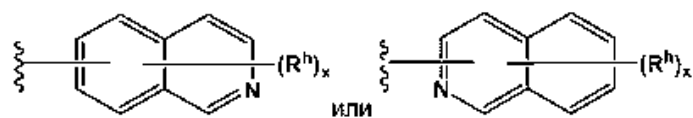
где W^f , W^g , W^h , W^i , W^j , W^k , W^m и W^n независимо выбраны из C, CH, CR^h или N, при условии, что, по меньшей мере, один из W^f , W^g , W^h , W^i , W^j , W^k , W^m и W^n представляет собой N, и где R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой хинолинильную группу; например, формулы (i-g), где W^i представляет собой N, и W^g , W^h , W^f , W^j , W^k , W^m и W^n независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой хинолинильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный хинолинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный хинолинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный хинолинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный хинолинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный хинолинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

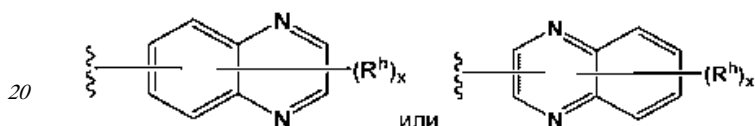
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой изохинолинильную группу; например, формулы (i-g), где W^h представляет собой N, и W^f , W^g , W^i , W^j , W^k , W^m и W^n независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой изохинолинильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h имеет значение, определенное ниже и в

настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный изохинолинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный изохинолинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный изохинолинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный изохинолинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный изохинолинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой хиноксалинильную группу; например, формулы (i-g), где W^f и W^i представляют собой N, и W^g , W^h , W^j , W^k , W^m и W^n независимо представляют собой C, CH или CR^h . Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой хиноксалинильную группу формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный хиноксалинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный хиноксалинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный хиноксалинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный хиноксалинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный хиноксалинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

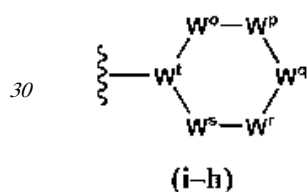
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 3-14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 3-14-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-10-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-8-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 9-10-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Примеры гетероциклических групп R^e включают, но не ограничиваются этим, азиридилил, оксиранил, тиоренил, азетидинирил, оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил,

дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил, пирролил-2,5-дион, диоксоланил, оксатиоланил, дитиоланил, триазолинил, оксадиазолинил, тиадиазолинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридирил, тианил, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил, триазинанил, азепанил, оксепанил, тиепанил, азоканил, оксеканил, тиоканил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридирил, декагидро-1,8-нафтиридирил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидро-пирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фуоро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фуоро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридирил, 2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетра-гидрофуоро[3,2-с]пиридирил и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-b]пиридирил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридирил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

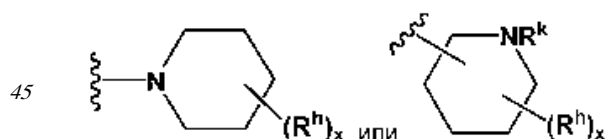
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидропиридинила, тианила, пиперазинила, морфолинила, дитианила, диоксанила и триазинанила, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членный гетероцикл формулы:



где W^0 , W^p , W^q , W^r и W^s независимо выбраны из CH_2 , CHR^h , $C(R^h)_2$, NR^k , O или S, и W^1 представляет собой N, CH, CR^h , при условии, что, по меньшей мере, один из W^0 , W^p , W^q , W^r и W^s выбран из N, NR^k , O или S, и где R^h и R^k имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиперидинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиперидинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h , например, формулы:

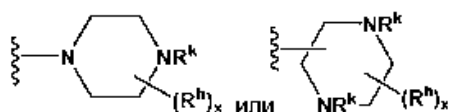


где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем

разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиперидинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиперидинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный пиперидинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиперидинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиперидинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 1-пиперидинильную группу, например, формулы (i-h), где W^t представляет собой N, и W^0 , W^p , W^q , W^r и W^s независимо выбраны из CH_2 , CHR^h , $C(R^h)_2$. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 2-пиперидинильную группу, например, формулы (i-h), где W^0 представляет собой NR^k ; W^p , W^q , W^r и W^s независимо представляют собой CHR^h , $C(R^h)_2$ или CH_2 ; и W^t представляет собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 3-пиперидинильную группу, например, формулы (i-h), где W^p представляет собой NR^k ; W^0 , W^q , W^r и W^s независимо представляют собой CHR^h , $C(R^h)_2$ или CH_2 ; и W^t представляет собой CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 4-пиперидинильную группу, например, формулы (i-h), где W^q представляет собой NR^k ; W^0 , W^p , W^r и W^s независимо представляют собой CHR^h , $C(R^h)_2$ или CH_2 ; и W^t представляет собой CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиперазинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой пиперазинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h , например, формулы:

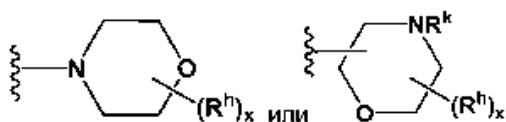


где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный пиперазинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный пиперазинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный пиперазинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный пиперазинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный пиперазинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет

значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 1-пиперазинильную группу, например, формулы (i-h), где W^t представляет собой N, W^q представляет собой NR^k , и W^0 , W^p , W^r и W^s независимо выбраны из CH_2 , CHR^h , $C(R^h)_2$. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 2-пиперазинильную группу, например, формулы (i-h), где W^0 и W^r независимо представляют собой NR^k , и W^p , W^q , W^r и W^s независимо представляют собой CHR^h , $C(R^h)_2$ или CH_2 ; и W^t представляет собой CH или CR^h .

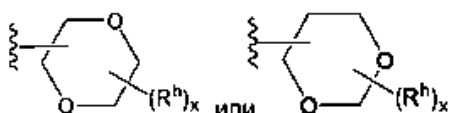
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой морфолинильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой морфолинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h , например, формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный морфолинил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенный морфолинил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный морфолинил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный морфолинил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный морфолинил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой морфолинильную группу формулы (i-h), где W^t представляет собой N, W^q представляет собой O, и W^0 , W^p , W^r и W^s независимо выбраны из CH_2 , CHR^h , $C(R^h)_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой диоксанильную группу. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой диоксанильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h , например, формулы:



где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой незамещенный диоксанил (т.е. где x имеет значение 0). В некоторых вариантах

воплощения R^e представляет собой замещенный диоксанил (например, где x имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой монозамещенный диоксанил (т.е. где x имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой дизамещенный диоксанил (т.е. где x имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой тризамещенный диоксанил (т.е. где x имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения x имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой диоксанильную группу, например, формулы (i-h), где W^0 и W^f представляют собой O, и W^p , W^q , W^r и W^s независимо представляют собой CHR^h , $C(R^h)_2$ или CH_2 ; и W^t представляет собой CH или CR^h .

Другие 6-членные гетероциклические группы R^e , охватываемые формулой (i-h), включают моносахаридные сахара, например, пиранозиды, выбранные из рибозы, арабинозы, ксилозы, ликсозы, аллозы, альтрозы, глюкозы, маннозы, гулозы, иодозы, галактозы и талозы.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{3-10} карбоциклил. В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{3-10} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{5-8} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{5-6} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой C_{9-10} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Примеры C_{3-10} карбоциклических групп R^e включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил и циклогептадиенил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

R^f из Группы G

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения, где G выбран из $-SO_2NR^fR^e$, $-PO_2NR^fR^e$, $-(C=O)NR^fR^e$, $-ONR^fR^e$, $-ONR^f(C=O)R^e$, $-ONR^fSO_2R^e$, $-ONR^fPO_2R^e$, $-ONR^fPO_2OR^e$, $-NR^fSO_2R^e$, $-NR^fPO_2R^e$, $-NR^fPO_2OR^e$, $-OPO_2NR^fR^e$, $-NR^fR^e$, $-NR^f(C=O)R^e$, $-NR^f(C=O)OR^e$, $-O(C=O)NR^fR^e$, $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$, $-O(C=NR^f)NR^fR^e$, $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ и $-[N(R^f)_2R^e]^+X^-$, где X^- представляет собой противоион, каждый R^f , связанный с атомом азота, независимо выбран из $-H$ или C_{1-10} алкила или аминокислотной защитной группы, или R^e и R^f объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического кольца или 5-14-членного гетероарильного кольца.

В некоторых вариантах воплощения R^f представляет собой H или C_{1-10} алкильную группу.

В некоторых вариантах воплощения R^f представляет собой H.

В некоторых вариантах воплощения R^f представляет собой C_{1-10} алкильную группу.

В некоторых вариантах воплощения R^f представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный
 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . Примеры алкильных групп R^f включают, но не
 ограничиваются этим, метил, этил, пропил, аллил и бензил. В некоторых вариантах
 воплощения R^f представляет собой незамещенный метил, т.е. $-CH_3$. В некоторых
 вариантах воплощения R^f представляет собой незамещенный этил, т.е. $-CH_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^f представляет собой amino-защитную группу.
 Например, в некоторых вариантах воплощения R^f выбран из $-OH$, $-OR^i$, $-N(R^k)_2$, $-C(O)R^i$,
 $-C(=O)N(R^k)_2$, $-CO_2R^i$, $-SO_2R^i$, $-C(=NR^k)R^i$, $-C(=NR^k)OR^j$, $-C(=NR^k)N(R^k)_2$, $-SO_2N(R^k)_2$,
 $-SO_2R^i$, $-SO_2OR^i$, $-SOR^i$, $-C(=S)N(R^k)_2$, $-CC(=O)SR^i$, $-C(=S)SR^i$, C_{1-10} алкила (например,
 аралкила), C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членной
 гетероциклической, C_{6-14} арильной и 5-14-членной гетероарильной группы, где каждый
 алкил, алкенил, алкинил, карбоцикликл, гетероцикликл, аралкил, арил и гетероарил
 независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m , где R^i , R^k , R^m определены ниже и в
 настоящем разделе заявки.

Однако в некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-NR^eR^f$, и R^f
 представляет собой H или C_{1-3} алкил, в этом случае R^e не может представлять собой
 C_{1-6} алкил или тиазолил.

Кроме того, в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-OC(=O)NR^fR^e$, R^e и R^f не могут оба представлять собой $-CH_3$.

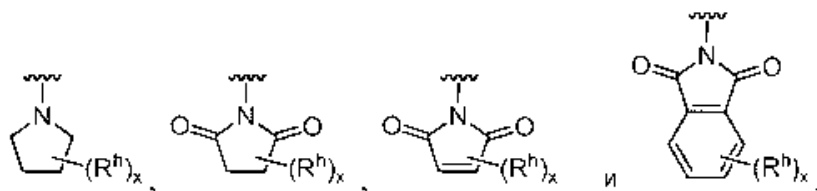
Альтернативно, в некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с
 образованием 3-14-членного гетероциклического кольца или 5-14-членного
 гетероарильного кольца; например, когда G представляет собой $-SO_2NR^fR^e$, $-PO_2NR^fR^e$,
 R^e , $-(C=O)NR^fR^e$, $-ONR^fR^e$, $-OPO_2NR^fR^e$, $-NR^fR^e$, $-O(C=O)NR^fR^e$, $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$, $-O$
 $(C=NR^f)NR^fR^e$ и $-[N(R^f)_2R^e]^+X^-$, где X^- представляет собой противоион. В некоторых
 вариантах воплощения, где R^e и R^f объединены с образованием 3-14-членного
 гетероциклического кольца или 5-14-членного гетероарильного кольца,
 гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5
 группами R^h , как определено ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 3-14-
 членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f
 объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического кольца, замещенного
 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения и R^f объединены с
 образованием 5-10-членного гетероциклического кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или
 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием
 5-8- членного гетероциклического кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, замещенного 0, 1, 2 или 3 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 9-10-членного гетероциклического кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

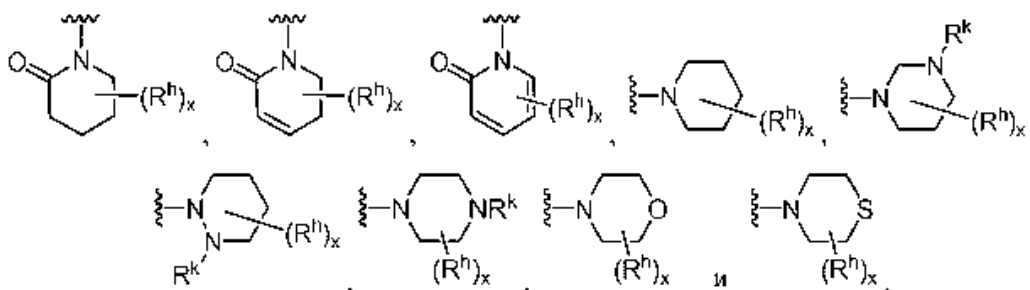
В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием гетероциклической группы, выбранной из азиридиныла, азетидинила, пирролидинила, дигидропирролила, пирролил-2,5-диона, триазолинила, оксадиазолинила, тиадиазолинила, пиперидинила, дигидропиперидинила, тианила, пиперазинила, морфолинила, триазинанила, азепанила, оксепанила, тиепанила, азоканила, индолинила, изоиндолинила, тетрагидробензо-тиенила, тетрагидроиндолила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, декагидрохинолинила, декагидроизохинолинила, индолинил и фталимидила, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-членного гетероциклического кольца, выбранного из группы:



где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, где R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 6-членного гетероциклического кольца, выбранного из группы:



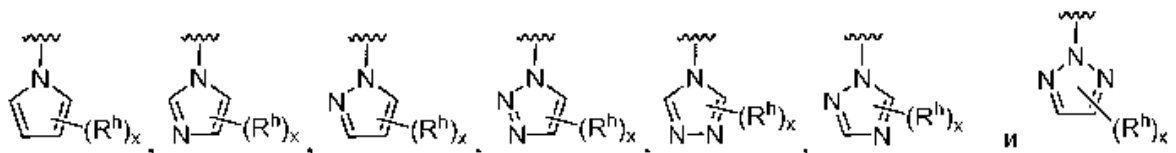
где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, где R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки.

Однако в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-NR^eR^f$, R^e и R^f не являются объединенными с образованием пирролидинильного, пиперидинильного или азепанильного кольца.

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-14-членного гетероарильного кольца. В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-14-членного гетероарильного кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-10-членного гетероарильного кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием

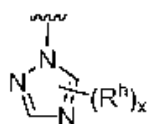
5-8-членного гетероарильного кольца, замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-6-членного гетероарильного кольца, замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 9-10-членного гетероарильного кольца, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^h .

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-членного гетероарильного кольца, выбранного из:



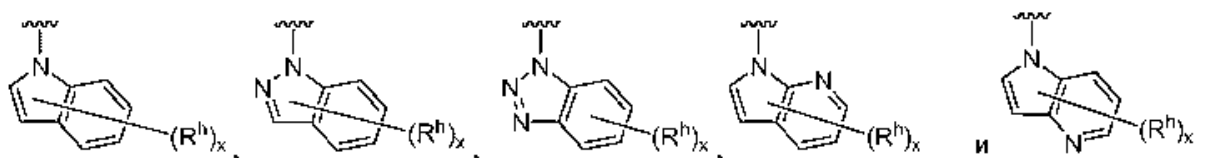
где x имеет значение 0, 1 или 2, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки.

Однако в некоторых вариантах воплощения, где G представляет собой $-NR^fR^e$, R^e и R^f не являются объединенными с образованием 1,2,4-триазолильного кольца, например, формулы:



где x имеет значение 0 или 1, и R^h имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 9-членного гетероарила ("5,6-бициклический гетероарил") кольца, выбранного из:



где x имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^h и R^k определены ниже и в настоящем разделе заявки.

Заместители Группы G

Варианты воплощения R^h

Как этот термин используется выше и в настоящем разделе заявки, в каждом случае R^h независимо выбран из галогена (фтор (-F), бром (-Br), хлор (-Cl) и иод (-I)), -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -ORⁱ, -ON(R^k)₂, -N(R^k)₂, -N(R^k)₃⁺X⁻, -N(OR^j)R^k, -SH, -SRⁱ, -SSR^j, -C(=O)Rⁱ, -CO₂H, -CHO, -CO₂Rⁱ, -OC(=O)Rⁱ, -OCO₂Rⁱ, -C(=O)N(R^k)₂, -OC(=O)N(R^k)₂, -NR^k, C(=O)Rⁱ, -NR^kCO₂Rⁱ, -NR^kC(=O)N(R^k)₂, -C(=NR^k)Rⁱ, -C(=NR^k)ORⁱ, -OC(=NR^k)Rⁱ, -OC(=NR^k)ORⁱ, -C(=NR^k)N(R^k)₂, -OC(=NR^k)N(R^k)₂, -NR^kC(=NR^k)N(R^k)₂, -C(=O)NR^kSO₂Rⁱ, -NR^kSO₂Rⁱ, -SO₂N(R^k)₂, -SO₂Rⁱ, -SO₂ORⁱ, -OSO₂Rⁱ, -S(=O)Rⁱ, -OS(=O)Rⁱ, -Si(Rⁱ)₃, -OSi(Rⁱ)₃-C

$(=S)N(R^k)_2$, $-C(=O)SR^i$, $-C(=S)SR^i$, $-SC(S)SR^i$, $-P(=O)_2R^i$, $-OP(=O)_2R^i$, $-P(=O)(R^i)_2$, $-OP(=O)(R^i)_2$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)_2N(R^k)_2$, $-OP(=O)_2N(R^k)_2$, $-P(=O)(NR^k)_2$, $-OP(=O)(NR^k)_2$, $-NR^kP(=O)(OR^j)_2$, $-NR^kP(=O)(NR^k)_2$, $-P(R^j)_2$, $-P(R^j)_3$, $-OP(R^j)_2$, $-OP(R^j)_3$, $-B(OR^j)_2$, $-BR^i(OR^j)$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-14} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^i независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^k независимо выбран из водорода, $-OH$, $-OR^i$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, $-C(O)R^i$, $-C(=O)N(R^j)_2$, $-CO_2R^i$, $-SO_2R^i$, $-C(=NR^j)OR^i$, $-C(=NR^j)N(R^j)_2$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-SO_2R^j$, $-SO_2OR^j$, $-SOR^i$, $-C(=S)N(R^j)_2$, $-C(=O)SR^j$, $-C(=S)SR^j$, $-P(=O)_2R^i$, $-P(=O)(R^i)_2$, $-P(=O)_2N(R^j)_2$, $-P(=O)(NR^j)_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, или две R_j группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^j независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, или две R_j группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^m независимо выбран из фтора ($-F$), брома ($-Br$), хлора ($-Cl$) и иода ($-I$), $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-ORo$, $-ON(R^n)_2$, $-N(Rn)_2$, $-N(Rn)_3^+X^-$, $-N(ORo)Rn$, $-SH$, $-SR^0$, $-SSR^0$, $-C(O)R^0$, $-CO_2H$, $-CO_2R^0$, $-OC(O)R^0$, $-OCO_2R^0$, $-C(=O)N(R^n)_2$, $-OC(=O)N(R^n)_2$, $-NRnC(=O)R^0$, $-NR^nCO_2R^0$, $-NR^nC(=O)N(R^n)_2$, $-C(=NR^n)OR^0$, $-OC(=NR^n)R^0$, $-OC(=NR^n)OR^0$, $-C(=NR^n)N(R^n)_2$, $-OC(=NR^n)N(R^n)_2$, $-NR^nC(=NR^n)N(R^n)_2$, $-NR^nSO_2R^0$, $-SO_2N(R^n)_2$, $-SO_2R^0$, $-SO_2OR^0$, $-OSO_2R^0$, $-S(=O)R^0$, $-Si(R^0)_3$, $-OSi(R^0)_3$, $-C(=S)N(R^n)_2$, $-C(+O)SR^0$, $-C(=S)SR^0$, $-SC(=S)SR^0$, $-P(=O)_2R^0$, $-P(=O)(R^0)_2$, $-OP(=O)(R^0)_2$, $-OP(=O)(OR^0)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3,

4 или 5 группами R^p , или два R^m смежных заместителя могут быть объединены с образованием $=O$ или $=S$;

в каждом случае R^0 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикликл, гетероцикликл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^p ;

в каждом случае R^n независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, или две R^n группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикликл, гетероцикликл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^p ; и

в каждом случае R^p независимо представляет собой фтор (-F), бром (-Br), хлор (-Cl) и иод (-I), -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ алкил, -ON(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₃X, -NH(C₁₋₆ алкил)₂X, -NH₂(C₁₋₆ алкил)X, -NH₃X, -N(OC₁₋₆ алкил) (C₁₋₆ алкил), -N(OH)(C₁₋₆ алкил), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ алкил, -SS(C₁₋₆ алкил), -C(=O)(C₁₋₆ алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ алкил), -OC(=O)(C₁₋₆ алкил), -OCO₂(C₁₋₆ алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)C(=O) (C₁₋₆ алкил), -NHCO₂(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ алкил), -OC(=NH)(C₁₋₆ алкил), -OC(=NH)OC₁₋₆ алкил, -C(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ алкил), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂ (C₁₋₆ алкил), -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ алкил), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ алкил, -SO₂OC₁₋₆ алкил, -OSO₂C₁₋₆ алкил, -SOC₁₋₆ алкил, -Si(C₁₋₆ алкил)₃, -Osi(C₁₋₆ алкил)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ алкил)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ алкил), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ алкил), -C(=S)SC₁₋₆ алкил, -SC(=S)SC₁₋₆ алкил, -P(=O)₂(C₁₋₆ алкил), -P(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ алкил)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ пергалогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ карбоцикликл, C₆₋₁₄ арил, 3-14-членный гетероцикликл, 5-14-членный гетероарил; или два смежных заместителя R^p могут быть объединены с образованием $=O$ или $=S$;

где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения R^h выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -CN, -NO₂, -OH, -ORⁱ, -SRⁱ, -SO₂H, -SO₃H, -N(R^k)₂, -N(R^k)₃⁺X⁻, -C(O)Rⁱ, -CO₂H, -CHO, -CO₂Rⁱ, -OC(O)Rⁱ, -OCO₂Rⁱ, -C(=O)N(R^k)₂, -OC(=O)N(R^k)₂, -NR^kC(=O)Rⁱ, -NR^kCO₂Rⁱ, -NR^kC(=O)N(R^k)₂, -C(=NR^k)Rⁱ, -C(=NR^k)ORⁱ, -OC(=NR^k)Rⁱ, -OC(=NR^k)ORⁱ, -C(=NR^k)N(R^k)₂, -OC(=NR^k)N(R^k)₂, -NR^kC(=NR^k)N(R^k)₂, -C(O)NR^kSO₂Rⁱ, -NR^kSO₂Rⁱ, -SO₂N(R^k)₂, -SO₂Rⁱ, -SO₂ORⁱ, -OSO₂Rⁱ, -S(=O)Rⁱ, -OS(=O)Rⁱ, -C(=S)N(R^k)₂, -C(=O)SRⁱ, -C(=S)SRⁱ, -SC(S)SRⁱ, -P(=O)₂Rⁱ, -OP(=O)₂Rⁱ, -P(=O)(Rⁱ)₂, -OP(=O)(Rⁱ)₂, -OP(=O)(OR^j)₂, -P(=O)₂

$N(R^k)_2$, $-OP(=O)_2N(R^k)_2$, $-P(=O)(NR^k)_2$, $-OP(=O)(NR^k)_2$, $-NR^kP(=O)(OR^j)_2$, $-NR^kP(=O)(NR^k)_2$, $-B(OR^j)_2$, $-BR(OR^j)$, C_{1-10} алкила, $-C_{1-10}$ пергалогеналкила, C_{3-14} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ; и, где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения R^h выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^i$, $-SR^i$, $-N(R^k)_2$, $-N(R^k)_3^+X^-$, $-C(=O)R^i$, $-CO_2R^i$, $-CO_2H$, $-OC(=O)R^i$, $-OCO_2R^i$, $-C(=O)N(R^k)_2$, $-OC(=O)N(R^k)_2$, $-NR^kC(=O)R^i$, $-NR^kCO_2R^i$, $-NR^kC(=O)N(R^k)_2$, $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, $-NR^kSO_2R^i$, $-SO_2N(R^k)_2$, $-SO_2R^i$, C_{1-10} алкила, C_6 арила и 5-6-членного гетероарила, где каждый алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^m ; и, где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-OR^i$, например, выбран из $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OiPr$ и $-OnBu$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-SR^i$, например, выбран из $-SCH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-N(R^k)_2$ или $-N(R^k)_3^+X^-$, например, выбран из $-NH_2$ и $-NH_3^+X^-$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-C(=O)R^i$, например, выбран из $-C(=O)CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-CO_2^i$, например, выбран из $-CO_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-C(=O)N(R^k)_2$, например, выбран из $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CF_3$, $-C(=O)NH(CH_2)_{1-6}NH_3^+X^-$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ и $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-OC(=O)R^i$, например, выбран из $-OC(=O)CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-OCO_2R^i$, например, выбран из $-OCO_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-OC(=O)N(R^k)_2$, например, выбран из $-OC(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-NR^kC(=O)R^i$, например, выбран из $-NHC(=O)CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-NR^kCO_2R^i$, например, выбран из $-NHC(=O)OCH_3$ и $-NHC(=O)OtBu$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-NR^kC(=O)N(R^k)_2$, например, выбран из $-NHC(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, например, выбран из $-C(=O)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NHSO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NHSO_2C_5H_9$ и $-C(=O)NHSO_2iBu$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-NR^kSO_2R^i$, например, выбран из $-NHSO_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-SO_2N(R^k)_2$, например, выбран из $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-SO_2R^i$, например, выбран из $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2C_5H_9$ и $-SO_2iBu$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой C_{1-10} алкил, например, выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-iPr$, $-nBu$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CO_2Me$, $-CH_2CH_2CO_2H$ и $-CH_2CH_2CO_2NH_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^h выбран из $-C(=O)R^i$, $-CO_2H$ и $-SO_2R^i$. В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-C(=O)R^i$. В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-SO_2R^i$. В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-CO_2H$ или $-SO_2CH_3$. В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-CO_2H$. В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой $-SO_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^h независимо выбран из фтора (F), брома (Br), хлора (Cl), иода (I), $-NH_2$, $-NH_3^+X^-$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2C_5H_9$, $-SO_2iBu$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NHSO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NHSO_2C_5H_9$, $-C(=O)NHSO_2iBu$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-OCO_2CH_3$, $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CF_3$, $-C(=O)NH(CH_2)_{1-6}NH_3^+X^-$, $-OC(O)NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)OtBu$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-iPr$, $-nBu$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OiPr$, $-OnBu$, $-CH_2CH_2CO_2Me$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2NH_2$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$, C_6 арила, замещенного 0, 1 или 2 группами R^m , и 5-6-членного гетероарила, замещенного 0, 1 или 2 группами R^m ; и, где X^- представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой C_6 арил (например, фенил), замещен 0, 1 или 2 группами R^m . В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой C_6 арил (например, фенил), замещенный 1 группой R^m , и R^m представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ и $-C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^m . В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^m . Примеры 5-членных гетероарильных групп R^h включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и тетразолил, где такие группы замещены 0 или 1 группой R^m . В некоторых вариантах воплощения R^h представляет собой 5-членную гетероарильную группу, выбранную из пиразолила и оксадиазолила, где такие группы замещены 0 или 1 группой R^m .

Варианты воплощения R^i

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^i независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным.

В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой C_{1-10} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный C_{2-10} алкенил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный C_{2-10} алкинил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный C_{3-10} карбоциклил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный 3-14-членный гетероциклил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный C_{6-14} арил. В некоторых вариантах воплощения R^i представляет собой незамещенный 5-14-членный гетероарил.

Варианты воплощения R^m

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^m независимо выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -CN, -NO₂, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR_o, -ON(Rⁿ)₂, -N(Rⁿ)₂, -N(Rⁿ)₃⁺X⁻, -N(OR_o)Rⁿ, -SH, -SR^o, -SSR^o, -C(=O)R^o, -CO₂H, -CO₂R^o, -OC(=O)R^o, -OCO₂R^o, -C(=O)N(Rⁿ)₂, -OC(=O)N(Rⁿ)₂, -NRⁿC(=O)R^o, -NR¹¹CO₂R^o, -NRⁿC(=O)N(Rⁿ)₂, -C(=NRⁿ)OR_o, -OC(=NRⁿ)R^o, -OC(=NRⁿ)OR_o, -C(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂, -OC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂, -NRⁿC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂, -NRⁿSO₂R^o, -SO₂N(Rⁿ)₂, -SO₂R^o, -SO₂OR^o, -OSO₂R^o, -S(=O)R^o, -C(=S)N(Rⁿ)₂, -C(=O)SR^o, -C(=S)SR^o, -SC(=S)SR^o, -P(=O)₂R^o, -P(=O)(R^o)₂, -OP(=O)(R^o)₂, -OP(=O)(OR_o)₂, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^p .

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^m независимо выбран из

фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -CN, -NO₂, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR_o,
 -ON(Rⁿ)₂, -N(Rⁿ)₂, -N(Rⁿ)₃⁺X⁻, -N(OR_o)Rⁿ, -SH, -SR^o, -SSR^o, -C(=O)R^o, -CO₂H, -CO₂R^o,
 -OC(=O)R^o, -OCO₂R^o, -C(=O)N(Rⁿ)₂, -OC(=O)N(Rⁿ)₂, -NR_nC(=O)R^o, -NRⁿCO₂R^o, -NRⁿC(=O)N(Rⁿ)₂,
 -C(=NRⁿ)OR_o, -OC(=NRⁿ)R^o, -OC(=NRⁿ)OR_o, -C(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂, -OC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂,
 -NRⁿC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂, -NRⁿSO₂R^o, -SO₂N(Rⁿ)₂, -SO₂R^o, -SO₂OR^o, -OSO₂R^o, -S(=O)R^o, -C(=S)N(Rⁿ)₂,
 -C(=O)SR^o, -C(=S)SR^o, -SC(=S)SR^o, -P(=O)₂R^o, -P(=O)(R^o)₂, -OP(=O)(R^o)₂, -OP(=O)(OR_o)₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила, 5-14-членного гетероарила.

В некоторых вариантах воплощения R^m выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -NH₂, -NH₃⁺X⁻, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂C₅H₉, -SO₂iBu, -SO₂NH₂,
 -SO₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHSO₂CH₃, -C(=O)NHSO₂CH₂CH₃, -C(=O)NHSO₂C₅H₉, -C(=O)NHSO₂iBu, -C(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -OC(=O)CH₃, -OCO₂CH₃, -C(=O)NHOH, -C(=O)NH₂,
 -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CF₃, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₆NH₃⁺X⁻, -OC(O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHC(=O)OtBu, -NHC(=O)NH₂,
 -NHSO₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -iPr, -nBu, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CF₃, -OiPr, -OnBu, -CH₂CH₂CO₂Me, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂NH₂, -C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃,
 -C(=O)NHCH₂C(=O)OH и -C(=O)NHCH₂CH₂OH.

Варианты воплощения R^k

Как это используется выше и в настоящем разделе заявки, в каждом случае R^k независимо выбран из -H, -OH, -ORⁱ, -N(R^k)₂, -C(=O)Rⁱ, -C(=O)N(R^k)₂, -CO₂Rⁱ, -SO₂Rⁱ, -C(=NR^k)Rⁱ,
 -C(=NR^k)ORⁱ, -C(=NR^k)N(R^k)₂, -SO₂N(R^k)₂, -SO₂Rⁱ, -SO₂ORⁱ, -SORⁱ, -C(=S)N(R^k)₂, -C(=O)SRⁱ, -C(=S)SRⁱ, C₁₋₁₀ алкильной (например, аралкильной), C₂₋₁₀ алкенильной, C₂₋₁₀ алкинильной,
 C₃₋₁₀ карбоциклической, 3-14-членной гетероциклической, C₆₋₁₄ арильной и 5-14-членной гетероарильной групп, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m,
 где Rⁱ, R^k, R^m имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^k независимо выбран из -H, -C(=O)Rⁱ, -C(=O)ORⁱ, -SO₂Rⁱ или C₁₋₆ алкила. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^k независимо выбран из -H или C₁₋₆ алкила. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^k независимо выбран из -H и -CH₃. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^k независимо выбран из -H. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^k независимо выбран из -CH₃.

Группы R^a, R^b и R^c

Как в общем виде определено выше, когда R^d представляет собой группу -L-Z, каждый из R^a, R^b и R^c независимо выбран из -H, C₁₋₁₀ алкила и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, -CH₃, -CH₂CH₃ и -CF₃. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из -H, -CH₃ и -CF₃.

В некоторых вариантах воплощения R^a и R^b представляют собой H, и R^c выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^a и R^b представляют собой H, и R^c выбран из -CH₃ и -CF₃. В некоторых вариантах воплощения, R^a и R^b представляют собой H, и R^c представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах воплощения R^a и R^b представляют собой H, и R^c представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах воплощения R^b и R^c представляют собой H, и R^a выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^b и R^c представляют собой H, и R^a выбран из -CH₃ и -CF₃. В некоторых вариантах воплощения, R^b и R^c представляют собой H, и R^a представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах воплощения R^b и R^c представляют собой H, и R^a представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из H, -CH₃ и -CF₃. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбран из H или -CH₃. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a , R^b и R^c представляет собой H.

Группа R^d

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения R^d представляет собой группу -L-Z, где L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота, и

Z выбран из C_{6-10} арила, 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарила.

Группа L из R^d

Как в общем виде определено выше, L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода, серы или азота.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода (-O-), серы (-S-) или азота (например, -NR¹-).

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами кислорода (-O-).

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно и независимо заменены одним или несколькими атомами серы (-S-).

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где один, два или три метиленовых звена в L необязательно

и независимо заменены одним или несколькими атомами азота ($-NR^1-$). Однако в некоторых вариантах воплощения, когда L представляет собой двухвалентную C_{1-6}

углеводородную группу, включающую один, два или три атома азота, тогда L представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, и L

не может представлять собой группу $-CH_2NR^1-$, где R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил или amino-защитную группу.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где одно метиленовое звено в L необязательно и независимо

заменено атомом кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу, где одно метиленовое

звено в L необязательно и независимо заменено атомом кислорода. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6} углеводородную

группу, где одно метиленовое звено в L необязательно и независимо заменено атомом серы. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_{1-6}

углеводородную группу, где одно метиленовое звено в L необязательно и независимо заменено атомом азота.

В некоторых вариантах воплощения L, двухвалентная C_{1-6} углеводородная группа представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу. В

некоторых вариантах воплощения L, двухвалентная C_{1-6} углеводородная группа

содержит один атом кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах воплощения двухвалентная C_{1-6} углеводородная группа представляет собой незамещенную

двухвалентную C_{1-6} углеводородную группу (например, незамещенную двухвалентную C_{1-6} алкильную группу).

Например, в некоторых вариантах воплощения L представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} алкильную группу, где одно метиленовое звено в L заменено атомом

кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} алкильную группу, где одно метиленовое звено в

L заменено атомом кислорода. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой незамещенный двухвалентный C_{1-6} алкил, где одно метиленовое звено в L

заменено атомом серы. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} алкильную группу, где одно метиленовое звено в

L заменено атомом азота. Однако в некоторых вариантах воплощения, когда L представляет собой незамещенную двухвалентную C_{1-6} алкильную группу, тогда L не

может представлять собой группу $-CH_2NR^1-$, где R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил

или amino-защитную группу.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой двухвалентную C_1 углеводородную группу, где одно метиленовое звено в L заменено атомом кислорода, серы или азота, например, L выбран из кислорода (-O-), серы (-S-) или азота (например, $-NR^1-$). В некоторых вариантах воплощения L представляет собой кислород (-O-). В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой серу (-S-). В некоторых вариантах воплощения L представляет собой азот (например, $-NR^1-$).

В некоторых вариантах воплощения L выбран из группы, включающей $-(C(R^{10})_2)_m-$, $-(C(R^{11})_2)_m-O-(C(R^{12})_2)_n-$, $-(C(R^{11})_2)_m-S-(C(R^{12})_2)_n-$ или $-(C(R^{11})_2)_m-NR^1-(C(R^{12})_2)_n-$, где m и n независимо имеют значение 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и в каждом случае R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, галогена или C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^{10} , R^{11} и R^{12} представляет собой -H.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m-$. В некоторых вариантах воплощения L выбран из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-(C(R^{11})_2)_m-O-(C(R^{12})_2)_n-$. В некоторых вариантах воплощения L выбран из -O-, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2OCH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-(C(R^{11})_2)_m-S-(C(R^{12})_2)_n-$. В некоторых вариантах воплощения L выбран из -S-, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2SCH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-(C(R^{11})_2)_m-NR^1-(C(R^{12})_2)_n-$. В некоторых вариантах воплощения, L выбран из $-NR^1-$, $-CH_2NR^1-$, $-NR^1CH_2-$, $-NR^1CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR^1-$, $-NR^1CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2NR^1-$, $-CH_2NR^1CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2NR^1CH_2-$, где R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила или amino-защитной группы.

В некоторых вариантах воплощения R^1 выбран из H или C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой $-CH_3$.

Варианты воплощения, где группа Z из R^d представляет собой арил

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{6-14} арил.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{6-14} арил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_6 арил (например, фенил), замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения

Z представляет собой C₁₀ арил (например, нафтил), замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁵.

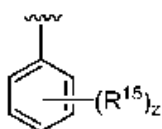
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 группами R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный фенил (т.е. замещенный 2 группами R¹⁵). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный фенил (т.е. замещенный 1 группой R¹⁵). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный фенил (т.е. замещенный 0 группами R¹⁵).

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одной орто группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одной мета группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одной пара группой R¹⁵.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный фенил, замещенный одной орто группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный фенил, замещенный одной мета группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный фенил, замещенный одной пара группой R¹⁵.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный фенил, замещенный орто группой R¹⁵ и мета группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный фенил, замещенный орто группой R¹⁵ и пара группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный фенил, замещенный мета группой R¹⁵ и пара группой R¹⁵. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный фенил, замещенный двумя мета группами R¹⁵.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой фенильную группу формулы:

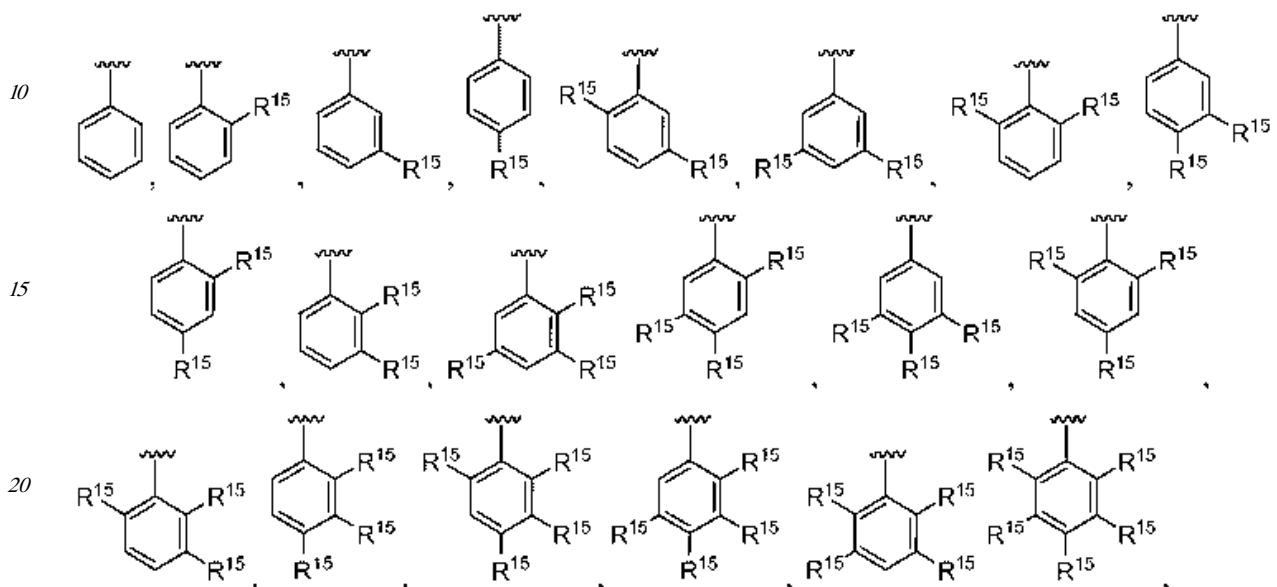


(ii-a)

где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R¹⁵ имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 3. В

некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенную фенильную группу (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенную фенильную группу (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенную фенильную группу (т.е. где z имеет значение 0).

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу любой из следующих формул:



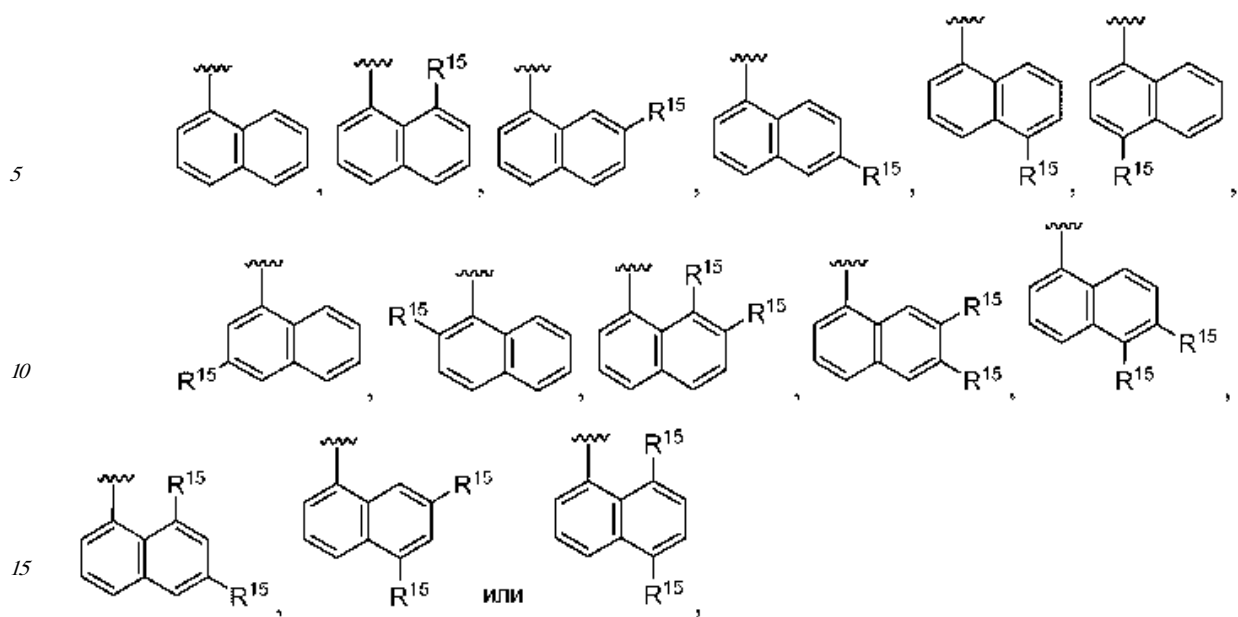
где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой нафтил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой нафтильную группу любой из следующих формул:



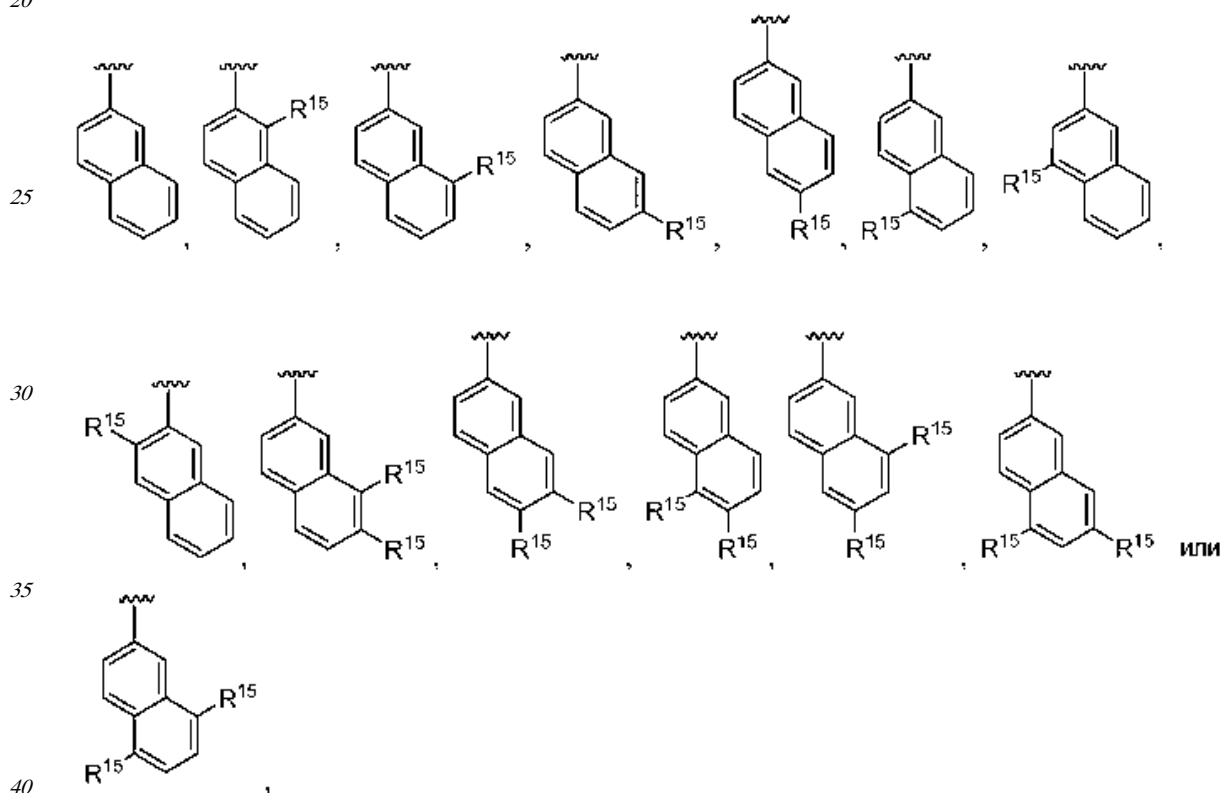
где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенную нафтильную группу (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенную нафтильную группу (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенную нафтильную группу (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенную нафтильную группу (т.е. где z имеет значение 0).

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 1-нафтильную группу любой из следующих формул:



где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 2-нафтильную группу любой из следующих формул:



где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

Варианты воплощения, где Группа Z из R^d представляет собой гетероциклил или гетероарил

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения Z выбран из 3-14-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила.

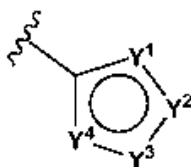
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-10-членный гетероарил,

замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-8-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 9-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Примеры гетероарильных групп Z включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фуранил и тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиразинил, триазинил, тетразинил, азепинил, оксепинил, тиепинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, фенантридинил, дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила и тетразолила, где такие группы замещены 0, 1, 2 или 3 группами R^{15} .

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-членный гетероарил формулы:



(ii-d)

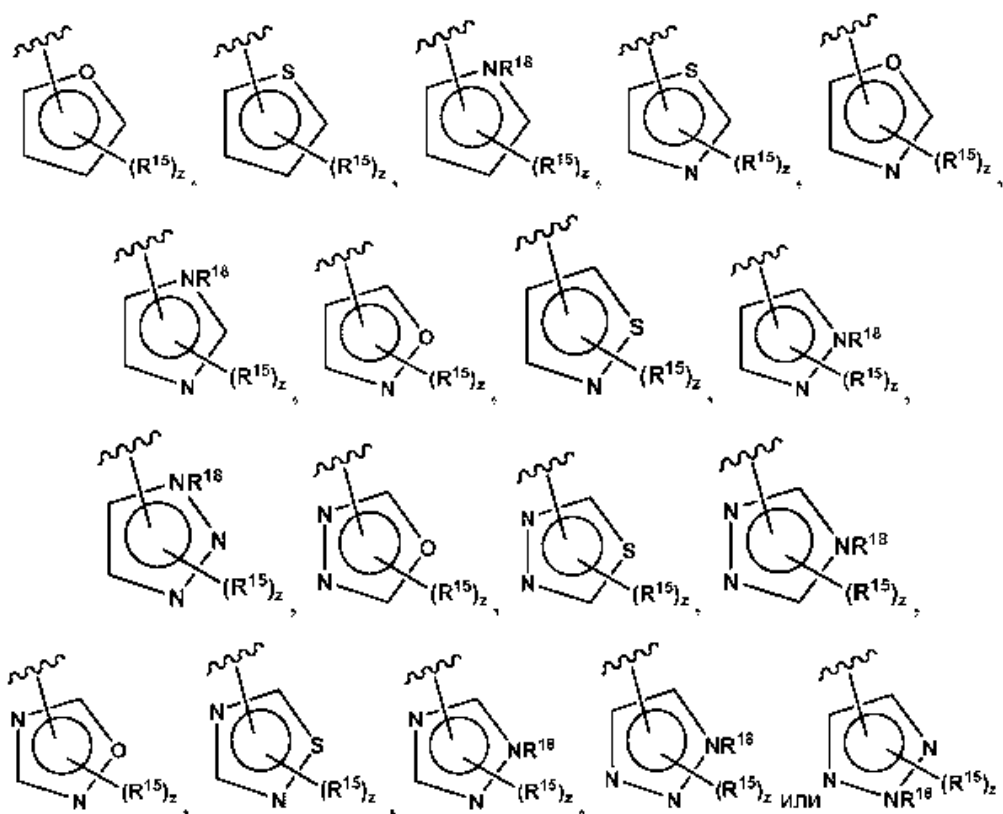
где Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбраны из CH, CR^{15} , O, S, N или NR^{18} , при условии, что, по меньшей мере, один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 выбран из O, S, N или NR^{18} , и где R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^1 представляет собой O, S или NR^{18} , и Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбраны из CH, CR^{15} или N. В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^1 представляет собой O, S или NR^{18} , и Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбраны из CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^1 представляет собой O, S или NR^{18} , Y^3 представляет собой N, и Y^2 и Y^4 независимо выбраны из CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения представленной выше

формулы (ii-d), Y^1 представляет собой S, Y^3 представляет собой N, и Y^2 и Y^4 представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^1 представляет собой S, Y^3 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^{15} , и Y^4 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^1 представляет собой S, и Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой CH или CR^{15} .

В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^2 представляет собой O, S или NR^{18} , и Y^1 , Y^3 и Y^4 независимо выбраны из CH, CR^{15} или N. В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^2 представляет собой O, S или NR^{18} , и Y^1 , Y^3 и Y^4 независимо выбраны из CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения представленной выше формулы (ii-d), Y^2 представляет собой O, S или NR^{18} , Y^4 представляет собой N, и Y^1 и Y^3 независимо выбраны из CH или CR^{15} .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-членный гетероарил любой из следующих формул:



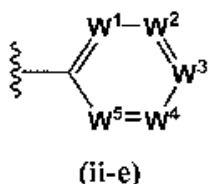
где R^{15} и R^{18} определены ниже и в настоящем разделе заявки, и z имеет значение 0, 1 или 2,

где z имеет значение 0, 1 или 2, и R^{15} и R^{18} определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5-членный гетероарил (например, где z имеет значение

1 или 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5-членный гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

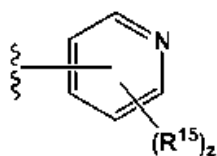
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^h . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, включающей пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиазинил, триазинил и тетразинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} .

Например, в некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 6-членную гетероарильную группу формулы:



где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 и W^5 независимо выбраны из CH, CR^{15} или N, при условии, что, по меньшей мере, один из W^1 , W^2 , W^3 , W^4 и W^5 представляет собой N, и где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридиновую группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридиновую группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридиновую группу формулы:

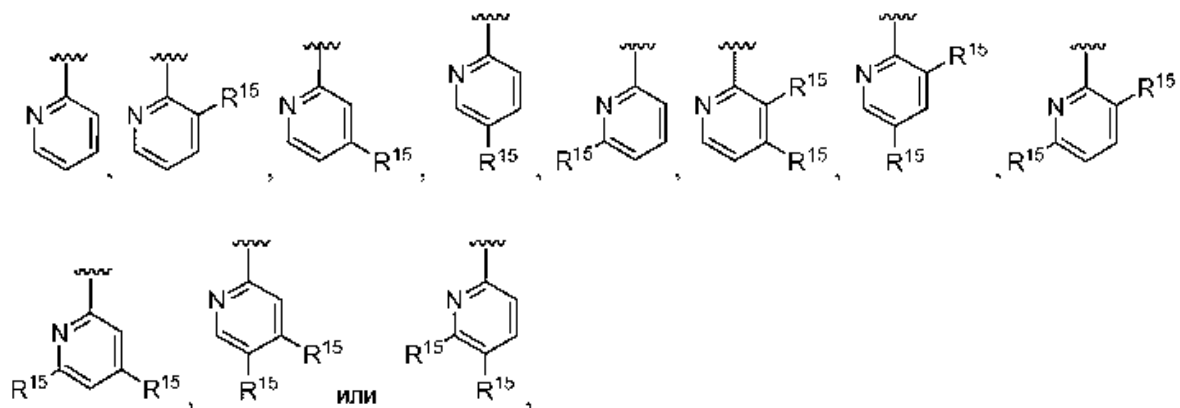


где z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиридинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиридинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиридинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиридинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиридинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

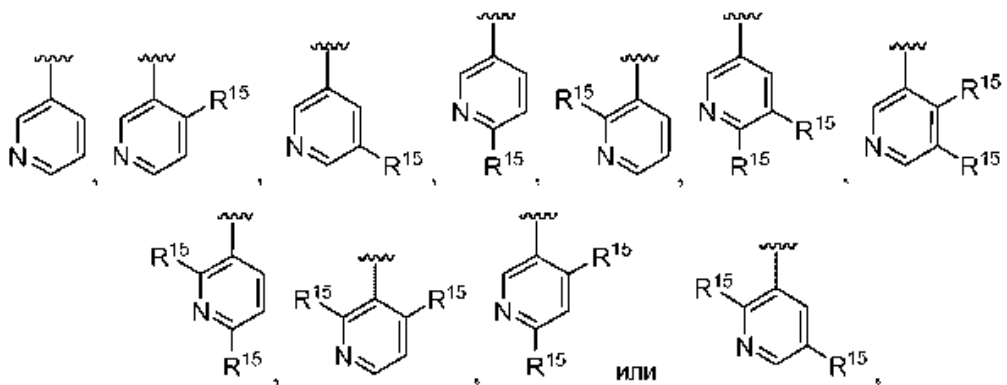
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 2-пиридиновую группу, например, формулы (ii-e), где W^1 представляет собой N, и W^2 , W^3 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет

собой 3-пиридиновую группу, например, формулы (ii-e), где W^2 представляет собой N, и W^1 , W^3 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 4-пиридиновую группу, например, формулы (ii-e), где W^3 представляет собой N, и W^1 , W^2 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} .

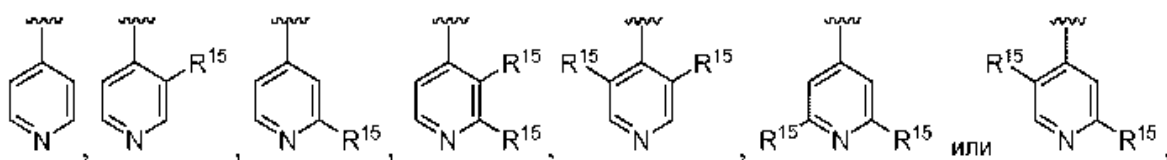
В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой замещенную или незамещенную 2-пиридиновую группу любой из следующих формул:



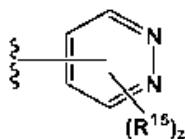
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 3-пиридиновую группу любой из следующих формул:



В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 4-пиридиновую группу формулы:



В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридазинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридазинильную группу, замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиридазинильную группу формулы:



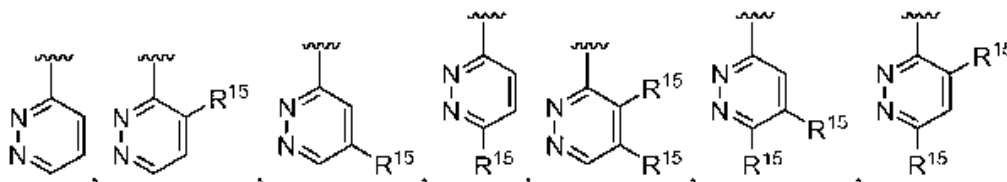
5

где z имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиридазинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиридазинил (например, где z имеет значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиридазинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиридазинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиридазинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 3-пиридазинильную группу, например, формулы (ii-е), где W^1 и W^2 представляют собой N, и W^3 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 4-пиридазинильную группу, например, формулы (ii-е), где W^2 и W^3 представляют собой N, и W^1 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 3-пиридазинильную группу любой из следующих формул:

25

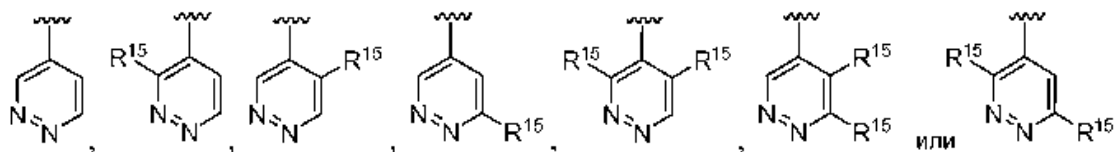


30

где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную 4-пиридазинильную группу любой из следующих формул:

35

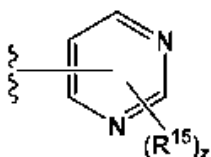


где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

40

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиримидинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиримидинильную группу, замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиримидинильную группу формулы:

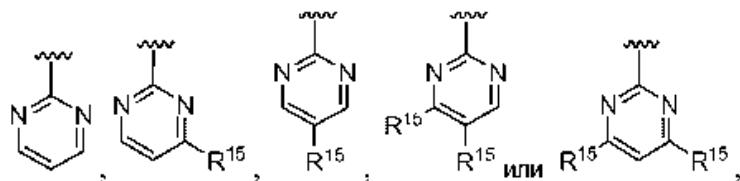
45



где z имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиримидинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиримидинил (например, где z имеет значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиримидинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиридазинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиримидинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения, z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

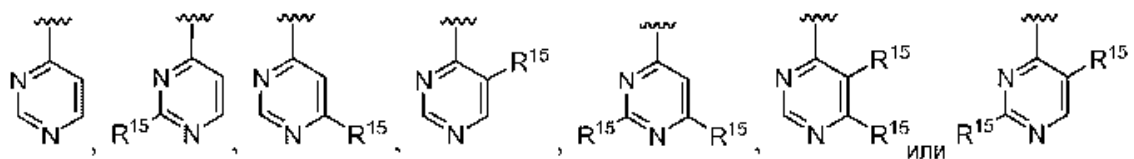
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 2-пиримидинильную группу, например, формулы (ii-e), где W^1 и W^5 представляют собой N, и W^2 , W^3 и W^4 независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 4-пиримидинильную группу, например, формулы (ii-e), где W^1 и W^3 представляют собой N, и W^2 , W^4 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-пиримидинильную группу, например, формулы (ii-e), где W^2 и W^4 представляют собой N, и W^1 , W^3 и W^5 независимо представляют собой CH или CR^{15} .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 2-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



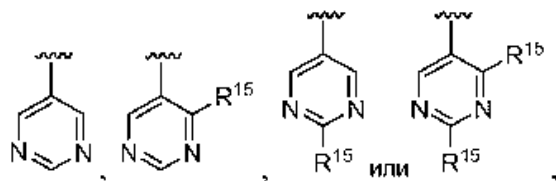
где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^e представляет собой 4-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

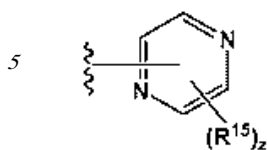
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-пиримидинильную группу любой из следующих формул:



где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

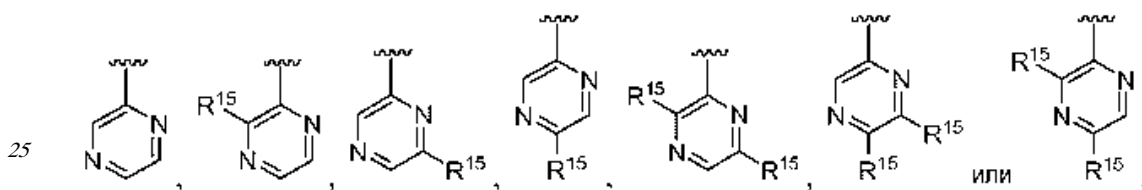
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиразинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиразинильную группу,

замещенную 0, 1, 2 или 3 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиазинильную группу формулы:



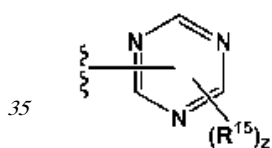
где z имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиазинил (например, где z имеет значение 1, 2 или 3). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиазинильную группу любой из следующих формул:



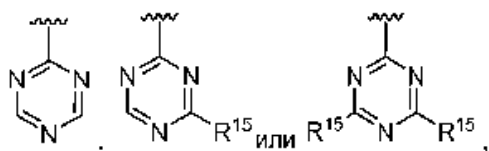
где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой триазинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой триазинильную группу, замещенную 0, 1 или 2 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой триазинильную группу формулы:



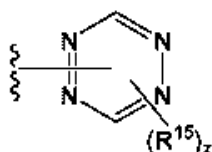
где z имеет значение 0, 1 или 2, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиазинил (например, где z имеет значение 1 или 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиазинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенную или незамещенную триазинильную группу любой из следующих формул:



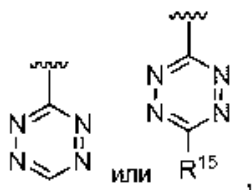
где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тетразинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тетразинильную группу, замещенную 0 или 1 группами R^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тетразинильную группу формулы:



где z имеет значение 0 или 1, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пирозинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пирозинил (например, где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тетразинильную группу любой из следующих формул:

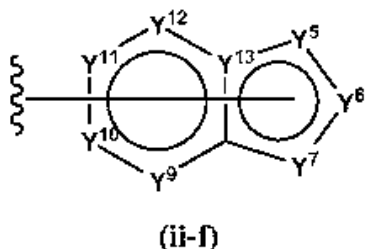


где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 9-членный гетероарил (например, 5,6-бициклический гетероарил). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5

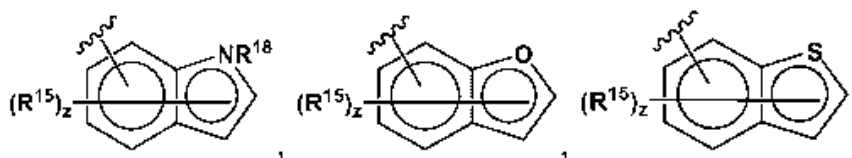
группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, выбранный из индолила, изоиндолила, индазолила, бензотриазолила, бензотиофенила, изобензотиофенила, бензофуранила, бензоизофуранила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензоксадиазолила, бензтиазолила, бензизотиазолила, бензтиадиазолила, индолизинила и пуридила, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил формулы:



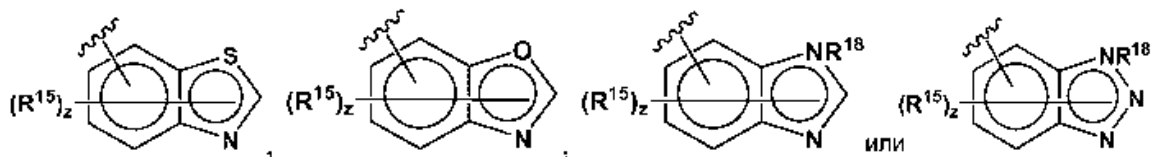
где $Y^5, Y^6, Y^7, Y^9, Y^{10}, Y^{11}$ и Y^{12} независимо представляют собой C, CH, CR^{15} , O, S, N или NR^{18} , и Y^{13} представляет собой C или N, при условии, что, по меньшей мере, один из Y^5, Y^6, Y^7 выбран из O, S, N или NR^{18} , и где R^{15} и R^{18} определены в настоящей заявке.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы (ii-f), где Y^5 выбран из O, S или NR^{18} , Y^{13} представляет собой C, и $Y^6, Y^7, Y^9, Y^{10}, Y^{11}$ и Y^{12} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

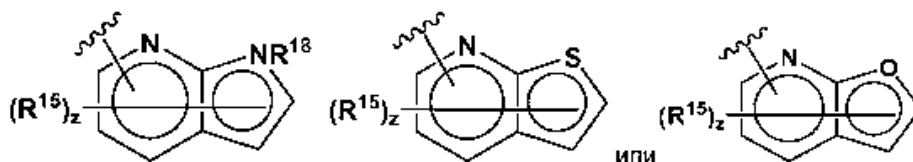
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^5 выбран из O, S или NR^{18} ; Y^7 представляет собой N; Y^{13} представляет собой C; Y^6 представляет собой C, CH или CR^{15} или N, и Y^9, Y^{10}, Y^{11} и Y^{12} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет

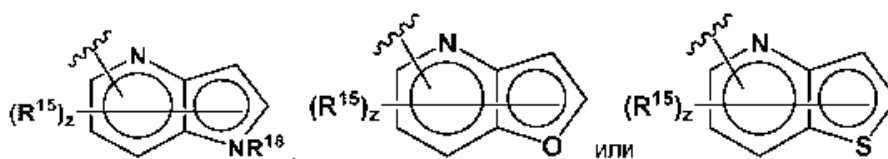
значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^5 представляет собой NR^k , S или O; Y^{12} представляет собой N; Y^{13} представляет собой C; и Y^6 , Y^7 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



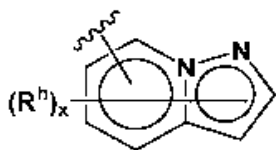
где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^7 представляет собой O, S или NR^k ; Y^{12} представляет собой N; Y^{13} представляет собой C; и Y^5 , Y^6 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

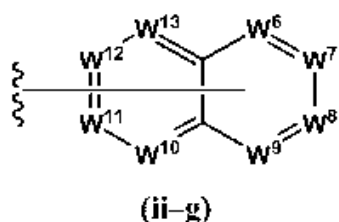
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклический гетероарил, где Y^5 выбран из O, S или NR^{18} ; Y^{13} представляет собой N; и Y^6, Y^7, Y^8, Y^9 и Y^{10} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5,6-бициклическую гетероарильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный 5,6-бициклический гетероарил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный 5,6-бициклический гетероарил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

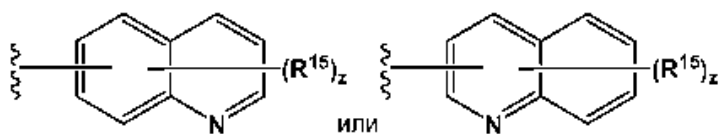
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 10-членный гетероарил (например, 6,6-бициклический гетероарил). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6,6-бициклический гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6,6-бициклический гетероарил, выбранный из нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6,6-бициклический гетероарил формулы:



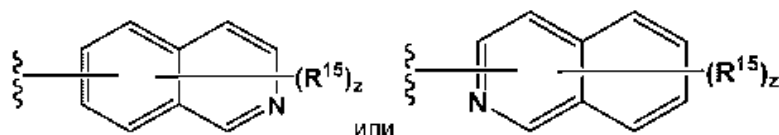
где $W^6, W^7, W^8, W^9, W^{10}, W^{11}, W^{12}$ и W^{13} независимо выбраны из C, CH, CR^{15} или N, при условии, что, по меньшей мере, один из $W^6, W^7, W^8, W^9, W^{10}, W^{11}, W^{12}$ и W^{13} представляет собой N, и где R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой хинолинильную группу; например, формулы (ii-g), где W^9 представляет собой N, и $W^6, W^7, W^8, W^{10}, W^{11}, W^{12}$ и W^{13} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой хинолинильную группу формулы:



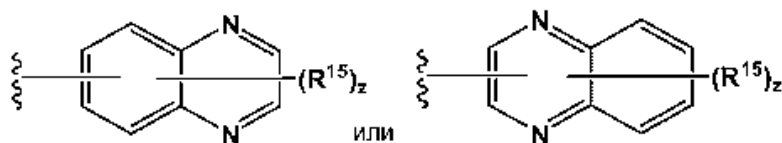
где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный хинолинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный хинолинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный хинолинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный хинолинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный хинолинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой изохинолинильную группу; например, формулы (ii-g), где W^8 представляет собой N, и $W^6, W^7, W^9, W^{10}, W^{11}, W^{12}$ и W^{13} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой изохинолинильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный изохинолинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный изохинолинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный изохинолинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный изохинолинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный изохинолинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой хиноксалинильную группу; например, формулы (ii-g), где W^6 и W^9 представляют собой N, и $W^7, W^8, W^{10}, W^{11}, W^{12}$ и W^{13} независимо представляют собой C, CH или CR^{15} . Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой хиноксалинильную группу формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный

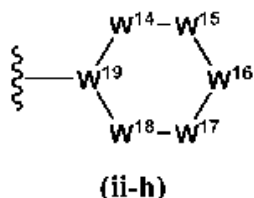
хиноксалинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный хиноксалинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный хиноксалинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамененный хиноксалинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный хиноксалинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 3-14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 3-14-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-10-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-8-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 9-10-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Примеры гетероциклических групп Z включают, но не ограничиваются этим, азиридирил, оксиранил, тиоренил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииофенил, дигидротииофенил, пирролидинил, дигидропирролил, пирролил-2,5-дион, диоксоланил, оксатиоланил, дитиоланил, триазилинил, оксадиазолинил, тиадиазолинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил, тианил, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил, триазинанил, азепанил, оксепанил, тиепанил, азоканил, оксеканил, тиоканил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридирил, декагидро-1,8-нафтиридирил, октагидропирроло[3,2-*b*]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[*e*][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидро-пирано[3,4-*b*]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фуоро[3,2-*b*]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фуоро[3,2-*b*]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-*c*]пиридил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 2,3-дигидрофуоро[2,3-*b*]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 4,5,6,7-тетра-гидрофуоро[3,2-*c*]пиридинил и 4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-*b*]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридирил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

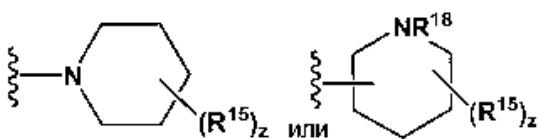
В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил, тианил, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил и триазинанил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Например, в некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 6-членный гетероцикл формулы:



где W^{14} , W^{15} , W^{16} , W^{17} , W^{18} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$, NR^{18} , O или S, и W^{19} представляет собой N, CH или CR^{15} , при условии, что, по меньшей мере, один из W^{14} , W^{15} , W^{16} , W^{17} , W^{18} и W^{19} представляет собой N, NR^{18} , O или S, и где R^{15} и R^{18} имеют значения, определенные ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперидинильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперидинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} , например, формулы:

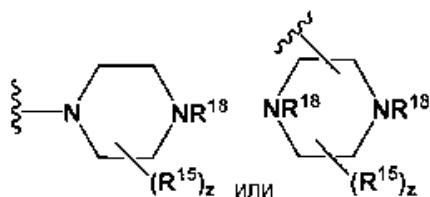


где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиперидинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиперидинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиперидинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный пиперидинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиперидинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 1-пиперидинильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{19} представляет собой N, и W^{14} , W^{15} , W^{16} , W^{17} и W^{18} независимо выбраны из CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 2-пиперидинильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{14} представляет собой NR^{18} , W^{15} , W^{16} , W^{17} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 ; и W^{19} представляет собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 3-пиперидинильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{15} представляет собой NR^{18} ; W^{14} , W^{16} , W^{17} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 ; и W^{19} представляет собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой 4-пиперидинильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{16} представляет собой NR^{18} ; W^{14} , W^{15} , W^{17} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 ; и W^{19} представляет собой CH или CR^{15} .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперазинильную группу.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперазинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} , например, формулы:



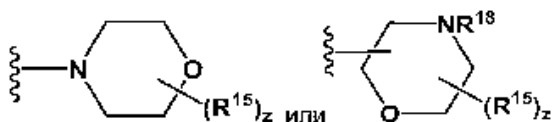
10 где x имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный пиперазинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный пиперазинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный пиперазинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z

15 представляет собой дизамещенный пиперазинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный пиперазинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

20 В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперазинильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{19} представляет собой N, W^{16} представляет собой NR^{18} , и W^{14} , W^{15} , W^{16} , W^{17} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой пиперазинильную группу, где

25 W^{19} представляет собой CH или CR^{15} , W^{14} и W^{17} независимо представляют собой NR^{18} , и W^{15} , W^{16} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой морфолинильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} , например, формулы:



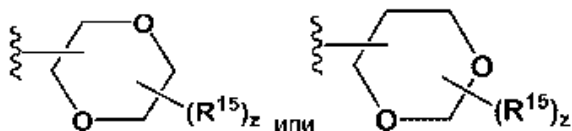
35 где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} и R^{18} определены ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный морфолинил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный морфолинил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный морфолинил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z

40 представляет собой дизамещенный морфолинил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный морфолинил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой морфолинильную группу; например, формулы (ii-h), где W^{19} представляет собой N, W^{16} представляет собой O, и

W^{14} , W^{15} , W^{16} и W^{17} независимо выбраны из CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой морфолинильную группу, где W^{19} представляет собой CH или CR^{15} , W^{14} и W^{17} независимо выбраны из O и NR^{18} , и W^{15} , W^{16} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой диоксанильную группу. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой диоксанильную группу, замещенную 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{15} , например, формулы:



где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой незамещенный диоксанил (т.е. где z имеет значение 0). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой замещенный диоксанил (например, где z имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой монозамещенный диоксанил (т.е. где z имеет значение 1). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой дизамещенный диоксанил (т.е. где z имеет значение 2). В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой тризамещенный диоксанил (т.е. где z имеет значение 3). В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой диоксанильную группу, например, формулы (ii-h), где W^{14} и W^{17} представляют собой O , и W^{15} , W^{16} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 ; и W^{19} представляет собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой диоксанильную группу, где W^{19} представляет собой CH или CR^{15} , W^{14} и W^{16} независимо выбраны из O , и W^{15} , W^{17} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой диоксанильную группу, где W^{19} представляет собой CH или CR^{15} , W^{15} и W^{17} независимо выбраны из O , и W^{14} , W^{16} и W^{18} независимо представляют собой CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или CH_2 .

В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{3-10} карбоциклил. В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{3-10} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{5-8} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{5-6} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} . В некоторых вариантах воплощения Z представляет собой C_{9-10} карбоциклил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

Варианты воплощения, где R^a и R^d объединены (конденсированы)

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения R^a и R^d

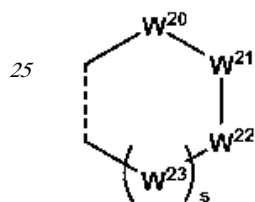
объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного

гетероциклического конденсированного кольца, и R^b и R^c независимо выбраны из -H, C_{1-10} алкила и C_{1-10} пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H, C_1 алкила и C_1 пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H и $-CH_3$. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^b и R^c независимо выбран из -H и $-CF_3$. В некоторых вариантах воплощения R^b и R^c оба представляют собой -H.

В некоторых вариантах воплощения R^a и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического или 5-7-членного гетероциклического конденсированного кольца.

В некоторых вариантах воплощения R^a и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического или 5-7-членного гетероциклического конденсированного кольца формулы:



(ii-j)

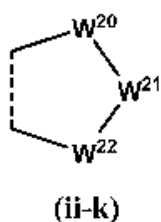
где W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки, s имеет значение 0, 1 или 2, и прерывистая линия указывает слияние колец.

В некоторых вариантах воплощения R^a и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах воплощения формулы (ii-j), W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. Примеры C_{5-7} карбоциклических групп, для образования которых R^a и R^d могут быть объединены, включают, но не ограничиваются этим, цикlopентил, циклогексил и циклогептил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

В некоторых вариантах воплощения R^a и R^d объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах воплощения формулы (ii-j), W^{20} представляет собой NR^{18} , и W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-j), W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют

собою CH_2 , CHR^{15} или $\text{C}(\text{R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-j), W^{22} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{21} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C}(\text{R}^{15})_2$. Примеры 5-7-членных гетероциклических групп, для образования которых R^a и R^d могут быть объединены, включают, но не ограничиваются этим, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил и азепанил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 0, R^a и R^d объединены с образованием C_5 карбоциклического или 5-членного гетероциклического конденсированного кольца формулы:

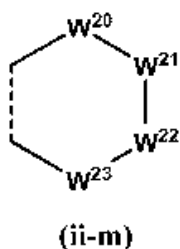


где W^{20} , W^{21} и W^{22} , независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $\text{C}(\text{R}^{15})_2$ или NR^{18} , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки, и прерывистая линия указывает слияние колец.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-k), R^a и R^d объединены с образованием C_5 карбоциклического конденсированного кольца (т.е. цикlopентил), например, где W^{20} , W^{21} и W^{22} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $\text{C}(\text{R}^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-k), R^a и R^d объединены с образованием 5-членного гетероциклического конденсированного кольца (например, пирролидинила), например, где W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C}(\text{R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-k), R^a и R^d объединены с образованием 5-членного гетероциклического конденсированного кольца (например, пирролидинила), например, где W^{20} представляет собой NR^{18} , и W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C}(\text{R}^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 1, R^a и R^d объединены с образованием C_6 карбоциклического или 6-членного гетероциклического конденсированного кольца формулы:

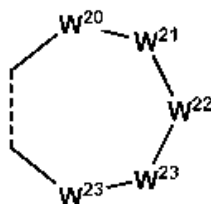


где W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки, и прерывистая линия указывает слияние колец.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-m), R^a и R^d объединены с образованием C_6 карбоциклического конденсированного кольца (т.е. циклогексила), например, где W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-m), R^a и R^d объединены с образованием 6-членного гетероциклического конденсированного кольца (например, пиперидинила), например, где W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-m), R^a и R^d объединены с образованием 6-членного гетероциклического конденсированного кольца (например, пиперидинила), например, где W^{20} представляет собой NR^{18} , и W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 2, R^a и R^d объединены с образованием C_7 карбоциклического или 7-членного гетероциклического кольца формулы:



(ii-n)

где W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки, и прерывистая линия указывает слияние колец.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-n), R^a и R^d объединены с образованием C_7 карбоциклического кольца (т.е. циклогептила), например, где W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-n), R^a и R^d объединены с образованием 7-членного гетероциклического кольца (например, азепанила), например, где W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (ii-n), R^a и R^d объединены с образованием 7-членного гетероциклического кольца (например, азепанила), например, где W^{22} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{21} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

Варианты воплощения, где R^c и R^d объединены (спиро-конденсированы)

Как в общем виде определено выше, в некоторых вариантах воплощения R^c и R^d

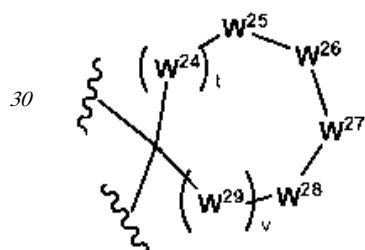
объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного

гетероциклического спиро-конденсированного кольца, и R^a и R^b независимо выбраны из -H, C_{1-10} алкила и C_{1-10} пергалогеналкила.

5 В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H, C_1 алкила и C_1 пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H, $-CH_3$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H и $-CH_3$. В некоторых вариантах воплощения каждый из R^a и R^b независимо выбран из -H и $-CF_3$. В некоторых вариантах воплощения R^a и R^b оба представляют собой -H.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического, 5-7-членного гетероциклического, 5,6-бициклического карбоциклического, 6,6-бициклического карбоциклического, 5,6-бициклического гетероциклического или 6,6-бициклического гетероциклического спиро-конденсированного кольца.

Например, в некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического, 5-7-членного гетероциклического, 5,6-бициклического карбоциклического или 5,6-бициклического гетероциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



(iii-a)

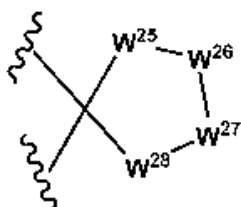
где W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , необязательно, где W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом; t и v независимо имеют значение 0 или 1; и R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 0, и v имеет значение 0. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 0, и v имеет значение 1. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 1, и v имеет значение 0. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 1, и v имеет значение 1.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_{5-7} карбоциклического спиро-конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах

воплощения формулы (iii-a), W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. Примеры C_{5-7} карбоциклических групп, для образования которых R^c и R^d могут быть объединены, включают, но не ограничиваются этим, цикlopентил, циклогексил и циклогептил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), W^{25} представляет собой NR^{18} , и W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), W^{26} представляет собой NR^{18} , и W^{24} , W^{25} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. Примеры 5-7-членных гетероциклических групп, для образования которых R^c и R^d могут быть объединены, включают, но не ограничиваются этим, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил и азепанил, где такие группы замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{15} .

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0, и v имеет значение 0, R^c и R^d объединены с образованием C_5 карбоциклического или 5-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



(iii-b)

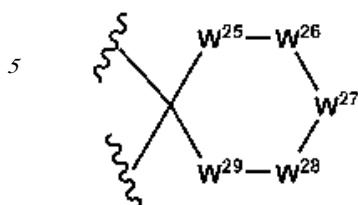
где W^{25} , W^{26} , W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , и R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_5 карбоциклического спиро-конденсированного кольца (например, цикlopентила); например, формулы (iii-b), где W^{25} представляет собой NR^{18} , и W^{26} , W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 5-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца; например, формулы (iii-b), где W^{26} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0 и v имеет значение 1, R^c

и R^d объединены с образованием C_6 карбоциклического или 6-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



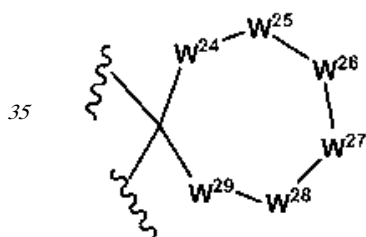
10 (iii-c)

где W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , и R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

15 В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_6 карбоциклического спиро-конденсированного кольца (например, циклогексила); например, формулы (iii-c), где W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

20 В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 5-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца; например, формулы (iii-c), где W^{26} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 5-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца формулы (iii-c), где W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{26} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

30 В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 1 и v имеет значение 1, R^c и R^d объединены с образованием C_7 карбоциклического или 7-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



40 (iii-d)

где W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , и R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

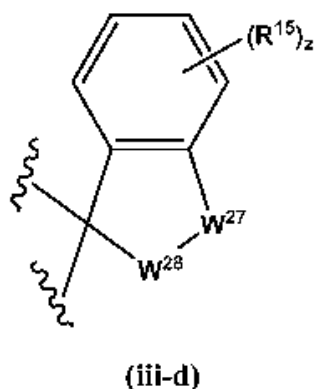
45 В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием C_7 карбоциклического спиро-конденсированного кольца (например, циклогептила); например, формулы (iii-d), где W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют

с собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 7-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца; например, формулы (iii-d), где W^{25} представляет собой NR^{18} , и W^{24} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 7-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца, где W^{26} представляет собой NR^{18} , и W^{24} , W^{25} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 7-членного гетероциклического спиро-конденсированного кольца, где W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{24} , W^{25} , W^{26} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 5,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца или 5,6-бициклического гетероциклического спиро-конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), t и v оба имеют значение 0, W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом, и W^{27} представляет собой CH_2 , CHR^{15} , $\text{C(R}^{15})_2$ и NR^{18} , и W^{28} представляет собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), R^c и R^d объединены с образованием 5,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца, например, где t и v оба имеют значение 0, W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом, и W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $\text{C(R}^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом.

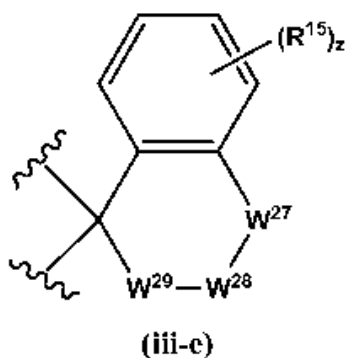
Например, в некоторых вариантах воплощения, где t и v оба имеют значение 0, и W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом, R^c и R^d объединены с образованием 5,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



где W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} и $C(R^{15})_2$, z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4; и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения W^{27} и W^{28} оба представляют собой CH_2 . В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0.

В некоторых вариантах воплощения R^c и R^d объединены с образованием 6,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца или 6,6-бициклического гетероциклического спиро-конденсированного кольца. Например, в некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), t имеет значение 0, и v имеет значение 1, W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом, и W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ и NR^{18} , и W^{29} представляет собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-a), R^c и R^d объединены с образованием 6,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца, например, где t имеет значение 0, и v имеет значение 1, W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом, и W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом.

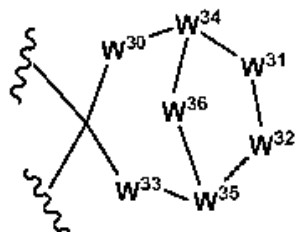
Например, в некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0 и v имеет значение 1, и W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом, R^c и R^d объединены с образованием 6,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца формулы:



где W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} и $C(R^{15})_2$, z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4, и R^{15} имеет значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения W^{27} , W^{28} и W^{29} каждый CH_2 . В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах воплощения z имеет

значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 2. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 0.

В другом аспекте, R^c и R^d объединены с образованием связанного мостиковой связью карбоциклического или связанного мостиковой связью гетероциклического спироконденсированного кольца формулы:



(iii-f)

где W^{30} , W^{31} , W^{32} , W^{33} и W^{36} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} ; и W^{34} и W^{35} независимо представляют собой CH или CR^{15} , и R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное ниже и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-f), W^{30} , W^{31} , W^{32} , W^{33} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$; W^{36} представляет собой NR^{18} ; и W^{34} и W^{35} независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-f), W^{30} , W^{31} , W^{32} , W^{33} и W^{36} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$; и W^{34} и W^{35} независимо представляют собой CH или CR^{15} . В некоторых вариантах воплощения формулы (iii-f), W^{34} и W^{35} представляют собой CH .

R^{75} Группы

Как этот термин используется в настоящей заявке, в каждом случае R^{15} независимо выбран из галогена (т.е. фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I)), -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR¹⁶, -ON(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₃⁺X⁻, -N(OR¹⁷)R¹⁸, -SH, -SR¹⁶, -SSR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂H, -CHO, -CO₂R¹⁶, -OC(=O)R¹⁶, -OCO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -OC(=O)N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(=O)R¹⁶, -NR¹⁸CO₂R¹⁶, -NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂, -C(=NR¹⁸)R¹⁶, -C(=NR¹⁸)OR¹⁶, -OC(=NR¹⁸)R¹⁶, -OC(=NR¹⁸)OR¹⁶, -C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂, -OC(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂, -C(=O)NR¹⁸SO₂R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R¹⁶, -SO₂N(R¹⁸)₂, -SO₂R¹⁶, -SO₂OR¹⁶, -OSO₂R¹⁶, -S(=O)R¹⁶, -OS(=O)R¹⁶, -Si(R¹⁶)₃, -Osi(R¹⁶)₃, -C(=S)N(R¹⁸)₂, -C(=O)SR¹⁶, -C(=S)SR¹⁶, -SC(S)SR¹⁶, -P(=O)₂R¹⁶, -OP(=O)₂R¹⁶, -P(=O)(R¹⁶)₂, -OP(=O)(R¹⁶)₂, -OP(=O)(OR¹⁷)₂, -P(=O)₂N(R¹⁸)₂, -OP(=O)₂N(R¹⁸)₂, -P(=O)(NR¹⁸)₂, -OP(=O)(NR¹⁸)₂, -NR¹⁸P(=O)(OR¹⁷)₂, -NR¹⁸P(=O)(NR¹⁸)₂, -P(R¹⁷)₂, -P(R¹⁷)₃, -OP(R¹⁷)₂, -OP(R¹⁷)₃, -B(OR¹⁷)₂, -BR¹⁶(OR¹⁷), C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₄ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен

0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} ; или две смежные R^{15} группы заменены группой -O ($C(R^2)_2$)₁₋₂O-, где каждый R^2 независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или галоген;

в каждом случае R^{16} независимо выбран из C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} ;

в каждом случае R^{18} независимо выбран из водорода, -OH, -OR¹⁶, -N(R¹⁷)₂, -CN, -C(=O)R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁷)₂, -CO₂R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -C(=NR¹⁷)OR¹⁶, -C(=NR¹⁷)N(R¹⁷)₂, -SO₂N(R¹⁷)₂, -SO₂R¹⁷, -SO₂OR¹⁷, -SOR¹⁶, -C(=S)N(R¹⁷)₂, -C(=O)SR¹⁷, -C(=S)SR¹⁷, -P(=O)₂R¹⁶, -P(=O)(R¹⁶)₂, -P(=O)₂N(R¹⁷)₂, -P(=O)(NR¹⁷)₂, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, или две R^{17} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} ;

в каждом случае R^{17} независимо выбран из водорода, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, или две R^{17} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} ;

в каждом случае R^{19} независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR²⁰, -ON(R²¹)₂, -N(R²¹)₂, -N(R²¹)₃⁺X⁻, -N(OR²⁰)R²¹, -SH, -SR²⁰, -SSR²⁰, -C(=O)R²⁰, -CO₂H, -CO₂R²⁰, -OC(=O)R²⁰, -OCO₂R²⁰, -C(=O)N(R²¹)₂, -OC(=O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(=O)R²⁰, -NR²¹CO₂R²⁰, -NR²¹C(=O)N(R²¹)₂, -C(=NR²¹)OR²⁰, -OC(=NR²¹)R²⁰, -OC(=NR²¹)OR²⁰, -C(=NR²¹)N(R²¹)₂, -OC(=NR²¹)N(R²¹)₂, -NR²¹C(=NR²¹)N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²⁰, -SO₂N(R²¹)₂, -SO₂R²⁰, -SO₂OR²⁰, -OSO₂R²⁰, -S(=O)R²⁰, -Si(R²⁰)₃, -Osi(R²⁰)₃, -C(=S)N(R²¹)₂, -C(=O)SR²⁰, -C(=S)SR²⁰, -SC(=S)SR²⁰, -P(=O)₂R²⁰, -P(=O)(R²⁰)₂, -OP(=O)(R²⁰)₂, -OP(=O)(OR²⁰)₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{22} , или два смежных заместителя R^{19} могут быть объединены с образованием =O или =S;

в каждом случае R^{20} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил,

гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{22} ;

в каждом случае R^{21} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, или две R^{21} группы, связанные с N атомом, объединены с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{22} ;

и в каждом случае R^{22} независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ алкил, -ON(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)₃X, -NH(C₁₋₆ алкил)₂X, -NH₂(C₁₋₆ алкил)₂X, -NH₃X, -N(OC₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -N(OH)(C₁₋₆ алкил), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ алкил, -SS(C₁₋₆ алкил), -C(=O)(C₁₋₆ алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ алкил), -OC(=O)(C₁₋₆ алкил), -OCO₂(C₁₋₆ алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)C(=O)(C₁₋₆ алкил), -NHCO₂(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ алкил), -OC(=NH)(C₁₋₆ алкил), -OC(=NH)OC₁₋₆ алкил, C(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ алкил), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ алкил), -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ алкил), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ алкил, -SO₂OC₁₋₆ алкил, -OSO₂C₁₋₆ алкил, -SOC₁₋₆ алкил, -Si(C₁₋₆ алкил)₃, -OSi(C₁₋₆ алкил)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(=S)NH(C₁₋₆ алкил), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ алкил), -C(=S)S(C₁₋₆ алкил), -SC(=S)S(C₁₋₆ алкил), -P(=O)₂(C₁₋₆ алкил), -P(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ алкил)₂, -OP(O)(OC₁₋₆ алкил)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ пергалогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₆₋₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил; или два смежных заместителя могут быть объединены с образованием =O или =S;

где X⁻ представляет собой противоион.

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{15} независимо выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -OR¹⁶, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -SO₂N(R¹⁸)₂, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} .

В некоторых вариантах воплощения R^{15} независимо выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I), -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} независимо выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I) и -OR¹⁶. В некоторых вариантах воплощения R^{15} независимо выбран из фтора (-F), брома (-Br), хлора (-Cl) и иода (-I) и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой -OR¹⁶. В некоторых

вариантах воплощения R^{16} выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} .

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-10} алкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой $-CH_3$, $-Et$, $-iPr$, $-nBu$, $-n$ -пентил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-10} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-6} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-4} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения, R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{1-2} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$ или $-CF_2Cl$. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой $-CF_3$.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-10} алкенила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-6} алкенила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-4} алкенила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из $-CH_2CHCH_2$ (т.е. аллила).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-10} алкинила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_{2-4} алкинила. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из $-CH_2C\equiv CH$ (т.е. пропаргила).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из C_6 арила (например, фенила), замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых

вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой фенил, замещенный 1 группой R^{19} .
 5 В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} представляет собой фенил, замещенный 0 группами R^{19} (т.е. $-C_6H_5$).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из 5-6-членного гетероарила, замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из 6-членного гетероарила, замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из пиридинила (например, 2-пиридинила, 3-пиридинила, 4-пиридинила), замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} .
 15 В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-OR^{16}$, и R^{16} выбран из пиримидинила (например, 2-пиримидинила, 4-пиримидинила, 5-пиримидинила), замещенного 0, 1, 2 или 3 группами R^{19} .

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-C(=O)N(R^{18})_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-SO_2N(R^{18})_2$.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-10} пергалогеналкил.

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-6} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-4} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-2} пергалогеналкил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$ и $-CF_2Cl$. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-CF_3$.
 30

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . R^{15} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} алкильная группа является незамещенной (0 групп R^{19}). В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-CH_3$, $-Et$, $-iPr$, $-nBu$, $-n$ -пентил.
 40

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-10} алкенил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-6} алкенил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-4} алкенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} алкенильная группа является незамещенной (0 групп R^{19}). В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет

с собой $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ (т.е. аллил).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-10} алкинил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-6} алкинил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{2-4} алкинил, замещенный 0, 1 или 2 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} алкинильная группа является незамещенной (0 групп R^{19}). В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CCH}$ (т.е. пропаргил).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из C_6 арила (например, фенила), замещенного 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой монозамещенный фенил (т.е. замещенный 1 группой R^{19}).

В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой 5-14-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил), замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} представляет собой пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), замещенный 0, 1, 2 или 3 группами R^{19} . В некоторых вариантах воплощения R^{15} гетероарильная группа является незамещенной (0 групп R^{19}).

Группы R^{18}

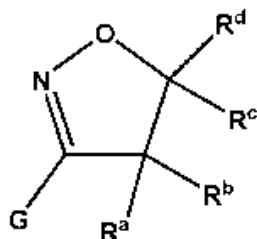
В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{18} независимо выбран из -H, -OH, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{16}$, $-\text{SOR}^{16}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{16}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{16}$, C_{1-10} алкильной (например, аралкильной), C_{2-10} алкенильной, C_{2-10} алкинильной, C_{3-10} карбоциклической, 3-14-членной гетероциклической, C_{6-14} арильной и 5-14-членной гетероарильной групп, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{19} , где R^{16} , R^{17} , R^{19} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки.

В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{17} независимо выбран из -H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ или C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{17} независимо выбран из -H или C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{17} независимо выбран из -H и $-\text{CH}_3$. В некоторых

вариантах воплощения в каждом случае R^{17} независимо выбран из -H. В некоторых вариантах воплощения в каждом случае R^{17} независимо выбран из -CH₃.

Дополнительные варианты воплощения соединений формулы (I)

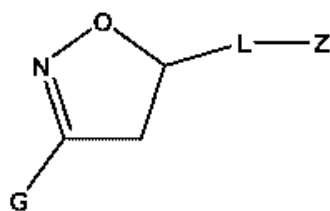
Как в общем виде определено выше, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



(I)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^a, R^b, R^c и R^d имеют значение, определенное в настоящей заявке.

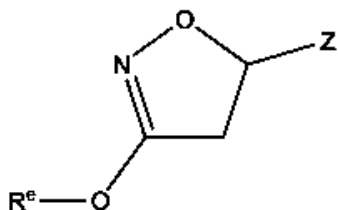
В одном аспекте, где каждый R^a, R^b, R^c представляет собой H, и R^d представляет собой группу Z, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II):



(II)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G и Z имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -OR^e. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

Например, в некоторых вариантах воплощения, где L представляет собой ковалентную связь, каждый R^a, R^b, R^c представляет собой H, и G представляет собой группу -OR^e, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-a):

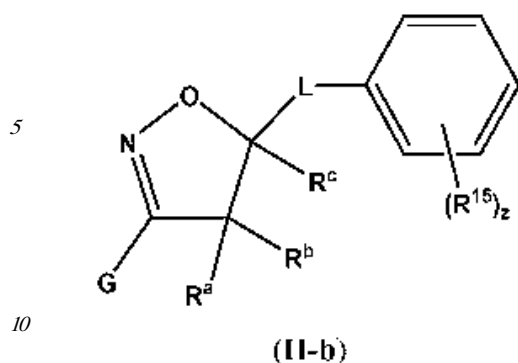


(II-a)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где R^e и Z имеют значение, определенное в настоящей заявке.

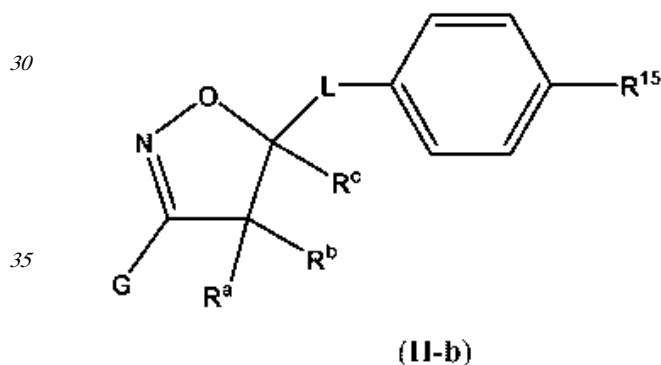
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо,

настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-b):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, L, R^a, R^b, R^c, R¹⁵ и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 2, и R¹⁵ находится в положении мета и пара. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -OR^e. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах воплощения R¹⁵ выбран из -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

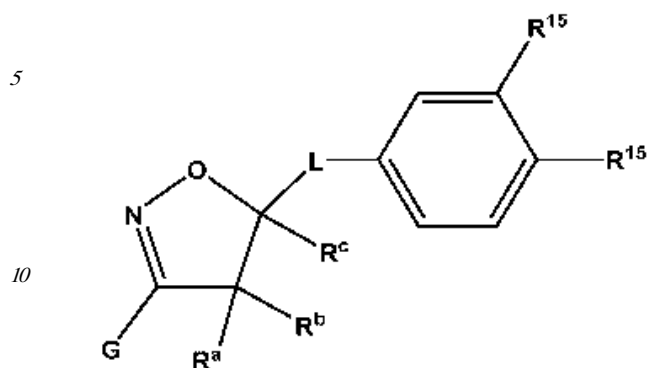
Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении пара, обеспечивая соединения формулы (II-c):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, L, R^a, R^b, R^c, R¹⁵ и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -OR^e. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах воплощения R¹⁵ выбран из -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 2, и один R¹⁵

находится в мета и один R^{15} в пара положении, обеспечивая соединения формулы (II-с):



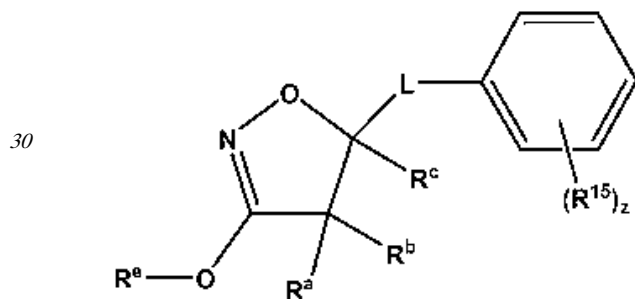
(II-с)

15 или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, L, R^a , R^b , R^c , R^{15} и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является

20 отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила.

Например, в некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное

25 кольцо и G представляет собой группу $-OR^e$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-d):

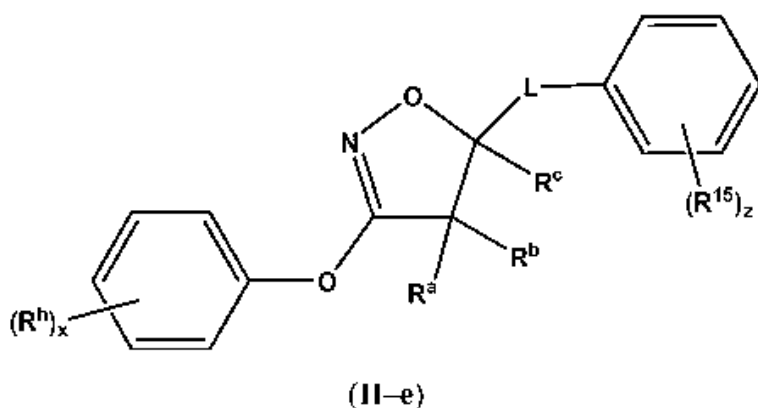


(II-d)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где L, R^a , R^b , R^c , R^{15} , R^e и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении

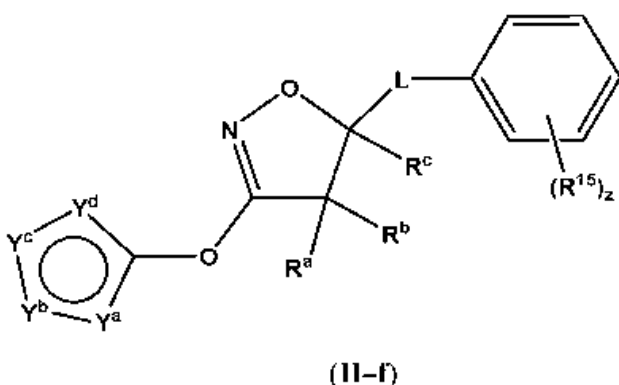
40 мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо, G представляет собой группу $-OR^e$ и R^e представляет собой фенильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-e):



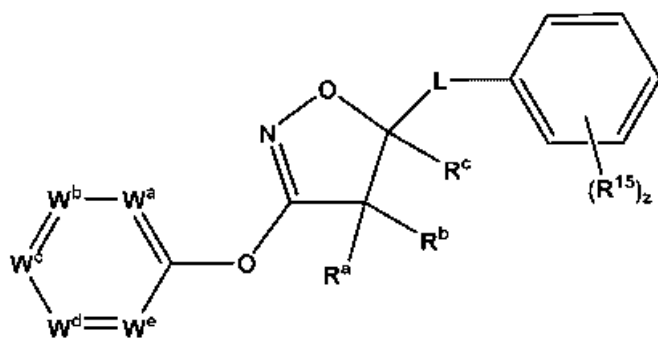
или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где L, R^a, R^b, R^c, R¹⁵, R^h, x и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения R¹⁵ выбран из -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо, G представляет собой группу -OR^e и R^e представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-f):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где Y^a, Y^b, Y^c, Y^d, L, R^a, R^b, R^c, R¹⁵ и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R¹⁵ находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения R¹⁵ выбран из -OR¹⁶ и C₁₋₁₀ пергалогеналкила.

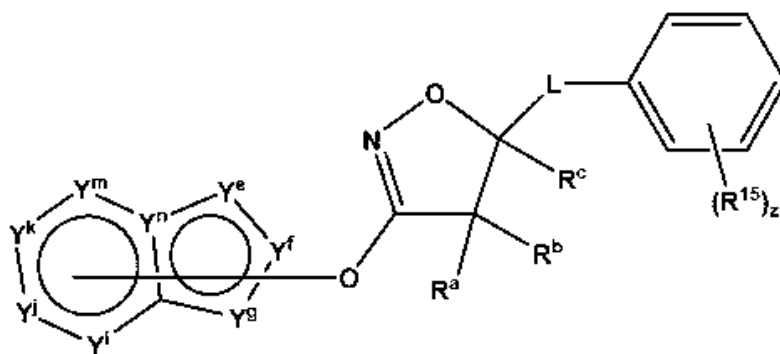
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо, G представляет собой группу -OR^e и R^e представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-g):



(II-g)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^a , W^b , W^c , W^d , W^e , L , R^a , R^b , R^c , R^{15} и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения W^b представляет собой N, и W^a , W^c , W^d и W^e выбраны из CH или CR^h . В некоторых вариантах воплощения W^b представляет собой N, W^c представляет собой CR^h , и каждый W^a , W^c , W^d и W^e представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения W^b и W^d представляют собой N, и W^a , W^c , W^d и W^e выбраны из CH или CR^h .

В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо, G представляет собой группу $-OR^e$ и R^e представляет собой 9-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-h):



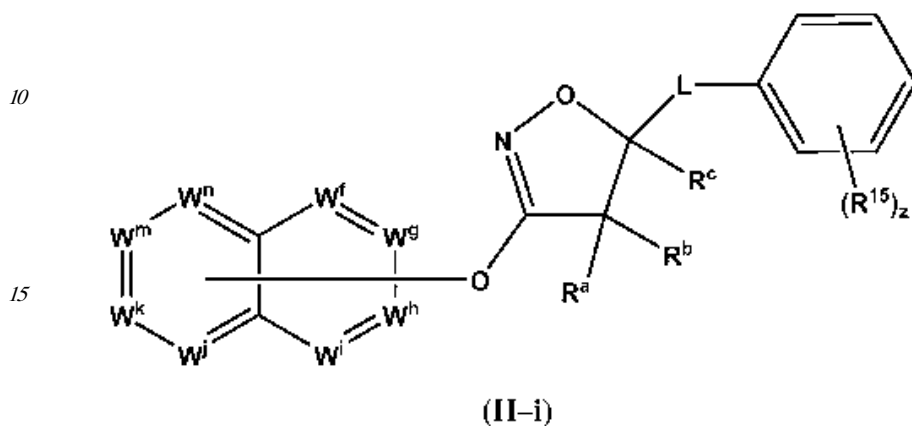
(II-h)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где Y^e , Y^f , Y^g , Y^i , Y^j , Y^k , Y^l , Y^m , Y^n , L , R^a , R^b , R^c , R^{15} и z имеют значение, определенное в настоящей заявке.

Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15}

находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь.

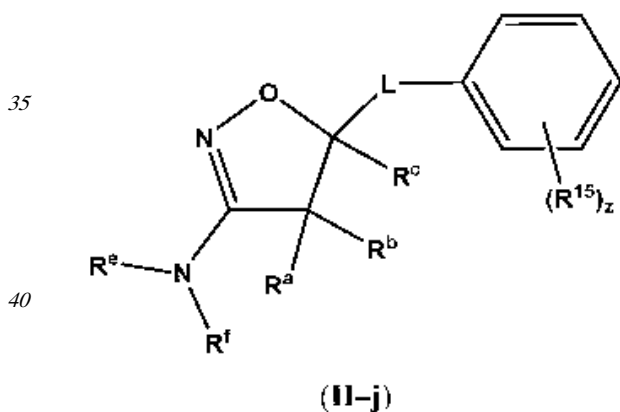
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо, G представляет собой группу $-OR^e$, и R^e представляет собой 10-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-i):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^f , W^g , W^h , W^i , W^j , W^k , W^m , W^n , L, R^a , R^b , R^c , R^{15} и z имеют значение, определенное в настоящей заявке.

Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь.

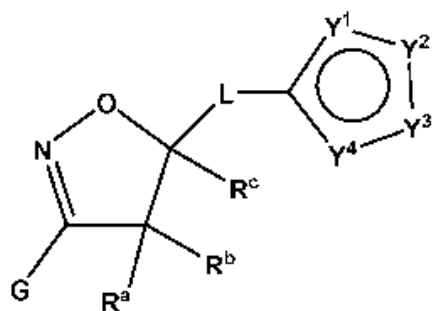
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой фенильное кольцо и G представляет собой группу $-NR^eR^f$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II-j):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где L, R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^{15} и z имеют значение, определенное в настоящей заявке. Например, в некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении орто. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении

мета. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1, и R^{15} находится в положении пара. В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах воплощения R^e и R^f объединены с образованием 5-14-членного гетероарильного кольца.

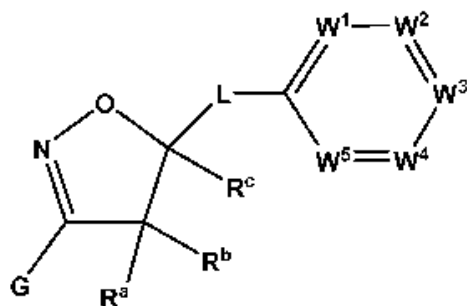
В некоторых вариантах воплощения формулы (II), где Z представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III-a):



(III-a)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , G , L , R^a , R^b и R^c имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$). В некоторых вариантах воплощения Y^1 представляет собой S , Y^2 представляет собой CR^{15} , Y^3 представляет собой N , и Y^4 представляет собой CH или CR^{15} , где R^{15} имеет значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения Y^4 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения заместитель, присутствующий по Y^2 , представляет собой C_6 арил (например, фенил).

В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III-b):

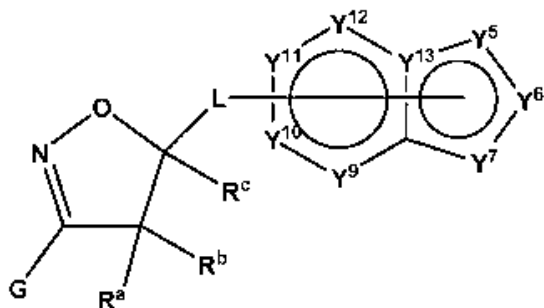


(III-b)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , G , L , R^a , R^b и R^c имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах

воплощения G представляет собой $-OR^c$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$). В некоторых вариантах воплощения 6-членное гетероарильное кольцо представляет собой пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил) или пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил).

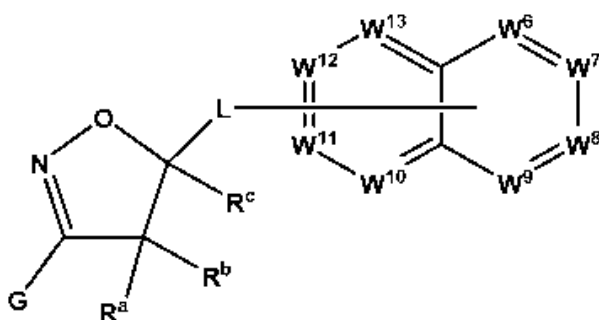
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой 9-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III-с):



(III-d)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , G , L , R^a , R^b и R^c имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^c$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$).

В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой 10-членное гетероарильное кольцо, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III-e):

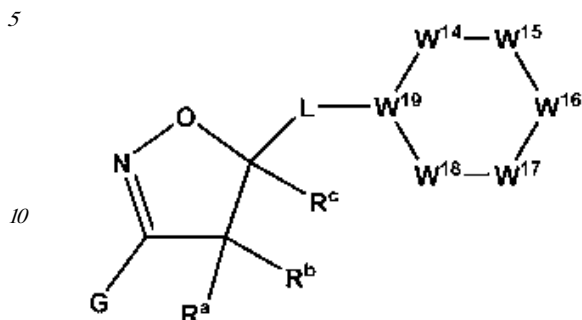


(III-e)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^6 , W^7 , W^8 , W^9 , W^{10} , W^{11} , W^{12} , W^{13} , G , L , R^a , R^b и R^c имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^c$. В некоторых вариантах

воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

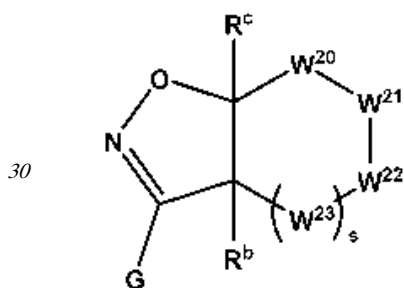
В некоторых вариантах воплощения, где Z представляет собой 6-членный гетероцикл, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III-f):



(III-f)

15 или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^{14} , W^{15} , W^{16} , W^{17} , W^{18} , W^{19} , G, L, R^a , R^b и R^c имеют значение, определенное в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

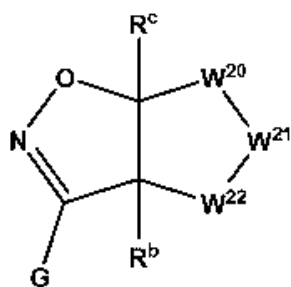
В другом аспекте, где R^a и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоцикла или 3-14-членного гетероцикла, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV):



(IV)

35 или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где s имеет значение 0, 1 или 2, и W^{20} , W^{21} , W^{22} , W^{23} , G, R^c , R^d , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

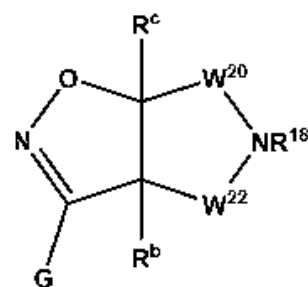
В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 0, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-a):



(IV-a)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^b , R^c , W^{20} , W^{21} и W^{22} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$).

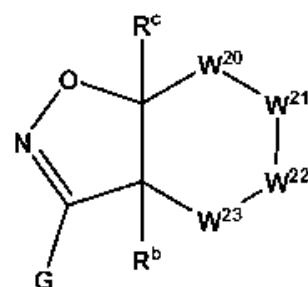
В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 0, W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-b):



(IV-b)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^b , R^c , R^{18} и R^{15} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$).

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 1, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-c):



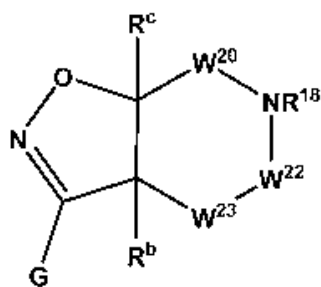
(IV-c)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^b , R^c , W^{20} , W^{21} ,

W^{22} и W^{23} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В

некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

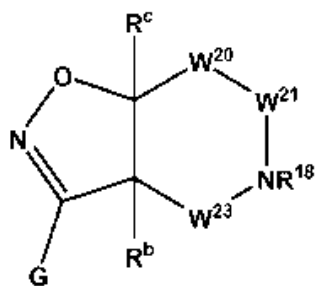
В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 1, W^{21} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{22} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-d):



(IV-d)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^b , R^c , R^{18} и R^{15} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

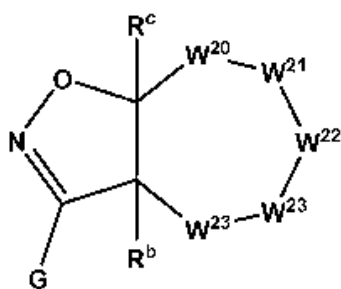
В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 1, W^{22} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{21} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-e):



(IV-e)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^b , R^c , R^{18} и R^{15} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 2, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-f):



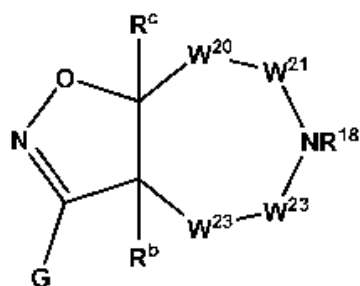
(IV-f)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^b , R^c , W^{20} , W^{21} , W^{22} и W^{23} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В

некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$).

В некоторых вариантах воплощения, где s имеет значение 2, W^{22} представляет собой NR^{18} , и W^{20} , W^{21} и W^{23} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$,

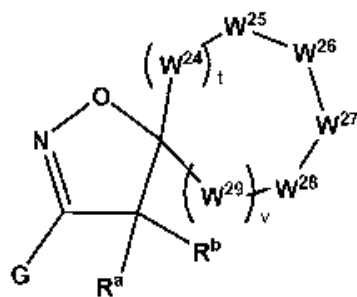
настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV-g):



(IV-g)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^b , R^c , R^{18} и R^{15} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$).

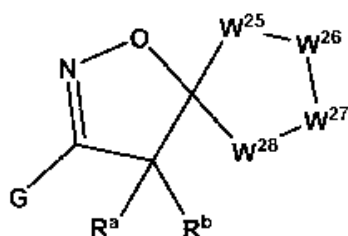
Еще в одном аспекте, где R^c и R^d объединены с образованием C_{3-10} карбоциклического или 3-14-членного гетероциклического кольца, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V):



(V)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где W^{24} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{30} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} , $C(R^{15})_2$ или NR^{18} , необязательно, где W^{25} и W^{26} замещены конденсированным C_6 арильным кольцом или конденсированным 6-членным гетероарильным кольцом; t и v независимо имеют значение 0 или 1; где G , R^a , R^b , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$). В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 0, и v имеет значение 0. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 0, и v имеет значение 1. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 1, и v имеет значение 0. В некоторых вариантах воплощения t имеет значение 1, и v имеет значение 1.

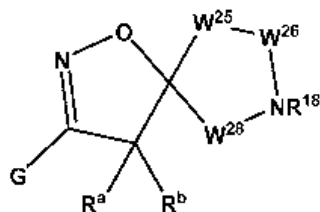
В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0 и v имеет значение 0, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-a):



(V-a)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^a , R^b , W^{25} , W^{26} , W^{27} и W^{28} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-Br$. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, $-Br$, $-Cl$, $-I$). В некоторых вариантах воплощения W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{26} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения W^{25} , W^{26} , W^{27} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0, v имеет значение 0, W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{26} и W^{28} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-b):

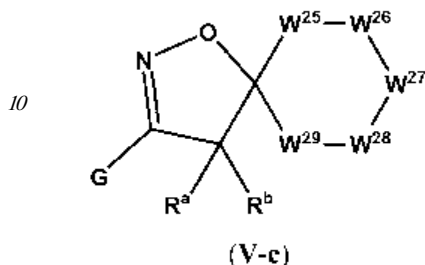


(V-b)

или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G , R^a , R^b , R^{15} и R^{18}

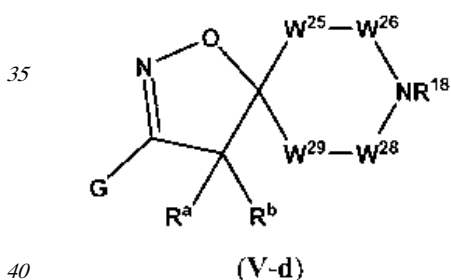
имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0, и v имеет значение 1, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-c):



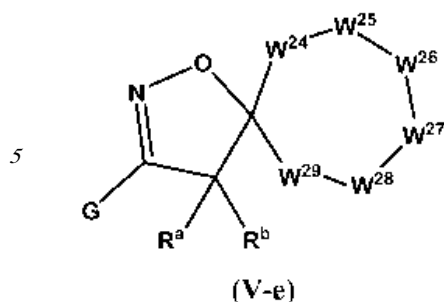
или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^a , R^b , W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах воплощения W^{26} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{26} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$. В некоторых вариантах воплощения W^{25} , W^{26} , W^{27} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$.

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0, v имеет значение 1, W^{27} представляет собой NR^{18} , и W^{25} , W^{26} , W^{28} и W^{29} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{15} или $C(R^{15})_2$, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-d):



или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^a , R^b , R^{15} и R^{18} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 1, и v имеет значение 1, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-e):



10 или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^a, R^b, W²⁴, W²⁵, W²⁶, W²⁷, W²⁸ и W²⁹ имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -OR^c. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах

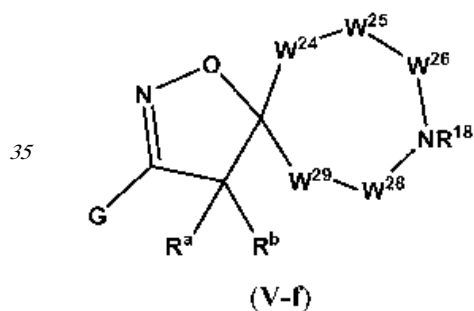
15 воплощения W²⁵ представляет собой NR¹⁸, и W²⁴, W²⁶, W²⁷, W²⁸ и W²⁹ независимо представляют собой CH₂, CHR¹⁵ или C(R¹⁵)₂. В некоторых вариантах воплощения W²⁶ представляет собой NR¹⁸, и W²⁴, W²⁵, W²⁷, W²⁸ и W²⁹ независимо представляют собой

20 CH₂, CHR¹⁵ или C(R¹⁵)₂. В некоторых вариантах воплощения W²⁷ представляет собой NR¹⁸, и W²⁴, W²⁵, W²⁶, W²⁸ и W²⁹ независимо представляют собой CH₂, CHR¹⁵ или C(R¹⁵)₂. В некоторых вариантах воплощения W²⁴, W²⁵, W²⁶, W²⁷, W²⁸ и W²⁹ независимо

25 представляют собой CH₂, CHR¹⁵ или C(R¹⁵)₂.

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 1, v имеет значение 1, W²⁷ представляет собой NR¹⁸, и W²⁴, W²⁵, W²⁶, W²⁸ и W²⁹ независимо представляют собой CH₂, CHR¹⁵ или C(R¹⁵)₂, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V-f):

30 f):

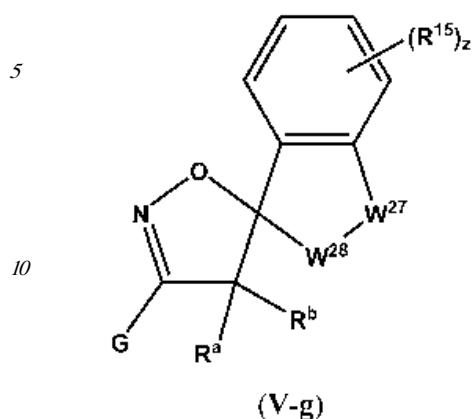


40 или фармацевтически приемлемую форму такого соединения, где G, R^a, R^b, R¹⁵ и R¹⁸ имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -OR^c. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I).

45

В некоторых вариантах воплощения, где t имеет значение 0, v имеет значение 0, W²⁷ и W²⁸ независимо представляют собой CH₂, CHR¹⁵ и C(R¹⁵)₂, и W²⁵ и W²⁶ замещены

конденсированным C_6 арильным кольцом, R^c и R^d объединены с образованием 5,6-бициклического карбоциклического спиро-конденсированного кольца формулы (V-g):



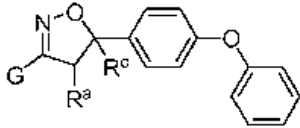
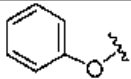
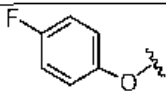
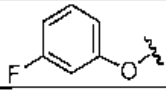
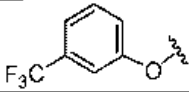
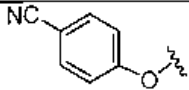
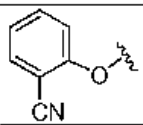
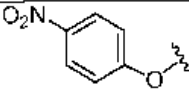
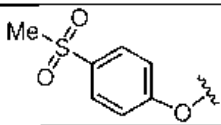
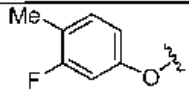
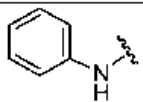
15 или его фармацевтически приемлемой формы, где G, R^a , R^b и R^{15} имеют значение, определенное выше и в настоящем разделе заявки. В некоторых вариантах воплощения R^a и R^b представляют собой -H. В некоторых вариантах воплощения z имеет значение 1. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой $-OR^e$. В некоторых вариантах воплощения G представляет собой -Br. Однако в некоторых вариантах воплощения G является отличным от галогена (например, -Br, -Cl, -I). В некоторых вариантах воплощения R^{15} выбран из $-OR^{16}$ и C_{1-10} пергалогеналкила.

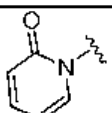
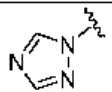
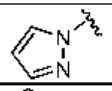
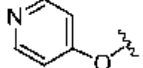
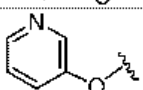
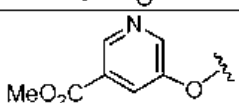
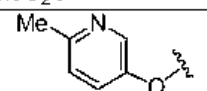
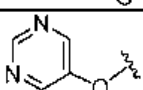
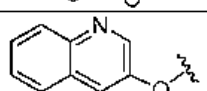
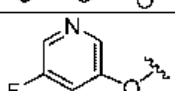
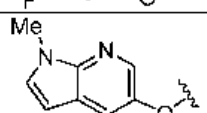
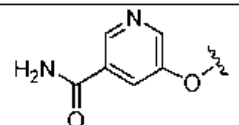
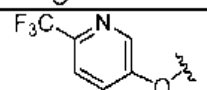
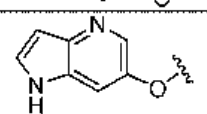
Примеры соединений по настоящему изобретению

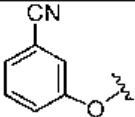
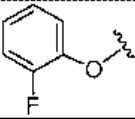
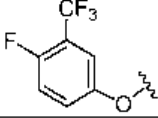
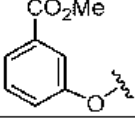
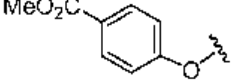
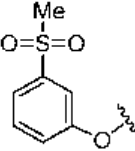
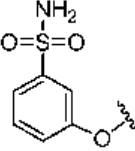
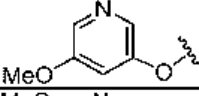
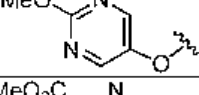
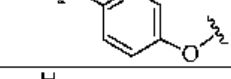
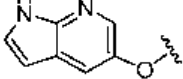
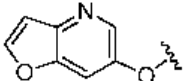
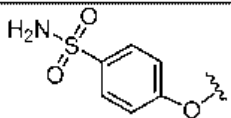
25 Примеры соединений формулы (I) и (II) и подтипы, относящиеся к этому типу соединений, представлены в таблицах 1a-1m ниже, а также более подробно раскрыты в Примерах 1-253, представленных в настоящей заявке. Соединения были испытаны как ингибиторы человеческого FААН с использованием способа, подробно описанного в Примере 351.

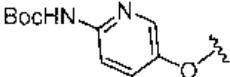
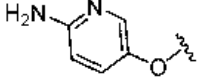
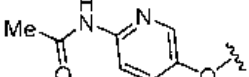
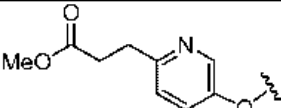
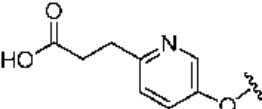
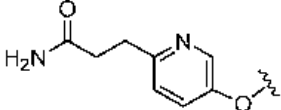
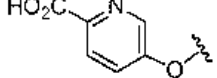
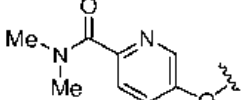
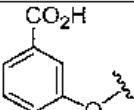
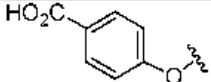
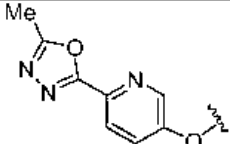
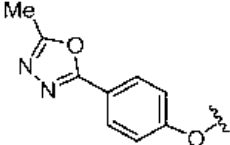
30 В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1a, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

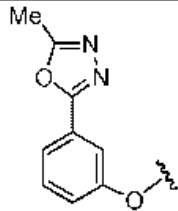
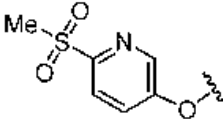
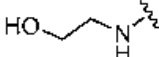
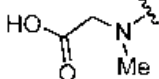
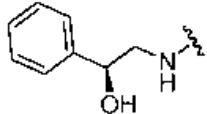
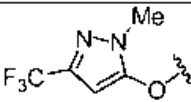
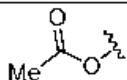
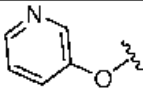
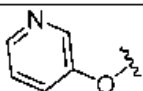
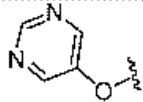
Таблица 1a

			
Соединение	G	R ^a	R ^c
1-10	-Br	-H	-H
1-17	-Cl	-H	-H
1-23		-H	-H
1-24		-H	-H
1-25		-H	-H
1-26		-H	-H
1-27		-H	-H
1-28		-H	-H
1-29		-H	-H
1-30		-H	-H
1-31		-H	-H
1-32		-H	-H

I-33		-H	-H
I-34		-H	-H
I-35		-H	-H
I-36		-H	-H
I-37		-H	-H
I-39		-H	-H
I-40		-H	-H
I-41		-H	-H
I-42		-H	-H
I-43		-H	-H
I-44		-H	-H
I-45	-OMe	-H	-H
I-47		-H	-H
I-56		-H	-H
I-57		-H	-H

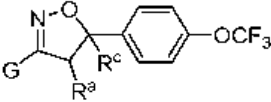
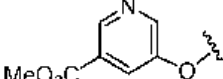
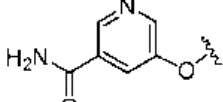
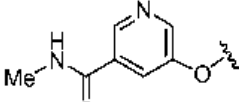
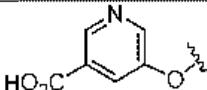
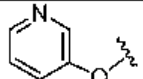
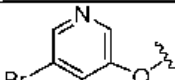
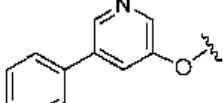
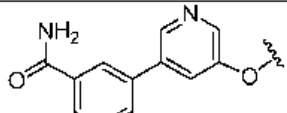
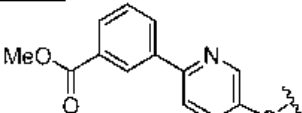
5	I-58		-H	-H
	I-59		-H	-H
10	I-60		-H	-H
	I-61		-H	-H
15	I-62		-H	-H
20	I-63		-H	-H
	I-64		-H	-H
25	I-65		-H	-H
	I-66		-H	-H
30	I-67		-H	-H
	I-68		-H	-H
35	I-69		-H	-H
40	I-90		-H	-H

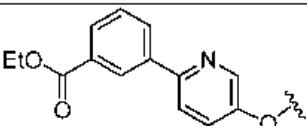
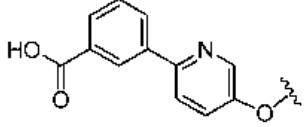
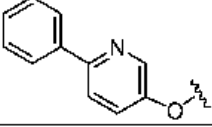
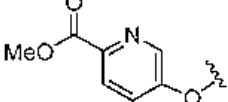
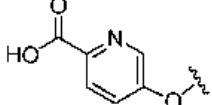
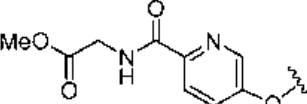
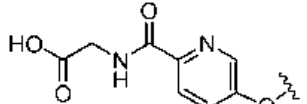
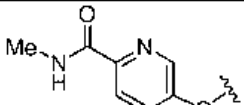
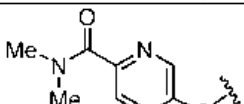
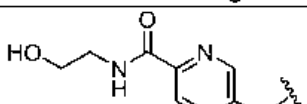
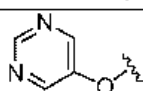
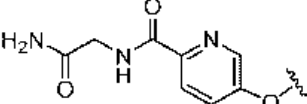
I-92		-H	-H
I-93		-H	-H
I-94		-H	-H
I-98		-H	-H
I-99		-H	-H
I-100		-H	-H
I-110		-H	-H
I-111		-H	-H
I-146		-H	-H
I-147		-H	-H
I-155		-H	-H
I-159		-H	-H

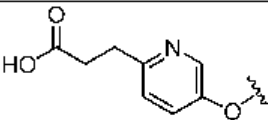
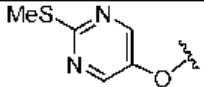
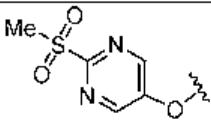
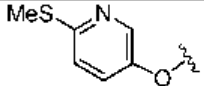
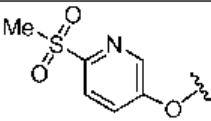
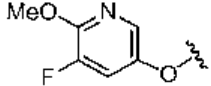
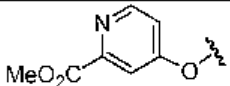
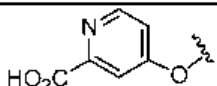
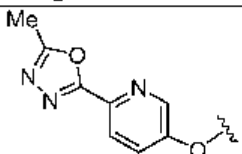
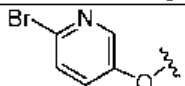
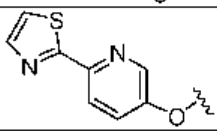
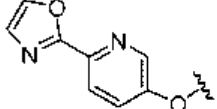
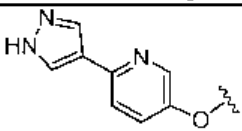
5	I-160		-H	-H
10	I-197		-H	-H
15	I-243		-H	-H
	I-244		-H	-H
20	I-245		-H	-H
	I-256		-H	-H
25	I-257		-H	-H
	I-260		-H	-H
30	I-78 (цис-)	-Br	-CH ₃	-H
	I-82 (транс-)	-Br	-CH ₃	-H
	I-91 (транс-)		-CH ₃	-H
35	I-76	-Br	-H	-CH ₃
	I-89		-H	-CH ₃
	I-130	-Br	-H	-CF ₃
	I-131		-H	-CF ₃
40	I-95	-Br	-H	-CH ₂ CH ₃

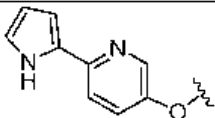
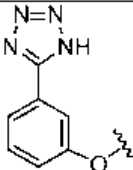
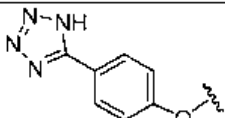
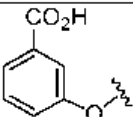
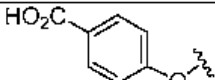
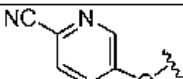
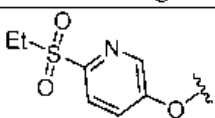
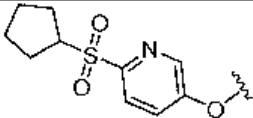
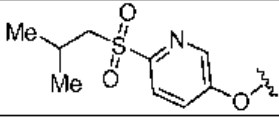
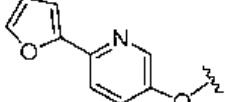
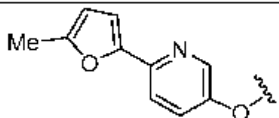
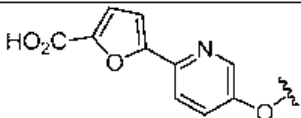
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1b, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

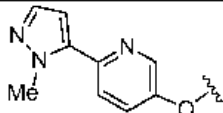
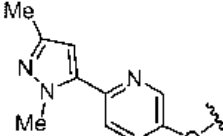
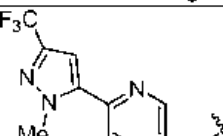
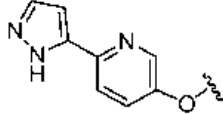
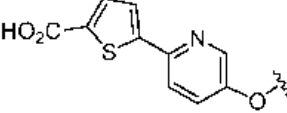
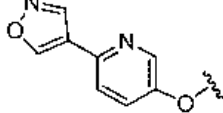
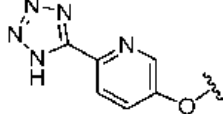
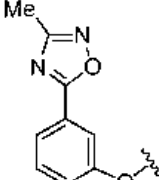
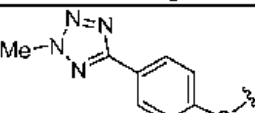
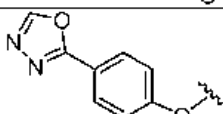
Таблица 1b

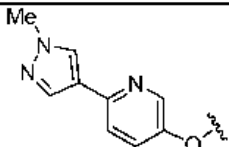
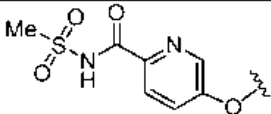
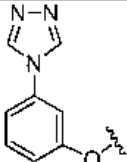
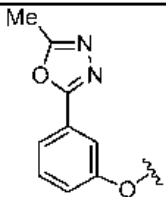
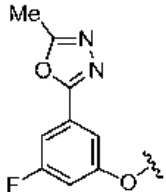
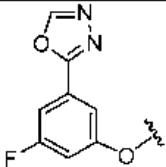
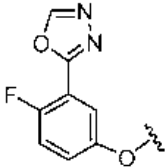
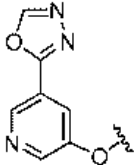
			
Соединение	G	R ^a	R ^c
1-14	-Br	-H	-H
1-46		-H	-H
1-53		-H	-H
1-54		-H	-H
1-55		-H	-H
1-70		-H	-H
1-71		-H	-H
1-72		-H	-H
1-73		-H	-H
1-83		-H	-H

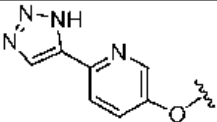
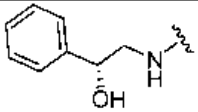
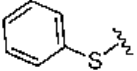
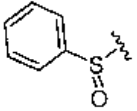
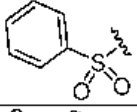
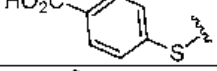
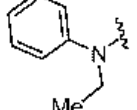
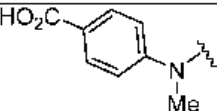
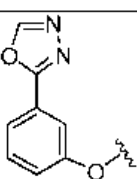
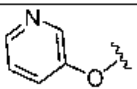
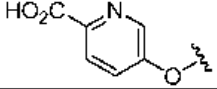
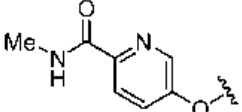
I-84		-H	-H
I-85		-H	-H
I-86		-H	-H
I-96		-H	-H
I-97		-H	-H
I-105		-H	-H
I-106		-H	-H
I-107		-H	-H
I-108		-H	-H
I-109		-H	-H
I-112		-H	-H
I-118		-H	-H

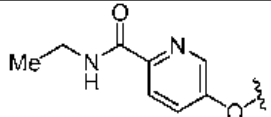
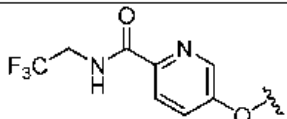
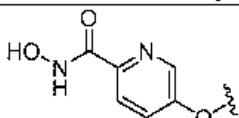
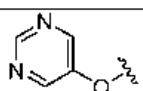
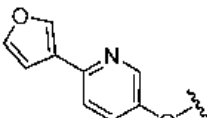
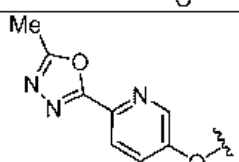
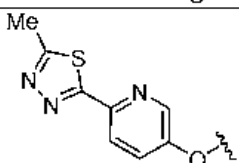
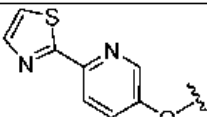
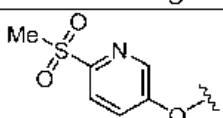
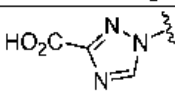
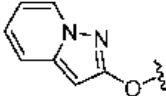
I-128		-H	-H
I-132		-H	-H
I-133		-H	-H
I-134		-H	-H
I-135		-H	-H
I-136		-H	-H
I-151		-H	-H
I-152		-H	-H
I-157		-H	-H
I-161		-H	-H
I-162		-H	-H
I-163		-H	-H
I-165		-H	-H

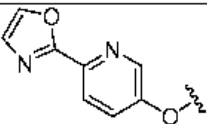
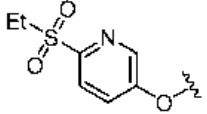
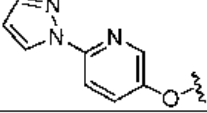
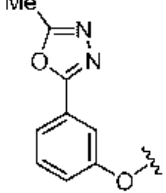
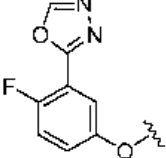
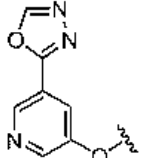
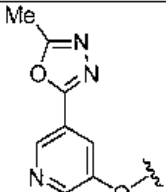
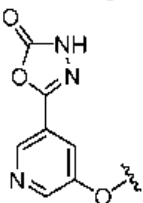
5	I-173		-H	-H
10	I-174		-H	-H
15	I-175		-H	-H
20	I-176		-H	-H
25	I-177		-H	-H
30	I-178		-H	-H
35	I-182		-H	-H
40	I-183		-H	-H
	I-184		-H	-H
	I-186		-H	-H
	I-187		-H	-H
	I-188		-H	-H

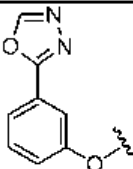
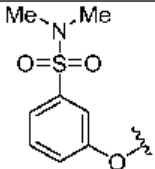
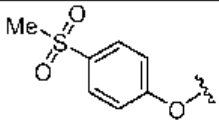
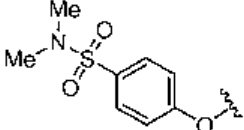
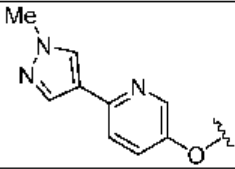
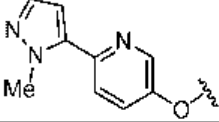
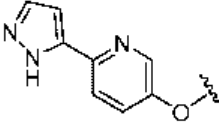
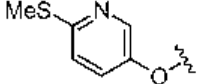
I-189		-H	-H
I-190		-H	-H
I-191		-H	-H
I-192		-H	-H
I-193		-H	-H
I-194		-H	-H
I-195		-H	-H
I-199		-H	-H
I-200		-H	-H
I-201		-H	-H

I-218		-H	-H
I-220		-H	-H
I-221		-H	-H
I-223		-H	-H
I-224		-H	-H
I-225		-H	-H
I-226		-H	-H
I-230		-H	-H

5	I-236		-H	-H
	I-246		-H	-H
10	I-248		-H	-H
	I-249		-H	-H
15	I-250		-H	-H
	I-251		-H	-H
20	I-253		-H	-H
	I-255		-H	-H
25	I-258		-H	-H
30	I-75	-Br	-H	-CH ₃
	I-88		-H	-CH ₃
	I-113		-H	-CH ₃
35	I-114		-H	-CH ₃

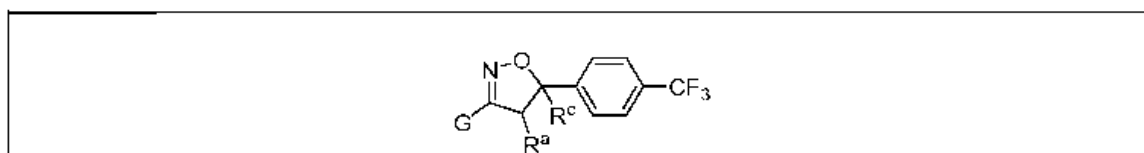
5	I-115		-H	-CH ₃
	I-116		-H	-CH ₃
10	I-117		-H	-CH ₃
	I-129		-H	-CH ₃
15	I-154		-H	-CH ₃
20	I-156		-H	-CH ₃
25	I-158		-H	-CH ₃
30	I-164		-H	-CH ₃
	I-167		-H	-CH ₃
35	I-171		-H	-CH ₃
	I-172		-H	-CH ₃

I-185		-H	-CH ₃
I-196		-H	-CH ₃
I-198		-H	-CH ₃
I-222		-H	-CH ₃
I-227		-H	-CH ₃
I-228		-H	-CH ₃
I-229		-H	-CH ₃
I-231		-H	-CH ₃

I-232		-H	-CH ₃
I-233		-H	-CH ₃
I-234		-H	-CH ₃
I-235		-H	-CH ₃
I-240		-H	-CH ₃
I-241		-H	-CH ₃
I-242		-H	-CH ₃
I-261		-H	-CH ₃

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1с, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1с



Соединение	G	R ^a	R ^c
I-168		-H	-H
I-169		-H	-H
I-170		-H	-H
I-216		-H	-H
I-217		-H	-H
I-218		-H	-H
I-238		-H	-H
I-259		-H	-H

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1d, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1d

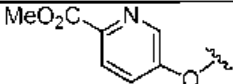
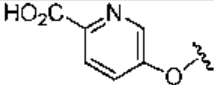
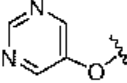
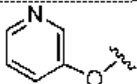
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ = галоген
I-120	-Br	-H	-H	-F

I-121		-H	-H	-F
I-122		-H	-H	-F
I-123		-H	-H	-F
I-124	-Br	-H	-H	-Cl
I-125		-H	-H	-Cl

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1e, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

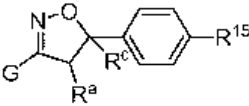
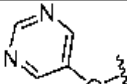
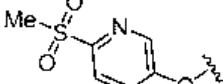
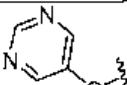
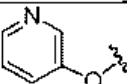
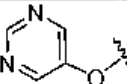
Таблица 1e

Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁶ = незамещенный алкил, алкинил
I-142	-Br	-H	-H	
I-143		-H	-H	
I-144		-H	-H	
I-145		-H	-H	
I-140		-H	-H	
I-141		-H	-H	
I-15	-Br	-H	-H	

I-137		-H	-H	н-бутил
I-138		-H	-H	н-бутил
I-139		-H	-H	н-бутил
I-6	-Br	-H	-H	-CH ₃
I-38		-H	-H	-CH ₃
I-77 (транс)	-Br	-CH ₃	-H	-CH ₃

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1f, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

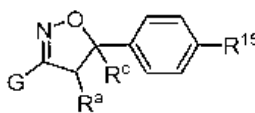
Таблица 1f

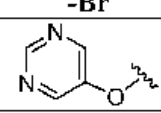
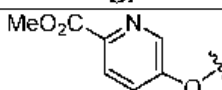
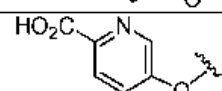
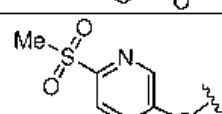
					
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ = алкил, арил	
I-20	-Br	-H	-H	н-бутил	
I-180		-H	-H	н-бутил	
I-181		-H	-H	н-бутил	
I-179	-Br	-H	-H	н-пентил	
I-102	-Br	-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	
I-104		-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	
I-9	-Br	-H	-H	-C ₆ H ₅	
I-101		-H	-H	-C ₆ H ₅	
I-103		-H	-H	-C ₆ H ₅	

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1g, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1g

5



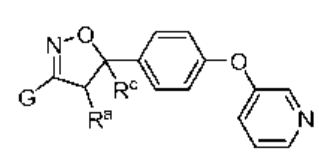
Соединение	G	R ¹⁵ = галоген
I-3	-Br	-Cl
I-153		-Cl
I-148	-Br	-Br
I-149		-Br
I-150		-Br
I-237		-Br
I-2	-Br	-F

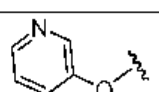
20

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1h, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1h

30



Соединение	G	R ^a	R ^c
I-12	-Br	-H	-H
I-87		-H	-H

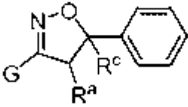
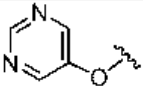
35

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1i, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1i

5

10

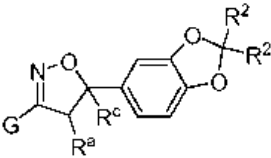
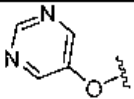
			
Соединение	G	R ^a	R ^c
I-1	-Br	-H	-H
I-166		-H	-H

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1j, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 1j

20

25

				
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ² = H, галоген
I-126	-Br	-H	-H	-F, -F
I-127		-H	-H	-F, -F
I-16	-Br	-H	-H	-H

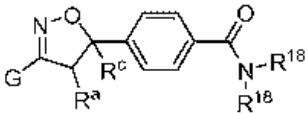
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1k, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

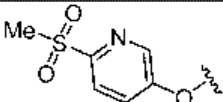
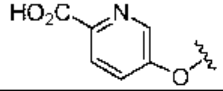
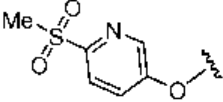
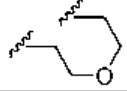
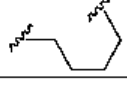
Таблица 1k

35

40

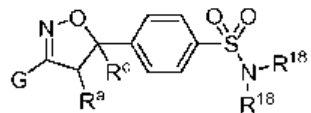
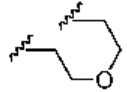
45

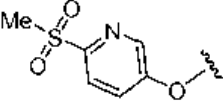
				
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁸

I-22	-Br	-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-214		-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-215		-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-203	-Br	-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-212		-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-202	-Br	-H	-H	
I-204	-Br	-H	-H	-H, -CH ₃
I-208	-Br			
I-209	-Br	-H	-H	

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 11, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 11

				
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁸
I-205	-Br	-H	-H	
I-207	-Br	-H	-H	-H, -CH ₃
I-206	-Br	-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-210	-Br	-H	-H	
I-211	-Br	-H	-H	

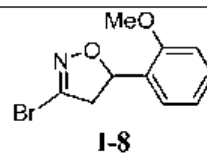
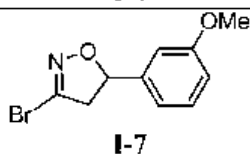
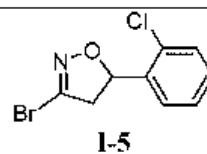
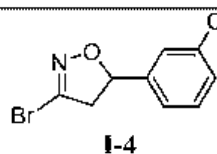
I-213		-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
-------	---	----	----	-------------------------------------

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1m, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

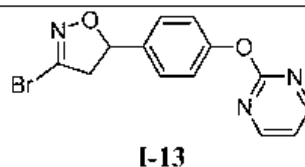
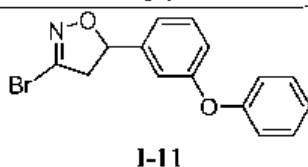
5

Таблица 1m

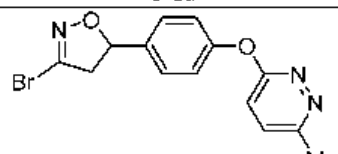
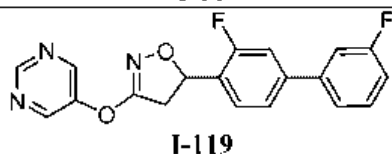
10



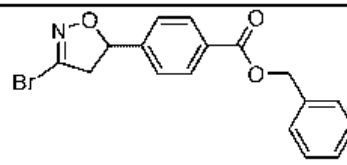
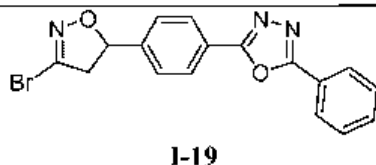
15



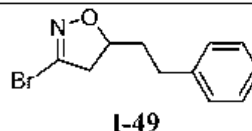
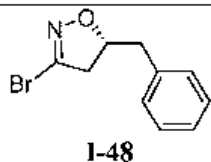
20



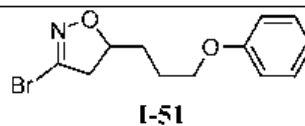
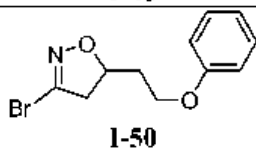
25



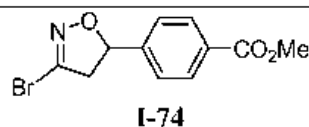
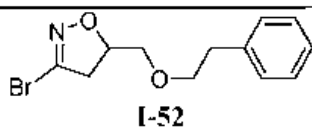
30



35



40

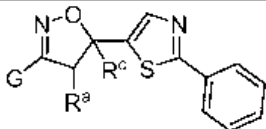
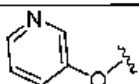
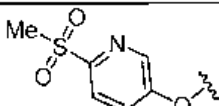
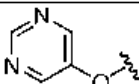
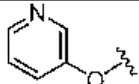
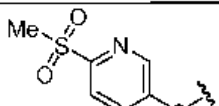


Дополнительные примеры соединений формул (I), (II), (III) и подтипы, относящиеся к этому типу соединений, представлены ниже в Таблицах 2a-2e, а также более подробно раскрыты в Примерах 254-284, представленных в настоящей заявке. Соединения были испытаны как ингибиторы человеческого FAАН с использованием способа, подробно описанного в Примере 351.

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из

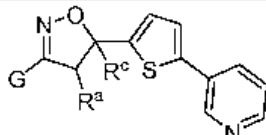
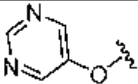
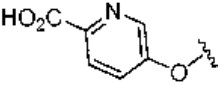
соединений, представленных в Таблице 2а, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 2а

					
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵	R ¹⁶
II-6	-Br	-H	-H	-H	-H
II-21		-H	-H	-H	-H
II-28		-H	-H	-H	-H
II-18	-Br	-H	-CH ₃	-H	-H
II-22		-H	-CH ₃	-H	-H
II-23		-H	-CH ₃	-H	-H
II-29		-H	-CH ₃	-H	-H
II-19 (цис)	-Br	-CH ₃	-H	-H	-H
II-20 (транс)	-Br	-CH ₃	-H	-H	-H
II-17	-Br	-H	-H	-H	-Cl

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 2b, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

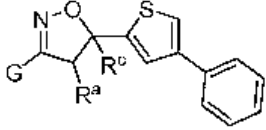
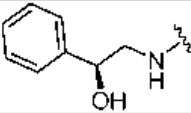
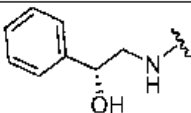
Таблица 2b

			
Соединение	G	R ^a	R ^c
II-25	-Br	-H	-H
II-26		-H	-H
II-27		-H	-H

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 2с, или фармацевтически приемлемую форму

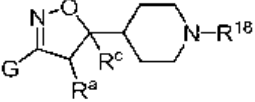
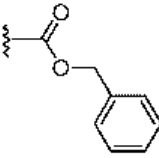
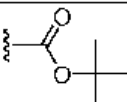
такого соединения:

Таблица 2с

			
Соединение	G	R ^a	R ^c
II-8	-Br	-H	-H
II-31		-H	-H
II-30		-H	-H

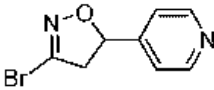
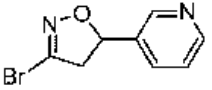
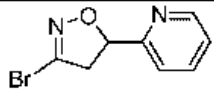
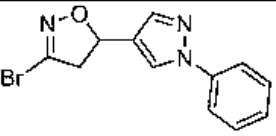
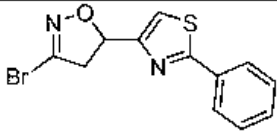
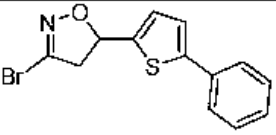
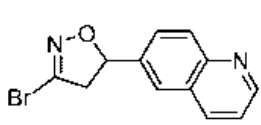
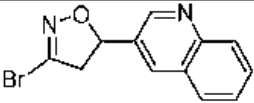
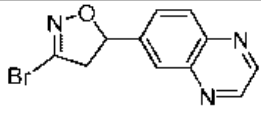
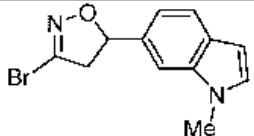
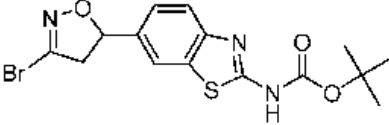
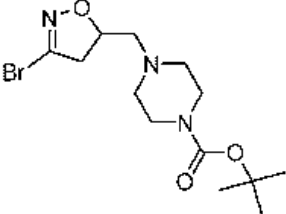
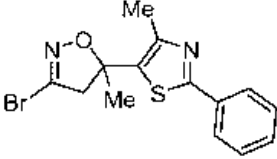
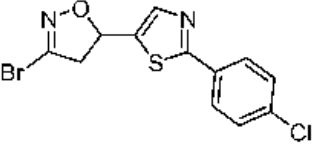
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 2d, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 2d

				
Соединение	G	R ¹⁸	R ^a	R ^c
II-15	-Br		-H	-H
II-16	-Br		-H	-H

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 2е, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

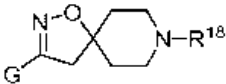
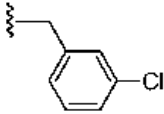
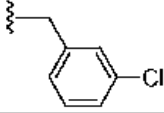
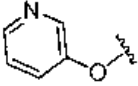
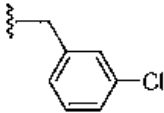
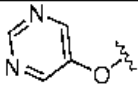
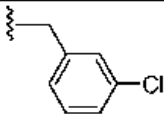
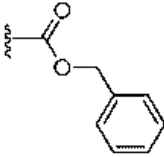
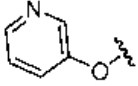
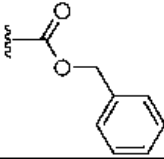
Таблица 2е

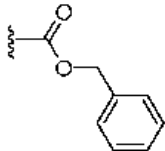
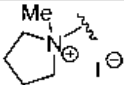
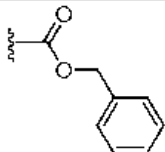
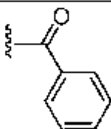
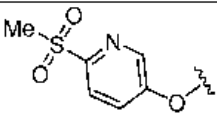
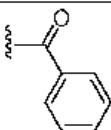
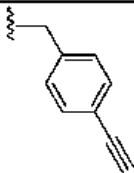
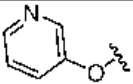
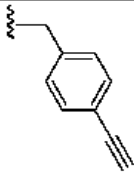
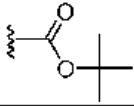
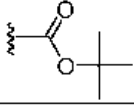
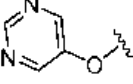
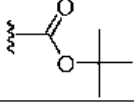
5	 II-1	 II-2
	 II-3	 II-4
10	 II-5	 II-7
15	 II-9	 II-10
20	 II-11	 II-12
25	 II-13	 II-14
30		
35	 II-24	 II-17

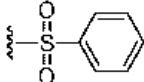
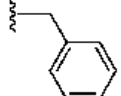
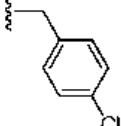
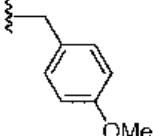
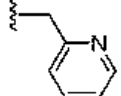
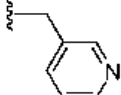
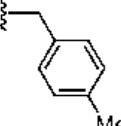
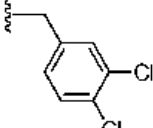
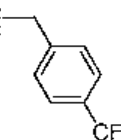
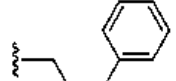
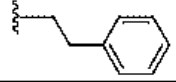
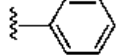
Дополнительные примеры соединений формул (I), (IV) и (V) и подтипы, относящиеся к этому типу соединений, представлены ниже в Таблицах 3a-3d а также более подробно раскрыты в Примерах 285-350, представленных в настоящей заявке. Соединения были испытаны как ингибиторы человеческого ФАН с использованием способа, подробно описанного в Примере 351.

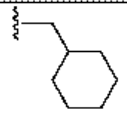
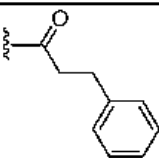
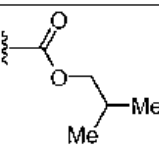
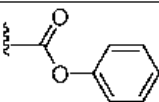
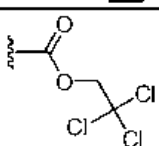
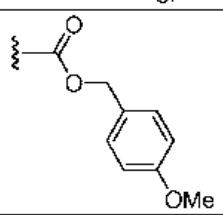
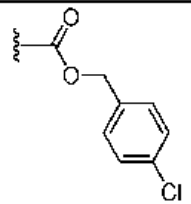
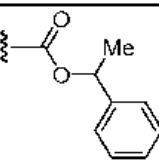
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 3a, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 3a

		
Соединение	G	R¹⁸
III-27	-Br	
III-48	-Cl	
III-51		
III-52		
III-18	-Br	
III-46		

III-59		
III-60		
III-16	-Br	
III-58		
III-49	-Br	
III-50		
III-9	-Br	
III-47	-Cl	
III-53		
III-14	-Br	-H
III-15	-Br	

III-17	-Br	
III-19	-Br	
III-20	-Br	
III-21	-Br	
III-22	-Br	
III-23	-Br	
III-24	-Br	
III-25	-Br	
III-26	-Br	
III-28	-Br	
III-29	-Br	
III-30	-Br	

III-31	-Br	
III-32	-Br	
III-33	-Br	
III-34	-Br	
III-35	-Br	
III-36	-Br	
III-37	-Br	
III-38	-Br	
III-39	-Br	
III-40	-Br	
III-41	-Br	

III-54		
III-55		
III-56		
III-57		

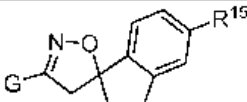
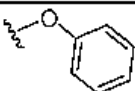
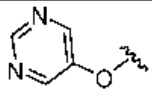
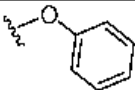
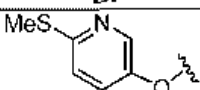
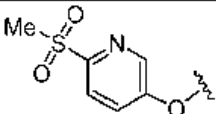
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 3b, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

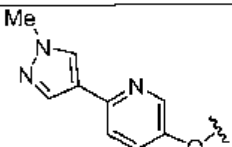
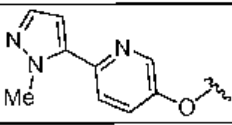
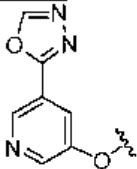
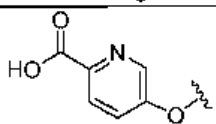
Таблица 3b

 (цис конденсация циклов)		
Соединение	G	R ¹⁸
III-43	-Br	
III-44	-Br	
III-45	-Br	

В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 3с, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

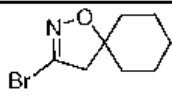
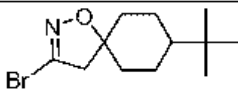
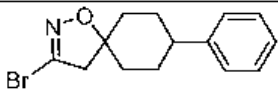
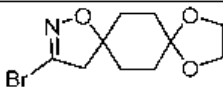
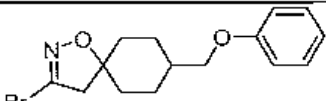
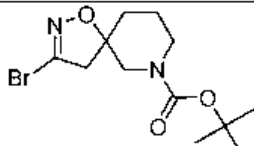
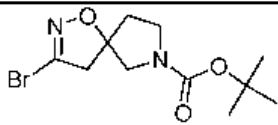
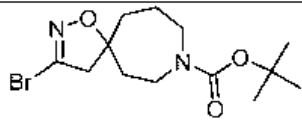
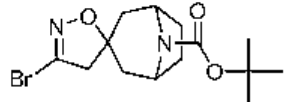
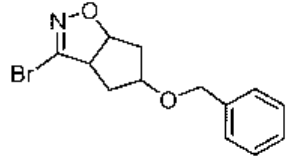
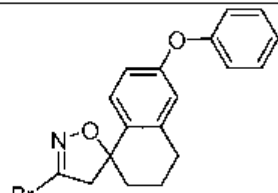
Таблица 3с

		
Соединение	G	R¹⁵
III-63	-Br	
III-64		
III-66	-Br	-OCF₃
III-67		-OCF₃
III-68		-OCF₃

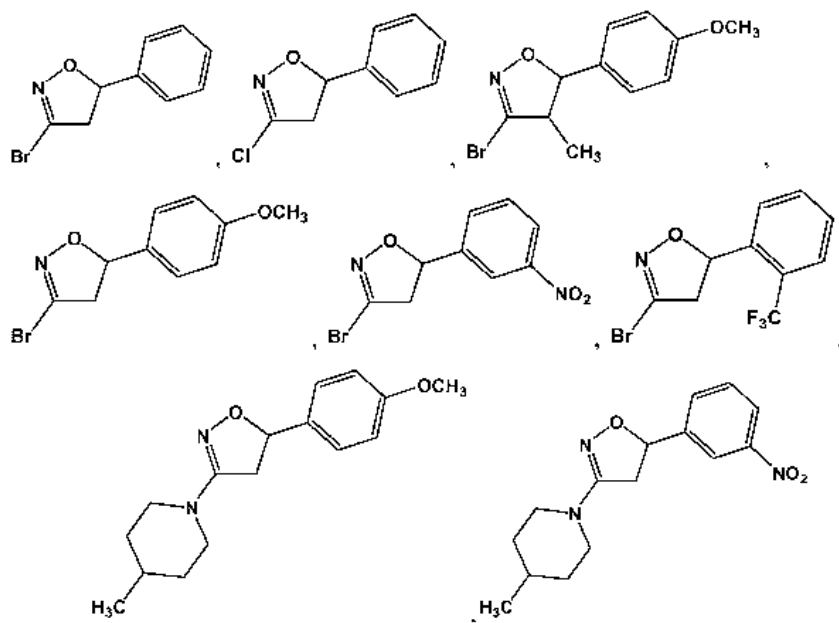
III-70		-OCF₃
III-71		-OCF₃
III-73		-OCF₃
III-74		-OCF₃

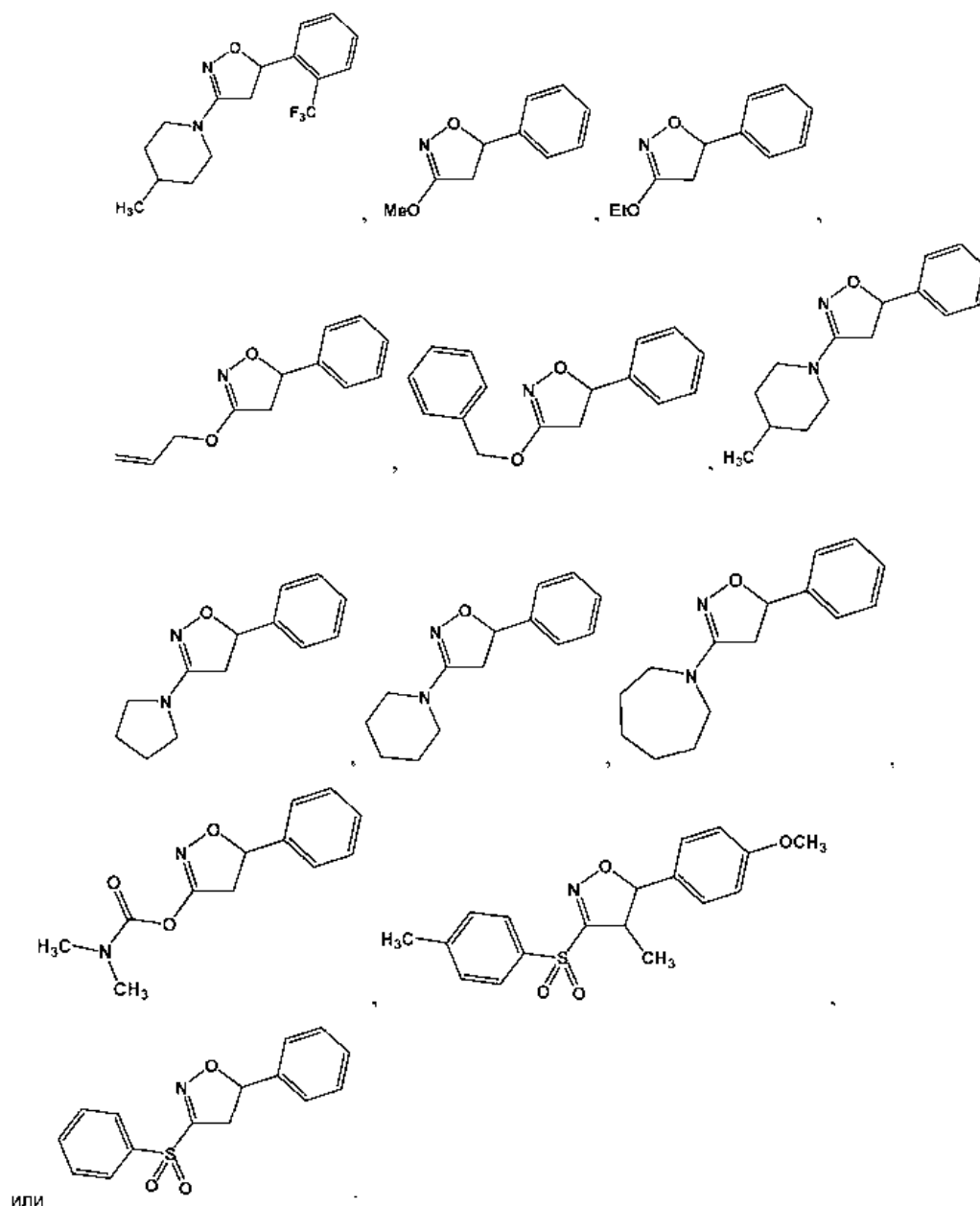
В некоторых вариантах воплощения соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 3d, или фармацевтически приемлемую форму такого соединения:

Таблица 3d

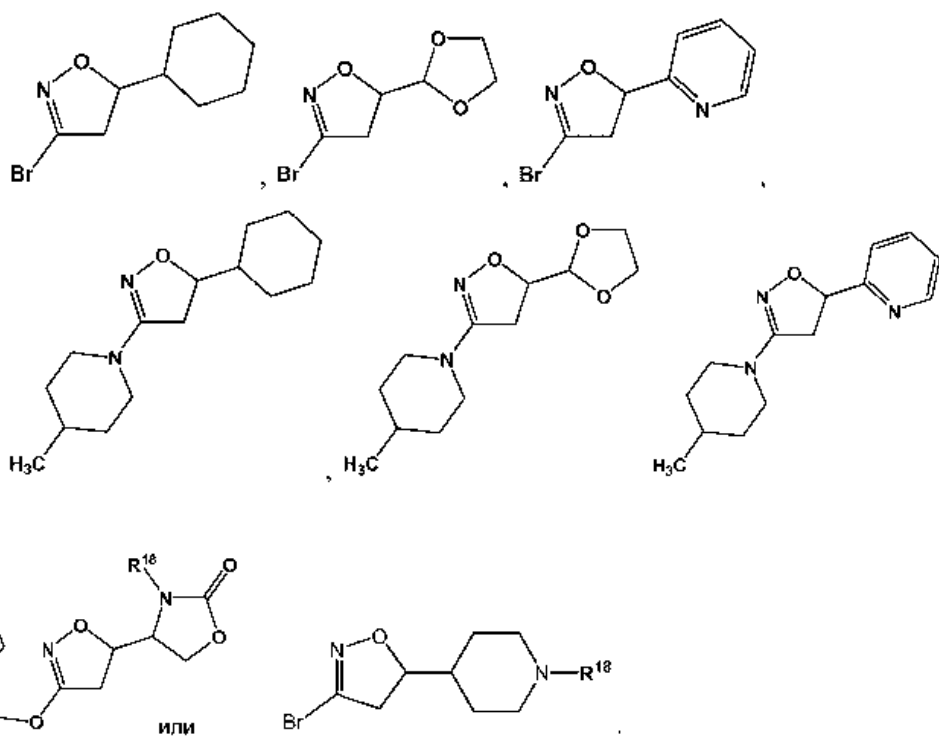
5	 III-1	 III-2
	 III-3	 III-4
10	 III-8	 III-10
15	 III-11	 III-12
20	 III-13	 III-42 (цис конденсация циклов)
25	 III-62	
30		

Однако в некоторых вариантах воплощения формулы (I) и (II) или подтипов,
относящихся к этому типу соединений, любое из следующих соединений конкретным
образом исключается:

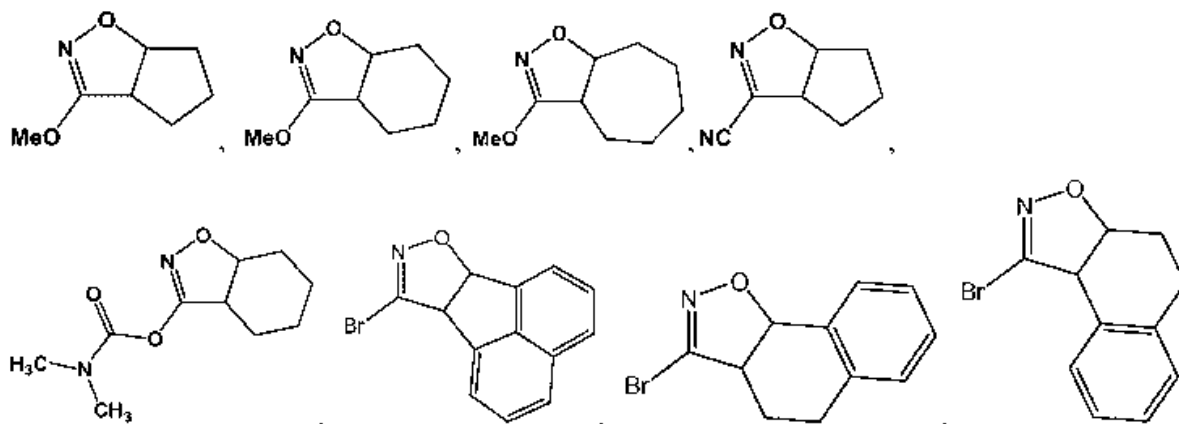


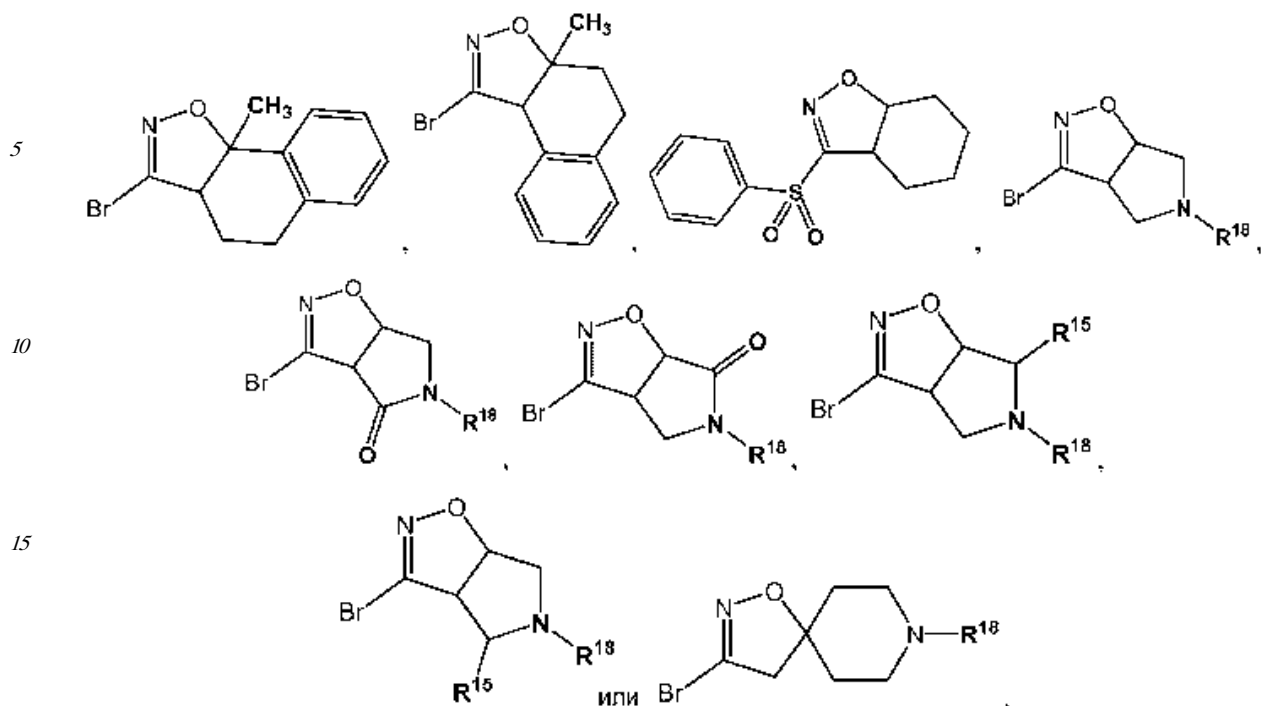


В некоторых вариантах воплощения формулы (I) (II) и (III) или подтипов, относящихся к этому типу соединений, где R^{18} имеет значение, определенное в настоящей заявке, конкретным образом исключается:



В некоторых вариантах воплощения формулы (I), (IV) и (V) или подтипов, относящихся к этому типу соединений, любое из следующих соединений, где R^{18} имеет значение, определенное в настоящей заявке, и R^{15} представляет собой $-OCH_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, конкретным образом исключается:





II. Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах воплощения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают любой и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, диспергирующие или суспендирующие вещества, поверхностно-активные вещества, агенты изотоничности, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, лубриканты и подобные, которые являются подходящими для конкретной желаемой дозированной формы. Общие принципы формулирования и/или получения фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно получить любым способом, известным в области фармакологии. Как правило, такие способы получения включают стадии приведения активного ингредиента в ассоциацию с носителем и/или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами и затем, если это необходимо и/или желательно, формования и/или упаковки продукта в желаемую одно- или многодозовую единицу.

Фармацевтические композиции можно получить, в упакованном виде и/или продаваемые без упаковки, в виде отдельной единичной дозы и/или в виде множества отдельных единичных доз. Используемый в настоящей заявке термин "единичная доза" означает дискретное количество фармацевтической композиции, включающей предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозе активного ингредиента, которую нужно ввести субъекту, и/или удобной части такой дозы, такой как, например, 1/2 или 1/3 такой дозы.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и/или каких-либо дополнительных ингредиентов в фармацевтической

композиции по настоящему изобретению варьируют в зависимости от идентичности, размера и/или состояния субъекта, которого лечат, и также зависят от пути введения композиции. В качестве примера, композиция может включать от 0,1% до 100% (масс/масс) активного ингредиента.

- 5 Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые для получения представленных фармацевтических композиций, включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие вещества, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, дезинтегранты, связующие, консерванты, буферные вещества, лубриканты и/или масла. Эксципиенты, такие как масло какао и воски для
10 суппозиторий, красители, агенты покрытия, подсластители, отдушки и ароматизаторы также могут присутствовать в композиции.

- Примеры разбавителей включают карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальций фосфат, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит,
15 сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, порошковый сахар и т.п., и их сочетания.

- Примеры гранулирующих и/или диспергирующих веществ включают картофельный крахмал, кукурузный крахмал, тапиоковый крахмал, натрийкрахмалгликолят, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых, агар, бентонит, целлюлозу
20 и продукты переработки древесины, природную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, сшитый поли(винил-пирролидон) (кросповидон), натрий карбоксиметилкрахмал (натрий крахмалгликолят), карбоксиметилцеллюлозу, сшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (кроскармелозу), метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал
25 (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, алюмосиликат магния (Veegum), лаурилсульфат натрия, четвертичные аммониевые соединения и т.п., и их сочетания.

- Примеры поверхностно-активных веществ и/или эмульгаторов включают природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат
30 натрия, трагакант, хондрус, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [алюмосиликат] и Veegum [алюмосиликат магния]), производные длинноцепочечных аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетинмоностеарат, этиленгликоль дистеарат,
35 глицерилмоностеарат и пропиленгликоль моностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловая кислота, полимер акриловой кислоты и карбоксиполивиниловый полимер), карраген, производные целлюлозы (например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, порошкообразная целлюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза,
40 метилцеллюлоза), сложные эфиры жирных кислот сорбитана (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Span 80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например,
45 полиоксиэтиленмоностеарат [Myrj 45], полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметилстеарат и Solutol), сложные эфиры жирных кислот сахарозы, сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля (например, Cremophor), полиоксиэтиленовые простые эфиры,

(например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [Brij 30]), поли(винил-пирролидон), диэтиленгликоль монолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic F68, Poloxamer 188, цетримонийбромид, цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид, докузат натрия и т.п., и/или их сочетания.

Примеры связующих включают крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту), желатин, сахара (например, сахароза, глюкоза, декстроза, декстрин, меласса, лактоза, лактит, маннит и т.п.), природные и синтетические смолы (например, аравийская камедь, альгинат натрия, экстракт каррагена, рапварг камедь, камедь гхатти, растительный клей из шелухи isapol, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, ацетат целлюлозы, поли(винилпирролидон), алюмосиликат магния (Veegum) и арабогалактан лиственницы), альгинаты, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль, неорганические кальциевые соли, кремневую кислоту, полиметакрилаты, воски, воду, спирт и т.п., и/или их сочетания.

Примеры консервантов включают антиоксиданты, хелатообразующие вещества, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты.

Примеры антиоксидантов включают альфа токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутил-гидроксианизол, бутил-гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия.

Примеры хелатообразующих веществ включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и ее соли и гидраты (например, эдетат натрия, динарий эдетат, тринатрий эдетат, кальций динарий эдетат, дикальций эдетат, дикалий эдетат и подобные), лимонную кислоту и ее соли и гидраты (например, моногидрат лимонной кислоты), фумаровую кислоту и ее соли и гидраты, яблочную кислоту и ее соли и гидраты, фосфорную кислоту и ее соли и гидраты, и винную кислоту и ее соли и гидраты. Примеры противомикробных консервантов включают бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридинийхлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тимеросал.

Примеры противогрибковых консервантов включают бутил парабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, калия сорбат, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту.

Примеры спиртовых консервантов включают этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт.

Примеры кислотных консервантов включают витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту.

Другие консерванты включают токоферол, токоферол ацетат, детероксим мезилат, цетримид, бутил-гидроксианизол (BHA), бутил-гидрокситолуол (BHT), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилэфирсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, неолон, Kathon и Euxyl. В некоторых вариантах воплощения консервант представляет собой антиоксидант. В других вариантах

воплощения консервант представляет собой хелатообразующий агент.

Примеры буферных веществ включают цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, D-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановую кислоту, левулинат кальция, пентановую кислоту, гидроортофосфат кальция, фосфорную кислоту, трикальций фосфат, гидроксифосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, калиевые смеси, гидроортофосфат калия, дигидроортокалия фосфат, калийфосфатные смеси, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, гидроортофосфат натрия, мононатрийфосфат, натрийфосфатные смеси, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и т.п., и их сочетания.

Примеры лубрикантов включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, глицерилбегенат, гидрированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия и т.п., и их сочетания.

Примеры масел включают миндальное масло, абрикосовое косточковое масло, масло авокадо, бабассу, бергамота, семян черной смородины, огуречника аптечного, можжевельное масло, масло канолы, тмина, карнаубы, касторовое, коричное, масло какао, кокосового ореха, печени трески, кофейное, кукурузное, семян хлопчатника, эму, эвкалиптовое, энотеры, рыбий жир, масло из льняных семян, гераниоловое, тыквенное, из виноградных косточек, лесного ореха, иссопа аптечного, изопропилмиристат, масло жожоба, кукуи, лавандиновое, лавандовое, лимонное, масло кубебы, австралийского ореха, мальвы, семян манго, семян пенника лугового, норковый жир, масло мускатного ореха, оливковое, апельсиновое, рыбий жир оранжевого трахихта, пальмовое, косточковое пальмовое, косточковое персиковое, арахисовое, маковое, из тыквенных семечек, рапсовое, из рисовых отрубей, розмариновое, саффлоровое, сандаловое, sasquana, чабера, облепиховое, кунжутное, масло из семян ши(масляного дерева), силиконовое соевое, подсолнечное, чайное, артишоковое, тсубаки, ветиверовое, грецкого ореха и из пшеничных зародышей. Примеры масел включают, но не ограничиваются этим, бутилстеарат, триглицерид каприловой кислоты, триглицерид каприновой кислоты, циклометикон, диэтилсебагинат, диметикон 360, изопропилмиристат, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их сочетания.

Жидкие дозированные формы для перорального и парентерального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным ингредиентам, жидкие дозированные формы могут включать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солубилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, масло семян хлопчатника, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из проростков растений, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана, и смеси этих веществ. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут включать адьюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители,

отдушки и ароматизаторы. В некоторых вариантах воплощения для парентерального введения, конъюгаты по настоящему изобретению смешивают с солюбилизующими веществами, такими как Cremophor, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и их сочетания.

5 Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций можно сформулировать в соответствии со способами, известными из уровня техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в
10 нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или среды для суспендирования. Для этих целей можно использовать
15 любое светлое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используют для получения препаратов для инъекций.

Композиции для инъекций можно стерилизовать, например, путем фильтрования через бактериальный фильтр или путем включения стерилизирующих веществ в форме
20 стерильных твердых композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед использованием.

Для пролонгирования действия лекарственного средства, часто желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или
25 аморфного вещества с плохой водорастворимостью. Скорость абсорбции лекарственного средства затем зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию парентерально вводимого лекарственного средства получают путем растворения или суспендирования лекарственного средства
30 в масляном носителе.

Композиции для ректального или вагинального введения типично представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания конъюгатов по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими эксципиентами или
носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при
35 температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активный ингредиент.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активный
40 ингредиент смешан с, по меньшей мере, одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или создающими объем добавками, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремневая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и
45 аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрантами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные

аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоноостеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и смеси этих веществ. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма могут включать буферные вещества.

Твердые композиции подобного типа можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и подобных. Твердые дозированные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического формулирования. Они, необязательно, могут включать вещества, делающие композицию непрозрачной, и могут иметь такую композицию, чтобы высвобождение активного ингредиента(ингредиентов) происходило, только или преимущественно, в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для покрытий и оболочек, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и подобных.

Активные ингредиенты могут быть в микро-инкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, указанными выше. Твердые формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического формулирования. В таких твердых формах активный ингредиент может быть смешан с, по меньшей мере, одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие формы могут включать, как это обычно имеет место, дополнительные вещества, помимо инертных разбавителей, например, лубриканты для таблетирования и другие вспомогательные добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы могут включать буферные вещества. Они, необязательно, могут включать вещества, делающие композицию непрозрачной, и могут иметь такую композицию, чтобы высвобождение активного ингредиента(ингредиентов) происходило, только или преимущественно, в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для покрытий и оболочек, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного и/или чрескожного введения соединения по настоящему изобретению могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, препараты для ингаляций и/или пластыри. Как правило, активный ингредиент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и/или любыми необходимыми консервантами и/или буферами, которые потребуются. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает использование чрескожных пластырей, которые часто имеют дополнительное преимущество, обеспечивая контролируемую доставку активного ингредиента в организм. Такие формы можно получить, например, путем растворения и/или диспергирования активного ингредиента в подходящей среде. Альтернативно или дополнительно, скорость можно

контролировать либо путем обеспечения контролирующей скоростью мембраны и/или путем диспергирования активного ингредиента в полимерной матрице и/или геле.

Подходящие устройства для использования в доставке внутрикожных фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, включают устройства с короткими иглами, такие как описанные в патентах США №№ 4886499; 5190521; 5328483; 5527288; 4270537; 5015235; 5141496 и 5417662. Внутрикожные композиции можно вводить при помощи устройств, которые ограничивают эффективную длину проникновения иглы в кожу, такие как описанные в РСТ публикации WO 99/34850 и их функциональные эквиваленты. Струйные устройства для инъекций, которые доставляют жидкие вакцины в кожу через безигольное устройство для инъекций и/или через иглу, которая прокалывает верхний слой кожи и образует струю, которая достигает слоя дермы, являются подходящими. Струйные устройства для инъекций описаны, например, в патентах США №№ 5480381; 5599302; 5334144; 5993412; 5649912; 5569189; 5704911; 5383851; 5893397; 5466220; 5339163; 5312335; 5503627; 5064413; 5520639; 4596556; 4790824; 4941880; 4940460; и РСТ публикации WO 97/37705 и WO 97/13537. Баллистические устройства доставки порошка/частиц, в которых используют сжатый газ для ускорения проникновения вакцины в порошкообразной форме через наружные слои кожи в дерму, являются подходящими. Альтернативно или дополнительно, традиционные шприцы можно использовать в классическом методу Манту для внутрикожного введения.

Композиции, подходящие для местного введения, включают, но не ограничиваются этим, жидкие и/или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии масло-в-воде и/или вода-в-масле, такие как кремы, мази и/или пасты, и/или растворы и/или суспензии. Композиции для местного введения, например, могут быть включать около 1% до около 10% (масс/масс) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может быть настолько высокой, насколько позволяют пределы растворимости активного ингредиента в растворителе. Композиции для местного введения, кроме того, могут включать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящей заявке.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена, упакована и/или поставляться для продажи в форме, подходящей для легочного введения через рот. Такая композиция может включать сухие частицы, которые включают активный ингредиент и которые имеют диаметр в пределах от около 0,5 до около 7 нанометров или от около 1 до около 6 нанометров. Такие композиции удобны в форме сухих порошков для введения с использованием устройств, включающих резервуар с сухим порошком, в который может быть направлен поток пропеллента для диспергирования порошка, и/или с использованием самораспыляющего контейнера с растворителем/порошком для диспергирования, такого как устройство, включающее активный ингредиент, растворенный и/или суспендированный в низкокипящем пропелленте в герметично закрытом контейнере. Такие порошки включают частицы, где, по меньшей мере, 98% масс. частиц имеют диаметр больше чем 0,5 нанометров и, по меньшей мере, 95% количества частиц имеют диаметр меньше чем 7 нанометров. Альтернативно, по меньшей мере 95% масс. частиц имеют диаметр больше чем 1 нанометр, и по меньшей мере 90% количества частиц имеют диаметр меньше чем 6 нанометров. Композиции сухого порошка могут включать твердый разбавитель в виде тонкодисперсного порошка, такой как сахар, и их удобным образом обеспечивают в единичной дозированной форме.

Низкокипящие пропелленты обычно включают жидкие пропелленты, имеющие температуру кипения ниже 65°F (18,3°C) при атмосферном давлении. Обычно пропеллент

может составлять от 50 до 99,9% (масс/масс) композиции, и активный ингредиент может составлять от 0,1 до 20% (масс/масс) композиции. Пропеллент, кроме того, может включать дополнительные ингредиенты, такие как жидкое неионное и/или твердое анионное поверхностно-активное вещество и/или твердый разбавитель (которые могут
5 иметь размер частиц такого же порядка, как частицы, включающие активный ингредиент).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, сформулированные для легочной доставки, могут обеспечивать активный ингредиент в форме капель раствора и/или суспензии. Такие композиции могут быть получены, упакованы и/или
10 поставляться для продажи в качестве водных и/или разбавленных спиртовых растворов и/или суспензий, необязательно стерильных, включающих активный ингредиент, и их удобно вводить с использованием любого разбрызгивающего и/или распыляющего устройства. Такие композиции, кроме того, могут включать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь этим, отдушку, такую
15 как сахарин натрия, летучее масло, буферный агент, поверхностно-активное вещество и/или консервант, такой как метилгидроксibenzoат. Капли, обеспечиваемые таким путем введения, могут иметь средний диаметр в пределах от около 0,1 до около 200 нанометров.

Композиции, описанные в настоящей заявке как полезные для легочной доставки, являются полезными для интраназальной доставки фармацевтической композиции по
20 настоящему изобретению. Другая композиция, подходящая для интраназального введения, представляет собой крупнозернистый порошок, включающий активный ингредиент и имеющий средний размер частиц от около 0,2 до 500 мкм. Таковую композицию вводят путем быстрой ингаляции через носовой проход из контейнера,
25 содержащего порошок, удерживаемого в непосредственной близости от ноздрей.

Композиции, подходящие для назального введения, например, могут включать от около всего 0,1% (масс/масс) и вплоть до 100% (масс/масс) активного ингредиента, и могут включать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в
настоящей заявке. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может
30 быть получена, упакована и/или поставляться для продажи в форме, подходящей для буккального введения. Такие композиции, например, могут быть в форме таблеток и/или лепешек, полученных с использованием традиционных способов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (масс/масс) активного ингредиента, остальное количество составляет перорально растворимая и/или разлагаемая композиция и, необязательно,
35 один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящей заявке. Альтернативно, композиции, подходящие для буккального введения, могут включать порошок и/или наносимый в виде аэрозоля и/или распыляемый раствор и/или суспензию, включающие активный ингредиент. Такие порошкообразные, наносимые в виде аэрозоля и/или распыляемые композиции, при их диспергировании, могут иметь средний размер
40 частиц и/или капель в пределах от около 0,1 до около 200 нанометров и, кроме того, могут включать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящей заявке.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена, упакована и/или поставляться для продажи в форме, подходящей для глазного введения.
45 Такие композиции, например, могут быть в форме глазных капель, включающих, например, 0,1/1,0% (масс/масс) раствор и/или суспензию активного ингредиента в водном или масляном жидком носителе. Такие капли, кроме того, могут включать буферные вещества, соли и/или один или несколько других дополнительных

ингредиентов, описанных в настоящей заявке. Другие вводимые глазным путем композиции, которые являются полезными, включают композиции, содержащие активный ингредиент в микрокристаллической форме и/или в виде липосомного препарата. Ушные капли и/или глазные капли предусматриваются как охватываемые
5 объемом настоящего изобретения.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящей заявке, преимущественно направлены на фармацевтических композиций, которые являются подходящими для введения человеку, специалистам должно быть понятно, что такие композиции, как правило, являются подходящими для введения животным любого
10 вида. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, чтобы сделать такие композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и ветеринар-фармаколог со средней квалификацией может разработать и/или осуществить такую модификацию при помощи обычного экспериментирования. Общие соображения, касающиеся формулирования и/или получения фармацевтических
15 композиций, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Также охватываются настоящим изобретением фармацевтические упаковки и/или наборы. Обеспечиваемые изобретением фармацевтические упаковки и/или наборы могут включать обеспечиваемую изобретением композицию и контейнер (например,
20 флакон, ампулу, бутылку, шприц, и/или дозирующую упаковку или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах воплощения обеспечиваемые наборы, необязательно, могут дополнительно включать второй контейнер, включающий подходящий водный носитель для разбавления или суспендирования обеспечиваемой композиции для ее подготовки для введения субъекту. В некоторых вариантах
25 воплощения содержимое обеспечиваемых контейнера с композицией и контейнера с растворителем объединяют с получением, по меньшей мере, одной единичной дозированной формы.

В некоторых вариантах воплощения обеспечиваемая композиция по настоящему изобретению может быть полезной вместе с устройствами для контролируемого самим
30 субъектом введения опиоидной анальгезии (РСА), когда субъект может вводить, например, опиоидную анальгезию как это необходимо, чтобы справиться с болью.

Необязательно, отдельный контейнер может включать одно или несколько отделений для содержания в них обеспечиваемой композиции и/или подходящего водного носителя для суспендирования или разбавления. В некоторых вариантах воплощения отдельный
35 контейнер может быть подходящим для модификации таким образом, чтобы контейнер мог претерпевать физическую модификацию, позволяющую комбинировать отделения и/или компоненты отдельных отделений. Например, пакет из фольги или пластика может включать два или более отделений, разделенных перфорированной
40 перегородкой, которая может быть разрушена, чтобы можно было комбинировать содержимое двух отдельных отделений сразу после сигнала разрушить перегородку. Фармацевтическая упаковка или набор, таким образом, могут включать такие контейнеры с несколькими отделениями, включающими обеспечиваемую композицию и подходящий растворитель и/или подходящий водный носитель для суспендирования.

Необязательно, в таких наборах по настоящему изобретению дополнительно
45 обеспечиваются инструкции по использованию. Такие инструкции обычно включают, например, инструкции по дозированию и введению. В других вариантах воплощения, инструкции могут также включать дополнительные подробности, относящиеся к специальным инструкциям для конкретных контейнеров и/или системам для введения.

И кроме этого, инструкции могут включать специальные инструкции для использования вместе с и/или в сочетании с дополнительной терапией. В одном неограничивающем примере, композиции по настоящему изобретению можно использовать вместе с введением опиоидной анальгезии, которое, необязательно, может включать

5 использование устройства для контролируемого самим субъектом введения опиоидной анальгезии (РСА). Таким образом, инструкции для использования обеспечиваемых композиций могут включать инструкции для использования вместе с РСА устройствами для введения.

III. Способы применения и лечение

10 Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ФААН-опосредованного состояния, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой формы.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы ингибирования ФААН у субъекта,

15 включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой формы.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ ингибирования активации ФААН пути *in vitro* или *ex vivo*, включающий контактирование ФААН белка с соединением формулы (I) в количестве, достаточном для снижения активации ФААН пути.

20 Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения ФААН-опосредованного состояния у субъекта.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства. В некоторых вариантах воплощения лекарственное средство является полезным для лечения ФААН-опосредованного

25 состояния.

"Субъект", введение которому предусматривается, включает, но не ограничивается этим, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого, средних лет или более старшего возраста)) и/или других

30 приматов (например, обезьян *супомолгус*, обезьян резус); млекопитающих, включая представляющих коммерческий интерес млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая представляющих коммерческий интерес птиц, таких как цыплята, утки, гуси и/или индюки.

35 Как это используется в настоящей заявке и если не указано иное, термины "лечить" "лечащий" и "лечение" означают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое снижает тяжесть такого заболевания, расстройства или состояния или задерживает или замедляет прогрессирование такого заболевания, расстройства или состояния.

40 Как это используется в настоящей заявке, если не указано иное, термины "предупреждать", "профилактический" и "профилактика" означают действие, которое происходит до того как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое ингибирует или снижает тяжесть такого заболевания, расстройства или состояния.

45 Как это используется в настоящей заявке и если не указано иное, термины "наблюдать и лечить далее" и "дальнейшее наблюдение и лечение" охватывают предупреждение рецидива указанного заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который уже страдал от этого заболевания, расстройства или состояния, и/или продление периода

времени, в течение которого субъект, который страдал от этого заболевания, расстройства или состояния, находится в ремиссии. Термины охватывают модуляцию порога, развития и/или продолжительности заболевания, расстройства или состояния или изменение того, как субъект отвечает на это заболевание, расстройство или

5 состояние.

Как этот термин используется в настоящей заявке и если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы в лечении или дальнейшем ведении заболевания, расстройства или состояния или для отсрочки или сведения к

10 минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими терапиями, которое обеспечивает терапевтическую пользу в лечении или дальнейшем ведении такого заболевания, расстройства или состояния. Термин "терапевтически эффективное

15 количество" может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, снижает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Как этот термин используется в настоящей заявке и если не указано иное, "профилактически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния или одного

20 или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другим средством, которое обеспечивает профилактическую пользу в профилактике

25 заболевания, расстройства или состояния. Термин "профилактически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Как этот термин используется в настоящей заявке "ингибирование", "ингибирующий", "ингибировать" и "ингибитор" и подобные, относятся к способности соединения снижать,

30 замедлять останавливать или предотвращать активность определенного биологического процесса (например, FAАН активность) в клетке, по сравнению с носителем.

Термин "FAАН-опосредованное состояние", используемый в настоящей заявке, относится к заболеванию, расстройству или состоянию, которое можно лечить путем ингибирования FAАН активности. "Заболевание", "расстройство" или "состояние"

35 представляет собой термины, которые используются взаимозаменяемо в настоящей заявке. FAАН-опосредованные состояния включают, но не ограничиваются этим, причиняющие боль состояния, воспалительные состояния, иммунные расстройства, расстройства центральной нервной системы, метаболические расстройства, сердечные расстройства и глаукому.

В некоторых вариантах воплощения FAАН-опосредованное состояние представляет собой причиняющее боль состояние. Как это используется в настоящей заявке, "причиняющее боль состояние" включает, но не ограничивается этим, невропатическую боль (например, периферическую невропатическую боль), центральную боль,

40 диафференционную боль, хроническую боль (например, хроническую ноцицептивную боль и другие формы хронической боли, так как послеоперационная боль, например, боль, возникающая в результате пластической хирургии бедренного, коленного сустава или т.п.), предоперационную боль, раздражение ноцицептивных рецепторов (ноцицептивная боль), острую боль (например, фантомную и транзиторную острую

боль), не-воспалительную боль, воспалительную боль, боль, связанную с раком, раневую боль, ожоговую боль, послеоперационную боль, боль, связанную с медицинскими процедурами, боль, возникающую в результате зуда, болезненный синдром мочевого пузыря, боль, связанную с предменструальным дисфорическим расстройством и/или предменструальным синдромом, боль, связанную с синдромом хронической усталости, боль, связанную с преждевременными родами, боль, связанную с симптомами абстиненции от лекарственной зависимости, боль в суставах, артритическую боль (например, боль, связанную с кристаллическим артритом, остеоартритом, псориатическим артритом, подагрическим артритом, реактивным артритом, ревматоидным артритом или артритом Рейтера), пояснично-крестцовую боль, мышечно-скелетную боль, головную боль, мигрень, мышечную боль, поясничную боль, шейную боль, зубную боль, дентальную/челюстно-лицевую боль, висцеральную боль и подобные.

Одно или несколько причиняющих боль состояний, предусматриваемых в настоящей заявке, могут включать смеси различных типов боли, указанных выше и в настоящем разделе заявки (например, ноцицептивную боль, воспалительную боль, невропатическую боль и т.п.). В некоторых вариантах воплощения определенный тип боли может доминировать. В других вариантах воплощения причиняющее боль состояние включает два или более типа боли, без какого-либо доминирующего. Опытный клиницист сможет определить дозу для получения терапевтически эффективного количества для конкретного субъекта на основании болезненного состояния.

В некоторых вариантах воплощения причиняющее боль состояние представляет собой невропатическую боль. Термин "невропатическая боль" относится к боли в результате повреждения нерва. Невропатическая боль отличается от ноцицептивной боли, которая представляет собой боль, вызванную острым поражением ткани с вовлечением малых кожных нервов или малых нервов в мышечной или соединительной ткани. Невропатическая боль типично является длительной или хронической и часто развивается в течение нескольких дней или месяцев после начального острого поражения ткани. Невропатическая боль может включать персистентную, спонтанную боль, а также аллодинию, которая представляет собой болезненный ответ на раздражитель, который обычно не является болезненным. Невропатическая боль также может характеризоваться гипералгезией, при которой имеет место усиленный ответ на болезненный стимул, который обычно является тривиальным, таким как булавочный укол. Состояния невропатической боли могут развиваться после повреждения нерва, и возникшая боль может продолжаться в течение нескольких месяцев или лет, даже после излечения начального повреждения. Повреждение нерва может возникать в периферических нервах, задних корешках, спинном мозге или в некоторых областях головного мозга. Состояния невропатической боли включают, но не ограничиваются этим, диабетическую невропатию (например, периферическую диабетическую невропатию); ишиас; неспецифическую поясничную боль; боль при рассеянном склерозе; синдром канала запястья, фибромиалгию; ВИЧ-связанную невропатию; невралгию (например, пост-герпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва); боль, вызванную физической травмой (например, ампутацией; хирургической операцией, инвазивными медицинскими процедурами, токсинами, ожогами, инфекциями), боль, вызванную раком или химиотерапией (например, индуцированную химиотерапией боль, такую как индуцированная химиотерапией периферическая невропатия), и боль, вызванную воспалительным состоянием (например, хроническим воспалительным состоянием). Невропатическая боль может возникать в результате расстройства периферических нервов, такого как неврома; сжатия нерва; сдавливания нерва,

растяжения нерва или неполного нервного пересечения; мононевропатию или полиневропатию. Невропатическая боль может также возникать в результате расстройства, такого как сжатие заднекорешкового ганглия; воспаление спинного мозга; ушиба, опухоли или гемисекции спинного мозга; опухоли ствола головного мозга, таламуса или коры головного мозга; или травма ствола головного мозга, таламуса или коры головного мозга.

Симптомы невропатической боли являются гетерогенными, и их часто называют спонтанной стреляющей и острой болью, или представляют собой продолжительную жгучую боль. Кроме того, существует боль, ассоциируемая с обычно неболевыми ощущениями, например, покалывания по типу "булавочных и иголочных уколов" (парэстезии и дизестезии), повышенная чувствительность к прикосновениям (гиперэстезия), болевые ощущения после безопасной стимуляции (динамическая, статическая или термическая аллодиния), повышенная чувствительность к вредным раздражителям (термическая, низкотемпературная, механическая гипералгезия), продолжительное болевое ощущение после удаления раздражителя (гиперпатия) или отсутствие или дефицит селективных сенсорных путей (гипоалгезия).

В некоторых вариантах воплощения причиняющее боль состояние представляет собой невоспалительную боль. Типы невоспалительной боли включают, без ограничения, периферическую невропатическую боль (например, боль, вызванную поражением или дисфункцией периферической нервной системы), центральная боль (например, боль, вызванная поражением или дисфункцией центральной нервной системы), дифференциальная боль (например, боль, вызванная потерей сенсорного входа в центральную нервную систему), хроническая ноцицептивная боль (например, некоторые типы раковой боли), вредный раздражитель ноцицептивных рецепторов (например, боль, ощущаемая в ответ на поражение ткани или грозящее поражение ткани), фантомная боль (например, боль, ощущаемая в части тела, которой уже нет, например, в конечности, которая ампутирована), боль, ощущаемая психиатрическими субъектами (например, боль, когда нет никакой физической причины) и блуждающая боль (например, боль с постоянно изменяемой локализацией в организме).

В некоторых вариантах воплощения причиняющее боль состояние представляет собой воспалительную боль. В некоторых вариантах воплощения причиняющее боль состояние (например, воспалительная боль) связано с воспалительным состоянием и/или иммунным расстройством.

В некоторых вариантах воплощения FAAN-опосредованное состояние представляет собой воспалительное состояние. Термин "воспалительное состояние" относится к таким заболеваниям, расстройствам или состояниям, которые характеризуются признаками боли (боль в результате образования вредных веществ и стимуляции нервов), жара (жар в результате вазодилатации), покраснения кожи (покраснение в результате вазодилатации и притока крови), набухания (опухоль в результате избыточного притока или ограниченного оттока жидкости), и/или потери функции (потеря функции, которая может быть частичной или полной, временной или перманентной). Воспаление принимает разные формы и включает, но не ограничивается этим, острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, эксудативное, фибринозное, фиброзирующее, фокальное, грануломатозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитеративное, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранное, гнойное, склерозирующее, серопластическое, серозное, простое, специфическое, субострое, гноеродное, токсичное, травматическое и/или язвенное воспаление.

Примеры воспалительных состояний включают, но не ограничиваются этим, воспаление, связанное с акне, анемию (например, апластическую анемию, гемолитическую аутоиммунную анемию), астму, артериит (например, полиартериит, височный артериит, узелковый периартериит, артериит Такаясу), артрит (например, кристаллический артрит, остеоартрит, псориатический артрит, подагрический артрит, реактивный артрит, ревматоидный артрит и артрит Рейтера), анкилоизирующий спондилит, амилоз, амиотрофический боковой склероз, аутоиммунные заболевания, аллергии или аллергические реакции, атеросклероз, бронхит, бурсит, хронический простатит, конъюнктивит, болезнь Чагаса, хроническое обструктивное легочное заболевание, церматомиозит, дивертикулит, диабет (например, сахарный диабет типа I, сахарный диабет типа 2), кожное заболевание (например, псориаз, экзема, ожоги, дерматит, зуд (чесотка)), эндометриоз, синдром Гильена-Барре, инфекцию, ишемическое заболевание сердца, болезнь Кавасаки, гломерулонефрит, гингивит, гиперчувствительность, головные боли (например, мигреневые головные боли, головные боли при нервном напряжении), непроходимость кишечника (например, послеоперационную непроходимость кишечника и непроходимость кишечника при сепсисе), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит (болезненный синдром мочевого пузыря), желудочно-кишечное расстройство (например, выбранное из таких, как пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, эозинофильное желудочно-кишечное расстройство (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс (GORD или его синоним GERD), воспалительное заболевание кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, колит смешанного типа, синдром Бехета, колит неопределенного типа) и синдром воспаленного кишечника (IBS)), волчанку, рассеянный склероз, очаговую склеродермию, злокачественную миастению, ишемию миокарда, нефротический синдром, обыкновенную пузырчатку, пернициозную анемию, пептические язвы, полимиозит, первичный билиарный цирроз, нейровоспаление, связанное с расстройствами головного мозга (например, болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и болезнью Альцгеймера), простатит, хроническое воспаление, связанное с краниальным лучевым поражением, воспалительные заболевания органов таза, реперфузионное поражение, регионарный энтерит, ревматическую лихорадку, системную красную волчанку, склеродерму, сциеродому, саркоидоз, спондилоартропатии, синдром Шегрена, тиреоидит, отторжение трансплантата, тендинит, травму или повреждение (например, вызванную обморожением, химическими раздражителями, токсинами, рубцеванием, ожогами, физической и травмой), васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера. В некоторых вариантах воплощения воспалительное расстройство выбрано из артрита (например, ревматоидного артрита), воспалительного заболевания кишечника, синдрома воспаленного кишечника, астмы, псориаза, эндометриоза, интерстициального цистита и простатита. В некоторых вариантах воплощения воспалительное состояние представляет собой острое воспалительное состояние (например, воспаление, вызванное инфекцией). В некоторых вариантах воплощения воспалительное состояние представляет собой хроническое воспалительное состояние (например, состояние, вызванное астмой, артритом и воспалительным заболеванием кишечника). Соединения также могут быть полезными для лечения воспаления, связанного с травмой и невоспалительной миалгией. Соединения также могут быть полезными для лечения воспаления, связанного с раком.

В некоторых вариантах воплощения ФААН-опосредованное состояние представляет собой иммунное расстройство. Иммунные расстройства, такие как ауто-иммунные расстройства, включают, но не ограничиваются этим, артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные заболевания суставов, такие как остеоартрит, системную красную волчанку, синдром Шегрена, анкилоизирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехета, гемолитические аутоиммунные анемии, рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, амилоз, острую боль в плече, псориазический и ювенильный артрит), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, кожное заболевание (например, псориаз, экзема, ожоги, дерматит, зуд (чесотка)), энурез, эозинофильное заболевание, желудочно-кишечное расстройство (например, выбранное из таких, как пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, эозинофильные желудочно-кишечные расстройства (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс (GORD или его синоним GERD), воспалительное заболевание кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, колит смешанного типа, синдром Бехета, колит неопределенного типа) и синдром воспаленного кишечника (IBS)) и расстройства, тяжесть которых можно облегчить при помощи гастропрокинетики средства (например, непроходимость кишечника, послеоперационная непроходимость кишечника и непроходимость кишечника при сепсисе; гастроэзофагеальный рефлюкс (GORD или его синоним GERD); эозинофильный эзофагит, гастропарез, такой как диабетический гастропарез; непереносимость некоторых пищевых продуктов и пищевые аллергии и другие функциональные кишечные расстройства, такие как неязвенная диспепсия (NUD), и не-сердечные боли в области грудной клетки (NCCP, включая реберный хондрит)).

В некоторых вариантах воплощения воспалительное расстройство и/или иммунное расстройство представляет собой желудочно-кишечное расстройство. В некоторых вариантах воплощения желудочно-кишечное расстройство выбрано из желудочно-кишечного расстройства (например, выбранного из таких, как пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, эозинофильные желудочно-кишечные расстройства (например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит), гастрит, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс (GORD или его синоним GERD), воспалительное заболевание кишечника (IBD) (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, колит смешанного типа, синдром Бехета, колит неопределенного типа) и синдром воспаленного кишечника (IBS)). В некоторых вариантах воплощения желудочно-кишечное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).

В некоторых вариантах воплощения воспалительное состояние и/или иммунное расстройство представляет собой кожное заболевание. В некоторых вариантах воплощения кожное заболевание представляет собой зуд (чесотку), псориаз, экзему, ожоги или дерматит. В некоторых вариантах воплощения кожное заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах воплощения кожное заболевание представляет собой зуд.

В некоторых вариантах воплощения ФААН-опосредованное состояние представляет собой расстройство центральной нервной системы (ЦНС) ("ЦНС расстройство"). Примеры ЦНС расстройств включают, но не ограничиваются этим, нейротоксичность

и/или нейротравму, удар, рассеянный склероз, поражение спинного мозга, эпилепсию, психическое расстройство, состояние, связанное с нарушением сна, двигательное расстройство, тошноту и/или рвоту, амиотрофический боковой склероз, болезнь Альцгеймера и лекарственное привыкание.

5 В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой нейротоксичность и/или нейротравму, например, как результат острого нейронального поражения (например, травматическое поражение головного мозга (ТБИ), удар, эпилепсия) или хроническое нейродегенеративное расстройство (например, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, амиотрофический боковой склероз, 10 болезнь Альцгеймера). В некоторых вариантах воплощения соединение по настоящему изобретению обеспечивает нейрозащитный эффект, например, против острого нейронального поражения или хронического нейродегенеративного расстройства.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой удар (например, ишемический удар).

15 В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой поражение спинного мозга.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой 20 эпилепсию.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой психическое расстройство, например, депрессию, тревогу или связанные с тревогой состояния, неспособность к обучению или шизофрению.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой 25 депрессию. "Депрессия", как этот термин используется в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, депрессивные расстройства или состояния, такие как, например, глубокая депрессия (например, униполярная депрессия), дистимические расстройства (например, хроническая депрессия в легкой степени), биполярные расстройства (например, маниакально-депрессивное расстройство), сезонное 30 аффективное расстройство, и/или депрессия, связанная с лекарственным привыканием (например, синдром отмены). Депрессия может представлять собой клиническую или субклиническую депрессию. Депрессия может быть связана с или предменструальным синдромом и/или предменструальным дисфорическим расстройством.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой тревога. 35 "Тревога", как этот термин используется в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, тревога и связанные с тревогой состояния, такие как, например, клиническая тревога, паническое расстройство, агорофобия, генерализованная тревога, специфические фобии, социальные фобии, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство, пост-травматическое стрессовое расстройство, 40 расстройства, связанные с приспособляемостью с признаками панического страха, тревога, связанная с депрессией, тревога, вызванная общим медицинским состоянием, и индуцированная определенными веществами тревога, тревога, связанная с лекарственным привыканием (например, синдром отмены, зависимость, восстановление), и тревога, связанная с тошнотой и/или рвотой. Это лечение также может вызывать или 45 способствовать сонливости у субъекта (например, субъекта, страдающего тревогой).

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой расстройство способности к обучению (например, синдром дефицита внимания(ADD)).

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой

шизофрению.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой состояние, связанное с нарушением сна. "Состояния, связанные с нарушением сна" включают, но не ограничиваются этим, бессонницу, нарколепсию, синдром апноэ во сне, синдром усталых ног (RLS), синдром замедленной фазы сна (DSPS), двигательное расстройство с периодическими движениями конечностей (PLMD), синдром резкого уменьшения частоты и глубины дыхания, поведенческое расстройство с быстрым движением глаз (RBD), нарушение сна при посменной работе (SWSD) и проблемы сна (например, парасомнии), такие как ночные кошмары, ночные страхи, разговоры во сне, шум в голове, храп и сцепленные челюсти и/или скрежетание зубами (бруксизм).

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой двигательное расстройство, например, расстройства, связанные с базальными ядрами головного мозга, такие как, например, болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированная дискинезия, болезнь Гентингтона, синдром Жилль де ля Туретта, поздняя дискинезия и дистония.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой тошноту и/или рвоту.

В некоторых вариантах воплощения расстройство ЦНС представляет собой лекарственное привыкание (например, привыкание к опиатам, никотину, кокаину, психостимуляторам или алкоголю).

В других вариантах воплощения ФААН-опосредованное состояние представляет собой сердечное расстройство, например, выбранное из гипертензии, циркуляторного шока, реперфузионного поражения миокарда и атеросклероза.

В некоторых вариантах воплощения ФААН-опосредованное состояние представляет собой метаболическое расстройство (например, связанное с истощением состояние, связанное с ожирением состояние или их осложнения).

В некоторых вариантах воплощения метаболическое расстройство представляет собой связанное с истощением состояние. "Связанное с истощением состояние", как этот термин используется в настоящей заявке, включает но не ограничивается этим, анорексию и кахексии различной природы (например, потеря веса, связанная с раком, потеря веса, связанная с другими общими медицинскими состояниями, потеря веса, связанная с неудачей в делах и подобные).

В некоторых вариантах воплощения метаболическое расстройство представляет собой связанные с ожирением состояние или его осложнения. "Связанное с ожирением состояние", как этот термин используется в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ожирение, нежелательную прибавку в весе (например, медикаментозно-индуцированную прибавку в весе в результате отказа от курения) и расстройства, связанные с переизбытком (например, неконтролируемое переизбыток, булимия, непреодолимая тяга к еде или отсутствие контроля аппетита, каждое из которых, необязательно, может привести к нежелательной прибавке в весе или ожирению). "Ожирение" и "страдающий ожирением", как эти термины используются в настоящей заявке, относятся к классу I ожирения, классу II ожирения, классу III ожирения и предшествующему ожирению состоянию (например, состоянию "излишнего веса"), как определено Всемирной Организацией Здравоохранения.

Снижение накопления жира, как ожидают, может обеспечить различные первичные и/или вторичные полезные эффекты у субъекта (например, у субъекта, у которого диагностировано осложнение, связанное с ожирением), такие как, например, повышенная чувствительность к инсулину (например, у субъекта, у которого диагностирован сахарный диабет типа II); снижение повышенного кровяного давления; снижение повышенных уровней холестерина; и/или снижение (или пониженный риск или прогрессирование) ишемического заболевания сердца, артериального сосудистого заболевания, стенокардии, инфаркта миокарда, удара, мигреней, застойной сердечной недостаточности, глубокого венозного тромбоза, легочной эмболии, камней в желчном пузыре, гастроэзофагеального рефлюкса, обструктивного синдрома апноэ во сне, связанного с ожирением синдрома гиповентиляции, астмы, подагры, низкой подвижности, болей в спине, эректильной дисфункции, недержания мочи, поражения печени (например, ожирения печени, цирроза печени, алкогольного цирроза, опосредованного эндотоксинами поражения печени) или хронической почечной недостаточности. Таким образом, способ по настоящему изобретению является полезным для страдающих ожирением субъектов, диабетических субъектов и страдающих алкоголизмом субъектов.

В некоторых вариантах воплощения лечение связанного с ожирением состояния или его осложнений включает снижение массы тела у субъекта. В некоторых вариантах воплощения лечение связанного с ожирением состояния или его осложнений включает контроль аппетита у субъекта.

В других вариантах воплощения ГААН-опосредованное состояние представляет собой глаукому.

IV. Введение

Представленные соединения можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения. Точное количество, которое необходимо для разных субъектов будет разным, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретной композиции, способа ее введения, характера ее активности и т.п.

Соединения, представленные в настоящей заявке, типично формулируют в единичную дозированную форму для простоты введения и равномерного дозирования. Однако должно быть понятно, что общее суточное количество композиций по настоящему изобретению определяет лечащий врач на основании взвешенной медицинской оценки. Конкретный терапевтически эффективный уровень доз для любого конкретного субъекта или организма зависит от различных факторов, включая заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого активного ингредиента; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, путь введения и скорость выведения из организма конкретного используемого активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или одновременно с конкретным используемым активным ингредиентом; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Соединения и композиции, представленные в настоящей заявке, можно вводить любым путем, включая пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, интратекальный, подкожный, интравентрикулярный, чрескожный, внутрикожный, ректальный, интравагинальный, интраперитонеальный, местный (в форме порошков, мазей, кремов и/или капель), через слизистую оболочку, назальный, буккальный, энтеральный, сублингвальный; путем

интратрахеальной инстилляцией, бронхиальной инстилляцией и/или ингаляцией; и/или в качестве перорального спрея, назального спрея и/или аэрозоля. Конкретные предусматриваемые пути включают системную внутривенную инъекцию, регионарное введение через кровоток и/или лимфу, и/или непосредственное введение в пораженный участок. Как правило, наиболее подходящий путь введения зависит от различных факторов, включая природу средства (например, его стабильность в среде желудочно-кишечного тракта), состояние субъекта (например, способен или нет субъект переносить пероральное введение) и т.п.

Точное количество соединения, необходимое для достижения терапевтически эффективного количества, для разных субъектов будет разным, в зависимости, например, от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести побочных эффектов или расстройства, типа конкретного соединения(соединений), способа введения и т.п. Желаемую дозу можно вводить три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, раз в три дня, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели. В некоторых вариантах воплощения желаемую дозу можно вводить с использованием нескольких отдельных введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений).

В некоторых вариантах воплощения терапевтически эффективное количество соединения для введения один или несколько раз в день взрослому человеку с массой тела 70 кг может включать около 0,0001 мг до около 3000 мг, от около 0,0001 мг до около 2000 мг, от около 0,0001 мг до около 1000 мг, от около 0,001 мг до около 1000 мг, от около 0,01 мг до около 1000 мг, от около 0,1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от около 10 мг до около 1000 мг или от около 100 мг до около 1000 мг соединения по настоящему изобретению на стандартную единицу дозированной формы. Должно быть понятно, что диапазоны доз, описанные в настоящей заявке, служат руководством для введения обеспечиваемых фармацевтических композиций взрослым. Необходимое для введения количество, например, ребенку или подростку определяет практикующий врач или специалист в данной области, и оно может быть ниже или таким же, которое вводят взрослым.

Также должно быть понятно, что соединение или композицию, описанные в настоящей заявке, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтически активными средствами. Соединение или композицию можно вводить одновременно с введением, до или после введения одного или нескольких дополнительных терапевтически активных средств. Как правило, каждое средство следует вводить при дозе и/или в соответствии с графиком введения, определенным для этого средства. Также должно быть понятно, что дополнительное терапевтически активное средство, используемое в такой комбинации, можно вводить вместе одной композиции или вводить отдельно в разных композициях. В конкретной комбинации, предназначенной для использования, следует учитывать совместимость соединения по настоящему изобретению с дополнительным терапевтически активным средством и/или желаемый терапевтический эффект, который должен быть получен. Как правило, дополнительные терапевтически активные вещества, используемые в комбинации, как это ожидают, должны использоваться на уровне, который не превышает уровень, когда их используют отдельно. В некоторых вариантах воплощения уровни, используемые в комбинации, меньше уровней, используемых отдельно.

Соединения или композиции можно вводить в комбинации со средствами, которые улучшают их биодоступность, снижают и/или модифицируют их метаболизм, ингибируют

их экскрецию и/или модифицируют их распределение в организме. Также должно быть понятно, что используемая терапия может достигать желаемого эффекта для того же самого расстройства (например, соединение можно вводить в комбинации с
 5 и т.п.), и/или может достигать других эффектов (например, контроль неблагоприятных побочных эффектов).

Примеры активных веществ включают, но не ограничиваются этим, противораковые средства, антибиотики, противовирусные средства, анестетики, антикоагулянты, ингибиторы фермента, стероидные средства, стероидные или противовоспалительные
 10 средства, антигистаминовые средства, иммуносупрессанты, противоопухолевые средства, антигены, вакцины, антитела, противоотечные средства, седативные средства, опиоиды, болеутоляющие средства, анальгетики, жаропонижающие средства, гормоны, простагландины, гестагенные средства, средства от глаукомы, глазные средства, антихолинергические средства, антидепрессанты, анти-психотические средства, снотворные
 15 средства, транквилизаторы, противосудорожные/антиэпилептические средства (например, Нейронтин, Лирика, валпроаты (например, Депакон) и другие нейростабилизирующие средства), мышечные релаксанты, анти-спазмотические средства, средства, способствующие мышечному сокращению, блокаторы каналов, миотические средства, анти-секреторные средства, антитромботические средства, антикоагулянты,
 20 антихолинергические средства, β -адренергические блокаторы, диуретики, сердечно-сосудистые активные средства, вазоактивные средства, вазодилататоры, антигипертензивные средства, ангиогенные средства, модуляторы взаимодействий клетка-внеклеточный матрикс (например, ингибиторы клеточного роста и анти-адгезивные молекулы) или ингибиторы/интеркаляторы ДНК, РНК, взаимодействий
 25 белок-белок, взаимодействий белок-рецептор и т.п. Активные средства включают малые органические молекулы, такие как лекарственные соединения (например, соединения, одобренные Администрацией по Контролю за Продуктами Питания и Лекарствами, как предусматривается в “Своде Федеральных Нормативных Актов” (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеиды,
 30 мукопротеиды, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеинами, стероидами, нуклеиновыми кислотами, ДНК, РНК, нуклеотидами, нуклеозидами, олигонуклеотидами, антисмысловыми олигонуклеотидами, липидами, гормонами, витаминами и клетками.

В некоторых вариантах воплощения дополнительное терапевтически активное
 35 средство представляет собой болеутоляющее средство. Примеры болеутоляющих средств включают, но не ограничиваются этим, анальгетики, такие как ненаркотические анальгетики [например, салицилаты, такие как аспирин, ибупрофен (MOTRIN[®], ADVIL[®]),
 40 кетопрофен (ORUDIS[®]), напроксен (NAPROSYN[®]), ацетаминофен, индометацин] или наркотические анальгетики [например, опиоидные анальгетики, такие как трамадол, фентанил, суфентанил, морфин, гидроморфон, кодеин, оксикодон и бупренорфин]; нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs) [например, аспирин, ацетаминофен, ингибиторы COX-2]; стероиды или противоревматические средства; препараты от мигрени, такие как бета-адренергические блокаторы, производные спорыньи; трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, дезипарамин,
 45 имипрамин); средства против эпилепсии (например, клонаксепам, валпроевая кислота, фенобарбитал, фенитоин, тиагаин, габапентин, карбамазепин, топирамат, валпроат натрия); α_2 агонисты; селективные ингибиторы повторного поглощения серотонина

(SSRIs), селективные ингибиторы поглощения норэпинефрина; бензодиазепины; мексилетин (MEXITIL); флекаинид (TAMBOCOR); антагонисты NMDA рецептора [например, кетамин, детрометорфан, метадон]; и средства для местного применения [например, капсаицин (Zostrix), EMLA крем, лидокаин, прилокаин].

В других вариантах воплощения дополнительное терапевтически активное средство представляет собой противовоспалительное средство. Примеры противовоспалительных средств включают, но не ограничиваются этим, аспирин; ибупрофен; кетопрофен; напроксен; этодолак (LODINE[®]); ингибиторы COX-2, такие как целекоксиб

(CELEBREX[®]), рофекоксиб (VIOXX[®]), валдекоксиб (BEXTRA[®]), парекоксиб, эторикоксиб (MK663), деракоксиб, 2-(4-этоксифенил)-3-(4-метансульфонилфенил)-пиразоло[1,5-b]пиридазин, 4-(2-оксо-3-фенил-2,3-дигидрооксазол-4-ил)бензолсульфонамид, дарбуфелон, флосулид, 4-(4-циклогексил-2-метил-5-оксазолил)-2-фторбензолсульфонамид, мелоксикам, нимесулид, 1-метилсульфонил-4-(1,1-диметил-4-(4-фторфенил)циклопента-2,4-диен-3-ил)бензол, 4-(1,5-Дигидро-6-фтор-7-метокси-3-(трифторметил)-(2)-бензотиопирано(4,3-с)пиразол-1-ил)бензолсульфонамид, 4,4-диметил-2-фенил-3-(4-метилсульфонил)фенилцикло-бутенон, 4-амино-N-(4-(2-фтор-5-трифторметил)-тиазол-2-ил)-бензолсульфонамид, 1-(7-трет-бутил-2,3-дигидро-3,3-диметил-5-бензо-фуранил)-4-циклопропилбутан-1-он или их физиологически приемлемые

соли, сложные эфиры или сольваты; сулиндак (CLINORIL[®]); диклофенак (VOLTAREN[®]); пироксикам (FELDENE[®]); дифлунисал (DOLOBID[®]), набуметон (RELAFEN[®]), оксапрозин (DAYPRO[®]), индометацин (INDOCIN[®]); или стероиды, такие как PEDIAPED[®]

пероральный раствор преднизолон натрий фосфата, SOLU-MEDROL[®] метилпреднизолон натрий сукцинат для инъекций, сироп преднизолон с торговой маркой PRELONE[®].

Дополнительные примеры противовоспалительных средств включают напроксен, который является коммерчески доступным под торговой маркой EC-NAPROSYN[®] в форме таблеток замедленного высвобождения, NAPROSYN[®], ANAPROX[®] и ANAPROX[®] DS таблетки и NAPROSYN[®] суспензия от Roche Labs, таблетки целекоксиба под торговой маркой CELEBREX[®], рофекоксиб под торговой маркой VIOXX[®], бетаметазон под торговой маркой CELESTONE[®], капсулы пенициллина под торговой маркой CUPРАМИН[®], титруемые таблетки пенициллина под торговой маркой DEPEN[®], метилпреднизолон ацетат в форме суспензии для инъекций марки DEPO-MEDROL, таблетки лефлуномида ARAVA[™], сульфасалазин марки AZULFIDIINE EN-tabs[®] в форме таблеток замедленного высвобождения, пироксикам марки FELDENE[®] в форме капсул, CATAFLAM[®] диклофенак калий в форме таблеток, VOLTAREN[®] диклофенак натрий в форме таблеток замедленного высвобождения, VOLTAREN[®]-XR диклофенак натрий в форме таблеток пролонгированного высвобождения или продукты ENBREL[®] этанерсепт.

V. Способы определения биологической активности

Способы определения активности соединений, представленных в настоящей заявке для различных терапевтических применений, известны из уровня техники. Эти способы включают, но не ограничиваются этим, высокопроизводительный скрининговый анализ для определения соединений, которые связываются с и/или модулируют активность

выделенного FAAH, а также *in vitro* и *in vivo* модели лечения.

Анализы, полезные для скрининга соединений, представленных в настоящей заявке, можно использовать для определения связывания ингибитора с FAAH или выделения продукта реакции (например, амида жирной кислоты или этаноламина), образованного путем гидролиза субстрата, такого как олеилэтаноламид или ананадамид. Субстрат можно пометить для облегчения детекции выделяемых продуктов реакции. Патент США № 5559410 раскрывает способы высокопроизводительного скрининга белков, и Патенты США №№ 5576220 и 5541061 раскрывают способы высокопроизводительного скрининга для определения связывания лиганд/антитело.

Способы скрининга ингибиторов FAAH для определения антиноцицептивного эффекта известны из уровня техники. Например, соединения могут быть испытаны на мышцах в испытании с горячей пластиной и формалиновом испытании на мышцах, и ноцицептивные реакции на термическое или химическое поражение ткани измеряли (например, см. Патент США № 6326156, описание способов скрининга для определения антиноцицептивной активности; см. также Cravatt et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2001) 98:9371-9376).

Две общепризнанные в фармакологии животные модели беспокойства представляют собой метод каскадного нулевого лабиринта и метод изоляционно-индуцированной ультразвуковой эмиссии. Нулевой лабиринт состоит из каскадной круговой платформы с двумя открытыми и двумя закрытыми секторами и основан на конфликте между инстинктом животного к изучению его окружения и его страхом открытых пространств (см., например, Bickerdike, M. J. et al., Eur. J. Pharmacol, (1994) 271, 403-411; Shepherd, J. K. et al., Psychopharmacology, (1994) 116, 56-64). Клинически используемые анксиолитические лекарственные средства, такие как бензодиазепины, увеличивают период времени, проведенного в открытых отделениях, и количество заходов в открытые отделения.

Второе испытание для определения соединения, обладающего эффектом против беспокойства, представляет собой модель испускания ультразвукового голосового сигнала, которая предназначена для измерения количества стресс-индуцированных голосовых сигналов, испускаемых детенышами крысы, которых извлекают из их гнезда (см., например, Insel, T. R. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263-1267 (1986); Miczek, K. A. et al., Psychopharmacology, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. et al., Biol. Psychiatry, 15, 745-757 (1991)).

Эффект соединений, представленных в настоящей заявке, в лечении депрессии можно определить в модели индуцированной постоянным легким стрессом ангедонии у крыс. Эта модель основана на наблюдении, что постоянный легкий стресс вызывает постепенное снижение чувствительности к вознаграждениям, например, поглощение сахарозы, и что это снижение дозо-зависимым образом предотвращают и обеспечивают обратное развитие этого процесса путем продолжительного лечения антидепрессантами. См., например, Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319- 329.

Еще одно испытание для определения активности соединения в качестве антидепрессанта представляет собой испытание принудительного плавания (Nature 266, 730-732, 1977). В этом испытании животным вводят средство за 30 или 60 минут до того, их помещают в контейнер с водой, и регистрируют время, в течение которого они остаются неподвижными. Снижение времени неподвижности мышей является показателем активности антидепрессанта.

Подобное испытание для определения активности соединения в качестве антидепрессанта представляет собой метод подвешивания мыши за хвост (Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985). В этом испытании животным вводят средство

за 30 или 60 минут до того, их подвешивают за хвост, и регистрируют время, в течение которого они остаются неподвижными. Снижение времени неподвижности мышей является показателем активности антидепрессанта.

Животные модели являются доступными для оценки противосудорожной активности испытываемых соединений (см., например, Патенты США №№ 6309406 и 6326156).

Ингибирование ГААН, как сообщалось, индуцирует сон у испытываемых животных (см., например, Патент США № 6096784). Способы исследования индуцирующих сон соединений известны из уровня техники (см., например, Патенты США №№ 6096784 и 6271015). Соединения можно вводить испытываемому животному (например, крысе или мыши) или человеку и последующее время сна (например, засыпание, продолжительность сна) можно отслеживать (например, закрытые глаза, состояние неподвижности). См. также WO 98/24396.

Способы скрининга ингибиторов ГААН, которые индуцируют катаlepsию, также хорошо известны из уровня техники (см., например, Quistand et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 48-55 (2001); Cravatt et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:9371-9376 (2001)).

Способы оценки аппетита известны из уровня техники (см., например, Патент США № 6344474). Один способ оценки эффекта на аппетитное поведение включает введение ингибитора ГААН крысе и оценку эффекта на поглощение раствора сахарозы (см., например, W. C. Lynch et al., *Physiol. Behav.*, 1993, 54, 877-880).

Две общепризнанные в фармакологии животные модели невропатической боли представляют собой модель лигирования спинального нерва крысы (модель Чанга) и модель химиотерапевтически-индуцированной невропатической боли. После установления невропатии в этих моделях, в качестве показателя механической аллодинии, измеряли пороги реакции отдергивания лапы путем стимуляции с использованием волокон фон Фрея (см., например, Kim SH and Chung JM, *Pain* (1992) 50, 355-63; Nozaki-Taguchi N, et al, *Pain* (2001) 93, 69-76). Клинически используемые лекарственные средства от невропатической боли, такие как Габапентин (Нейронтин), повышают порог реакции отдергивания лапы, вызванной стимуляцией волокнами фон Фрея.

Две общепризнанные в фармакологии животные модели воспалительной и механической боли представляют собой модель сдавливания суставов у крыс, обработанных адьювантом или веществами, которые вызывают дегенерацию суставов. Обработка клинически используемыми противовоспалительными средствами, такими как напроксен, повышает порог поведенческого ответа на сжатие суставов (см., например, Wilson AW, et al., *Eur. J. Pain* (2006) 10, 537-49; Ivanavicius SA, et al., *Pain* (2007) 128, 272-282).

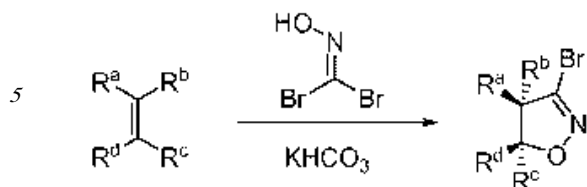
Общепризнанная в фармакологии животная модель раковой боли представляет собой мышиную модель, где имплантация в пяточную кость клеток фибросаркомы вызывает гипералгезию конечности. Обработка клинически используемыми анальгетиками, такими как морфин, повышает порог поведенческого ответа на механическую алгезию (см., например, Khasabova, et al., *J. Neuroscience* (2008) 28, 11141-52).

Иллюстративные примеры

Далее изобретение в общем виде описано и будет более легко понятно со ссылкой на представленные ниже примеры, которые включены исключительно в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов воплощения настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

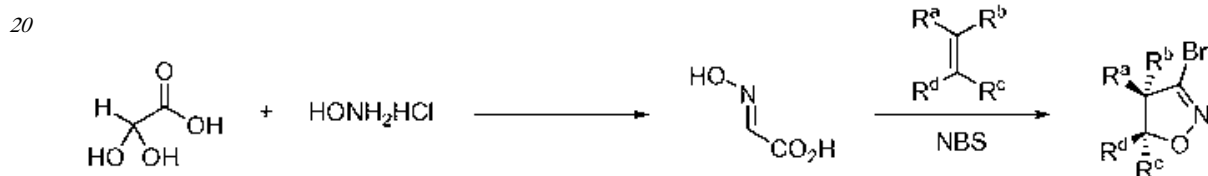
Общие способы синтеза

Способ 1



Общие условия для получения 3-бром-изоксазолинов: Алкен (1,2 экв.) и гидрокарбонат калия (2,5 экв.) суспендировали в этилацетате (0,40 М в расчете на алкен). Добавляли N,N-дибромформальдоксим (1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при 23°C в течение 14-28 часов. Сразу после завершения реакции, как это определяли методом тонкослойной хроматографии, реакционную смесь распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого 3-бром-изоксазолина.

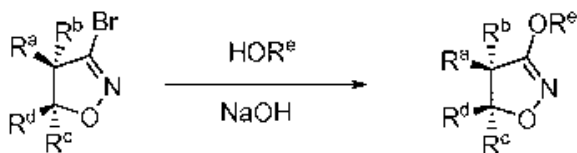
Способ 2



Общие условия для получения 3-бром-изоксазолинов: в колбу загружали моногидрат глиоксиловой кислоты (1,0 экв.) и гидрохлорид гидроксиламина (1,1 экв.). Смесь растворяли в воде (2,0 М в расчете на моногидрат глиоксиловой кислоты) и перемешивали при 23°C в течение 24 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желаемого неочищенного оксима, который использовали непосредственно в последующей реакции циклоприсоединения. Полученный оксим (1,1 экв.) с первой стадии суспендировали в 3:1 смеси диметоксиэтан:вода (об/об) (0,15 М в расчете на оксим) и охлаждали до 0°C. Добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (2,0 экв.) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при 23°C в течение 20 минут. Полученную смесь затем добавляли к раствору алкена (1,0 экв.) и бикарбоната калия (2,5 экв.) в диметоксиэтаноле (1,50 М в расчете на алкен) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 20 часов при 23°C. Сразу после завершения реакции, как это определяли методом тонкослойной хроматографии, реакционную смесь распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого 3-бром-изоксазолина.

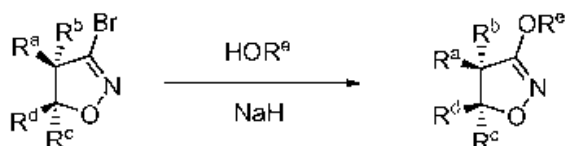
Способ 3

45



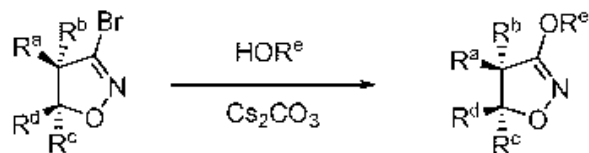
Общие условия для получения 3-арилокси-изоксазолинов или 3-гетероарилокси-изоксазолинов: в микроволновой реакционный сосуд загружали полученный 3-бром-изоксазолин (1,0 экв.) и спирт (например, фенол или гидроксипиридин) (3,0 экв.) и растворяли в N-метилпирролидине (0,50 М в расчете на изоксазолин). Добавляли измельченный гидроксид натрия (2,0 экв.) и смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакционном сосуде при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого изоксазолина.

Способ 4



Общие условия для получения 3-арилокси-изоксазолинов или 3-гетероарилокси-изоксазолинов: в колбу загружали полученный 3-бром-изоксазолин (1,0 экв.) и спирт (например, фенол или гидроксипиридин) (2,0 экв.) и растворяли в N,N-диметилформамиде (0,4 М в расчете на изоксазолин). Добавляли гидрид натрия (2,0 экв.) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 10 минут до полного прекращения выделения газа. Реакционную смесь затем нагревали до 150°C в течение 1-5 часов. После завершения реакции, как это определяли методом тонкослойной хроматографии, реакционную смесь затем распределяли между водой и этилацетатом и органический слой промывали 1 н. раствором NaOH и насыщенным солевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого изоксазолина.

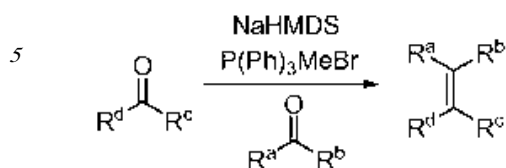
Способ 5



Общие условия для получения 3-арилокси-изоксазолинов: в колбу загружали полученный 3-бром-изоксазолин (1,0 экв.) и спирт (например, фенол или гидроксипиридин) (2,0 экв.) и растворяли в N,N-диметилформамиде или N-метилпирролидине (0,15 М в расчете на изоксазол). Добавляли карбонат цезия (1,2-3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 120°C на масляной бане в течение 1 часа. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную

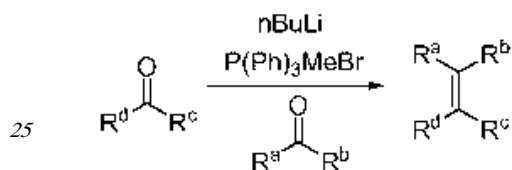
смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (метанол/метиленхлорид) с получением желаемого изоксазолина.

Способ 6



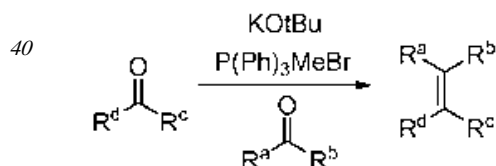
Общие условия для получения алкенов: в атмосфере азота, 0,25 М метилтрифенилфосфонийбромид (1,1 экв.), растворенный в тетрагидрофуране, охлаждали до 0°C, затем смесь обрабатывали добавлением по каплям гексаметилдисилазана натрия (NaHMDS) в тетрагидрофуране (1,0 М, 1,2 экв.). После перемешивания еще в течение 30 минут при 0°C добавляли полученный альдегид или кетон и реакционной смеси давали медленно нагреться до 23°C в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и концентрировали для удаления тетрагидрофурана. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого алкена.

Способ 7



Общие условия для получения алкенов: в атмосфере азота, 0,15 М метилтрифенилфосфонийбромид (1,5 экв.), растворенный в тетрагидрофуране, охлаждали до -78°C, затем смесь обрабатывали по каплям раствором н-бутиллития в гексане (2,5 М, 1,5 экв.). После перемешивания еще в течение 1 часа при -78°C добавляли полученный альдегид или кетон и реакционной смеси давали медленно нагреться до 23°C в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и концентрировали для удаления тетрагидрофурана. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого алкена.

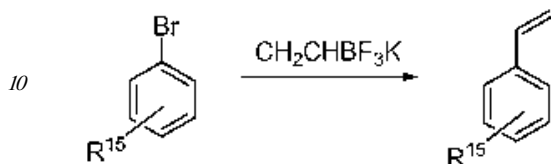
Способ 8



Общие условия для получения алкенов: в атмосфере азота, 0,12 М метилтрифенилфосфонийбромид (2,5 экв.) растворяли в тетрагидрофуране, затем добавляли трет-бутоксид калия (4,0 экв.) шестью порциями. После перемешивания еще в течение 1 часа при 23°C добавляли полученный альдегид или кетон и реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором

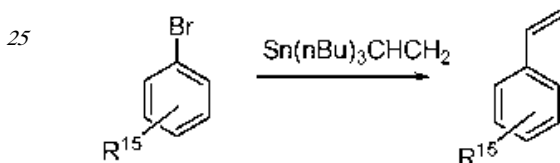
хлорида аммония и концентрировали для удаления тетрагидрофурана. Смесь затем подкисляли до pH 5-6 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением

Способ 9



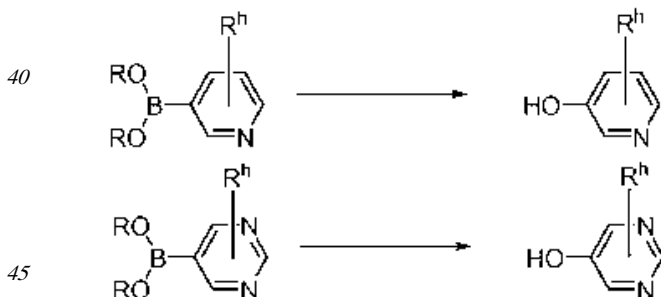
Общие условия для получения стиролов: в высушенную колбу в атмосфере аргона загружали арилбромид (1,0 экв.), винилтрифторборат калия (1,2 экв.), продукт присоединения 1,1"-бис(дифенилфосфино)-ферроцендихлорпалладия(II) и метиленхлорида (0,02 экв.) и триэтиламин (1,0 экв.) и смесь суспендировали в изопропанол (0,25 М в расчете на арилбромид) и нагревали при 80°C в течение 2-24 часов. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением

Способ 10



Общие условия для получения стиролов: в высушенную колбу в атмосфере азота загружали арилбромид (1,0 экв.), трибутилвинилолово (1,1 экв.) и растворяли в толуоле (0,3 М в расчете на бромид). Полученную смесь снова продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,1 экв.) и реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После завершения реакции, как это определяли методом ТСХ, смеси давали охладиться и загружали непосредственно на колонку с силикагелем, где ее очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением

Способ 11



Общие условия для гидролиза пиридил- и пиримидинилбороновых кислот до их соответствующих фенолов: в колбу загружали полученную бороновую кислоту или ее

сложный эфир (1,0 экв.) и растворяли в тетрагидрофуране (1,1 М, 10 объемов). Перборат натрия (1,0 экв.) растворяли в воде (1,1 М в расчете на бороновую кислоту, 10 объемов) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Суспензию пербората затем добавляли к ТГФ раствору с использованием тетрагидрофурана (1,6 объемов) для промывки оставшегося твердого пербората в реакционной смеси. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре (реакция является слегка экзотермической), затем добавляли хлорид аммония в три порции (10 экв.) и реакционную смесь снова охлаждали до комнатной температуры. Через 40 минут реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума вплоть до полного удаления тетрагидрофурана. Полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием, промывали избыточным количеством воды и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 3 дней с получением желаемого фенола с выходом 80%.

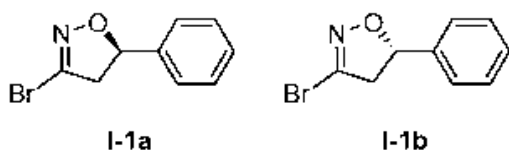
Метод хиральной ВЭЖХ

Энантиомерные или диастереомерные смеси соединений можно разделить с использованием известных способов, включая хиральную высоко-эффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и хиральную сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC). Примеры хиральных колонок, которые можно использовать для разделения таких смесей соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, колонки ChiralPak® AD-H, ChiralPak® OD-H, ChiralPak® AY, RegisPack™ и S,S Whelk®-1 и LUX™ Cellulose2. Одну или несколько таких колонок использовали для разделения энантиомерных смесей соединений по настоящему изобретению для получения по существу энантиомерно чистых соединений.

СИНТЕЗ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ I

Синтез иллюстративных соединений представлен ниже. Соединения были исследованы как ингибиторы человеческого ФААН с использованием способа, подробно описанного в Примере 351. Активность, обозначенная как "А", относится к соединениям, имеющим значение K_i меньше чем или равное 100 нМ, "В" относится к соединениям, имеющим значение K_i в пределах от 100 нМ до 1 мкМ, и "С" относится к соединениям, имеющим значение K_i больше чем или равное 1 мкМ.

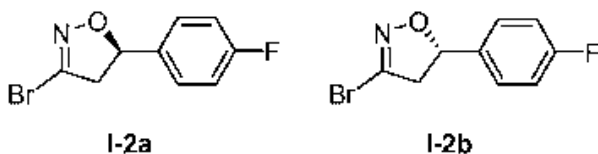
Пример 1



(I-1)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-1a и I-1b получали в 1 стадию, исходя из стирола, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^+ = 225,0$ m/z. Активность: В

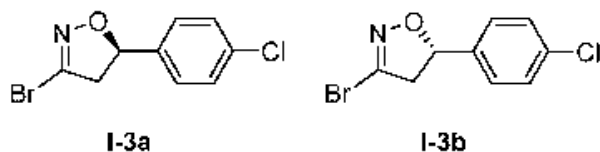
Пример 2



(I-2)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-2a и I-2b получали в 1 стадию, исходя из 4-фторстирола, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. Активность: В

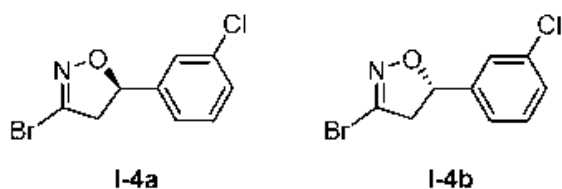
Пример 3



(I-3)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-3a и I-3b получали в 1 стадию, исходя из 4-хлорстирола, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 259,0$ m/z. Активность: А

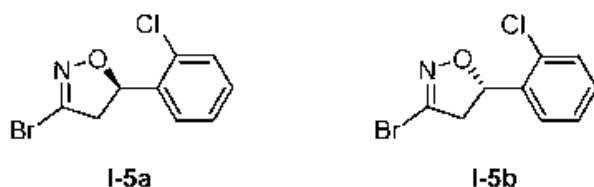
Пример 4



(I-4)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-4a и I-4b получали в 1 стадию, исходя из 3-хлорстирола, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 258,9$ m/z. Активность: В

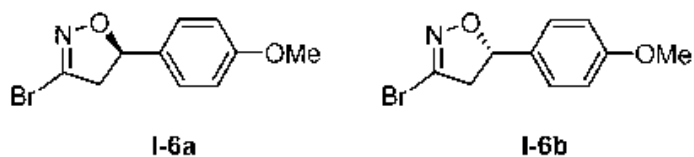
Пример 5



(I-5)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-5a и I-5b получали в 1 стадию, исходя из 2-хлорстирола, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 258,9$ m/z. Активность: В

Пример 6



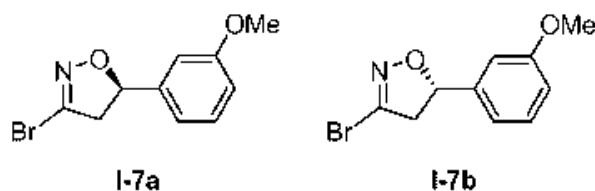
(I-6)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-6a и I-6b получали в 1 стадию, исходя из 4-

метоксистирила, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 255,0$ m/z. Активность: А

Пример 7

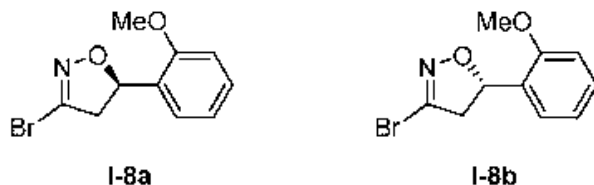


(I-7)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-7a и I-7b получали в 1 стадию, исходя из 3-метоксистирила, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 255,0$. Активность: В

Пример 8

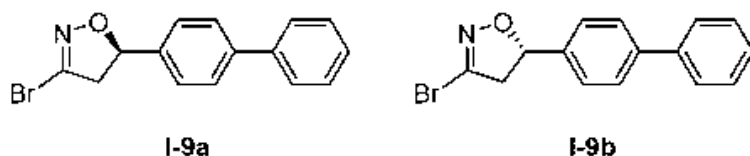


(I-8)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-8a и I-8b получали в 1 стадию, исходя из 2-метоксистирила, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 255,0$ m/z. Активность: С

Пример 9

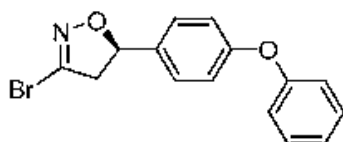


(I-9)

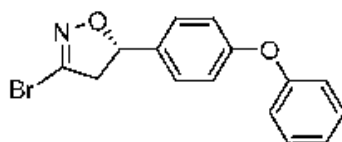
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-9a и I-9b получали в 1 стадию, исходя из 4-винилбифенила, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 301,6$ m/z. Активность: А

Пример 10



I-10a



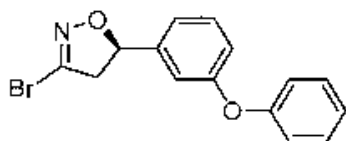
I-10b

(I-10)

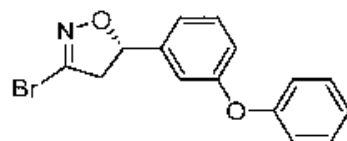
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-10a и I-10b получали в 1 стадию, исходя из 4-феноксистирила, с использованием Способа 2. Эти соединения разделяли с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 317,0$ m/z. Активность: А

Пример 11



I-11a



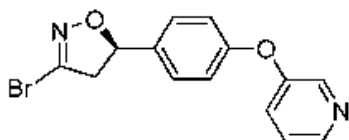
I-11b

(I-11)

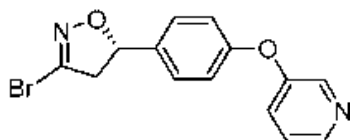
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-11a и I-11b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 3-феноксibenзальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 317,0$ m/z. Активность: А

Пример 12



I-12a



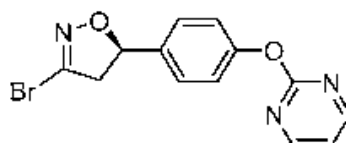
I-12b

(I-12)

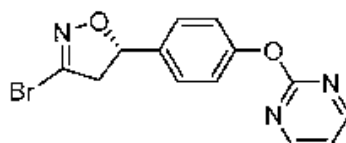
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-12a и I-12b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-(пиридин-3-илокси)бензальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей

заявке. $[M-H]^- = 318,0$ m/z. Активность: А

Пример 13



I-13a

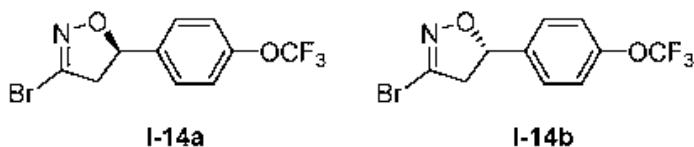


I-13b

(I-13)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-13a и I-13b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-(пиримидин-2-илокси)-бензальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 319,0$ m/z. Активность: А

Пример 14

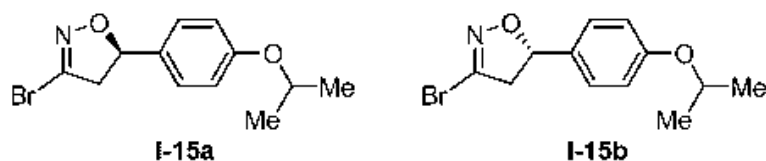


(I-14)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-14a и I-14b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-трифторметоксibenзальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 309,6$ m/z. Активность: А

Пример 15

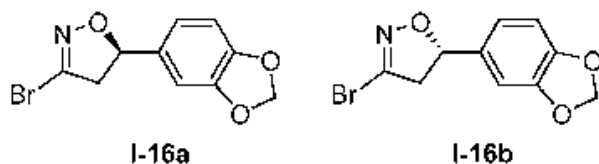


(I-15)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-15a и I-15b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-изопропоксибензальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 238,0$ m/z. Активность: А

Пример 16

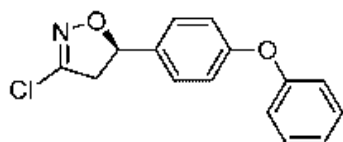


(I-16)

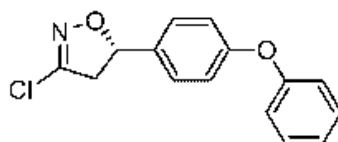
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-16a и I-16b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из пипероналя с использованием Способа 7, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 269,0$ m/z. Активность: А

Пример 17



I-17a



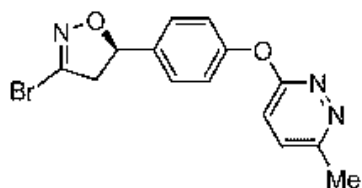
I-17b

(I-17)

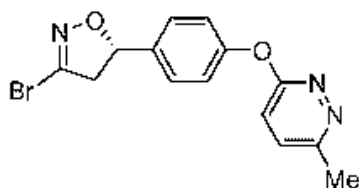
3-хлор-4,5-дигидроизоксазол I-17a и I-17b получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре Примера 10, за исключением того, что использовали N-хлорсукцинамид вместо N-бромсукцинамида. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 273,1$ m/z. Активность: А

Пример 18



I-18a

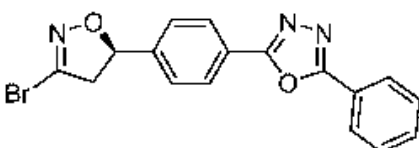


I-18b

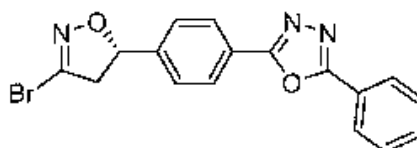
(I-18)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-18a и I-18b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 3-(4-бромфенокси)-6-метилпиридазина с использованием Способа 9, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 333,0$ m/z. Активность: В

Пример 19



I-19a

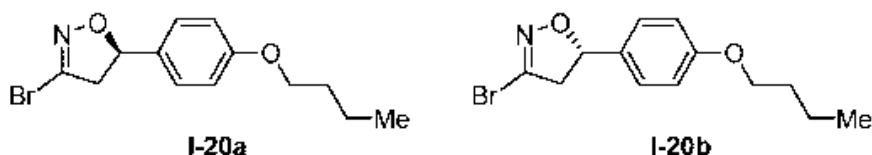


I-19b

(I-19)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-19a и I-19b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 2-(4-бромфенил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола с использованием Способа 9 с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 369,0$ m/z. Активность: А

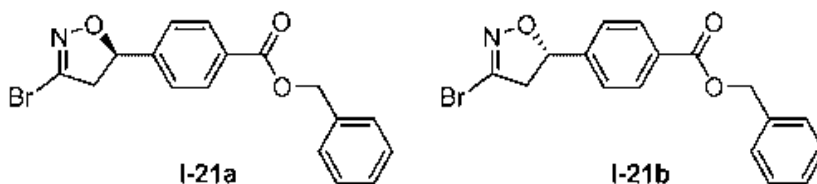
Пример 20

**(I-20)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-20a и I-20b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-бутоксibenзальдегида с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 297,0$ m/z. Активность: А

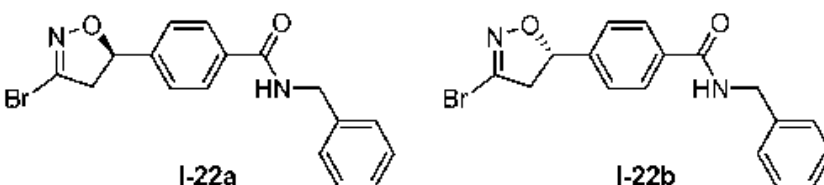
Пример 21

**(I-21)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-21a и I-21b получали в 2 стадии, начиная с реакции сочетания между 4-винилбензойной кислотой и бензиловым спиртом следующим образом: 4-винилбензойную кислоту (1,0 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,20 М в расчете на кислоту). Добавляли бензиловый спирт (2,0 экв.) с последующим добавлением EDC (1,05 экв.) и каталитического количества DMAP (0,05 экв.).

Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 23°C в течение 14 часов, после чего реакционную смесь распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали 0,5 М раствором лимонной кислоты (2×) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1×), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого сложного эфира. Это соединение затем преобразовывали в желаемый 3-бром-4,5-дигидроизоксазол с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 359,8$ m/z. Активность: А

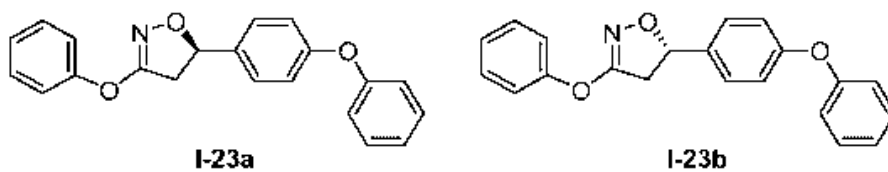
Пример 22

**(I-22)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-22a и I-22b получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре Примера 21, за исключением того, что использовали бензиламин вместо бензилового спирта. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной

ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 358,9$ m/z. Активность: В

Пример 23

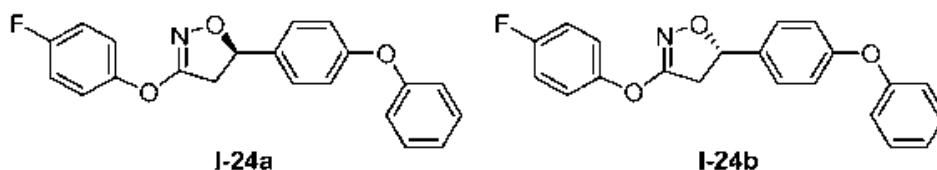


(I-23)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-23a и I-23b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и фенола, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 331,1$ m/z. Активность: С

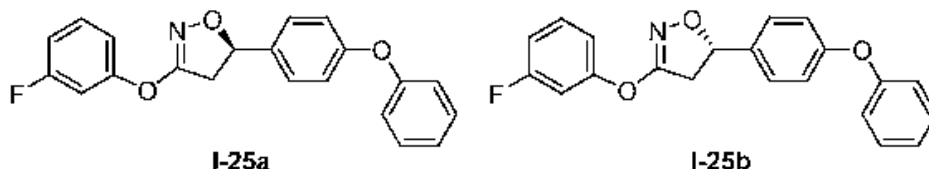
Пример 24



(I-24)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-24a и I-24b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-фторфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 350,3$ m/z. Активность: С

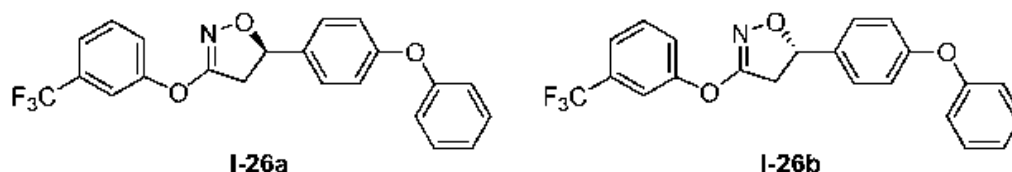
Пример 25



(I-25)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-25a и I-25b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 3-фторфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 349,3$ m/z. Активность: В

Пример 26

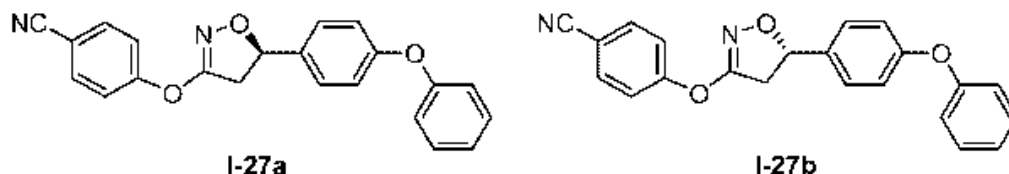


(I-26)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-26a и I-26b получали в 1 стадию, исходя из

соединения I-10 и 3-трифторметилфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=400,3$ m/z. Активность: C

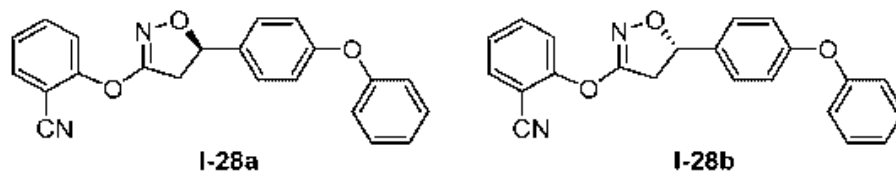
Пример 27



(I-27)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-27a и I-27b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-цианофенола, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=356,1$ m/z. Активность: A

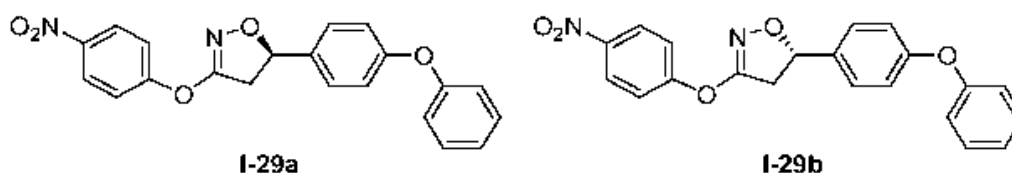
Пример 28



(I-28)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-28a и I-28b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 2-цианофенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=357,3$ m/z. Активность: C

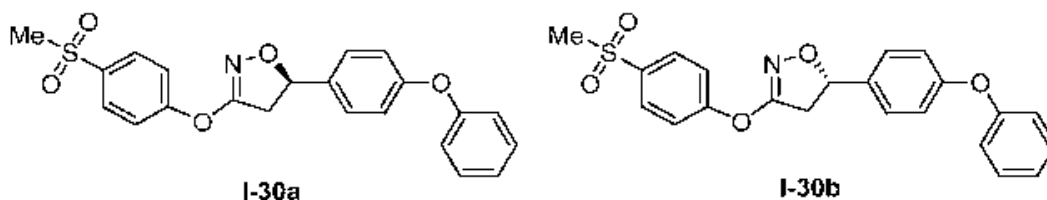
Пример 29



(I-29)

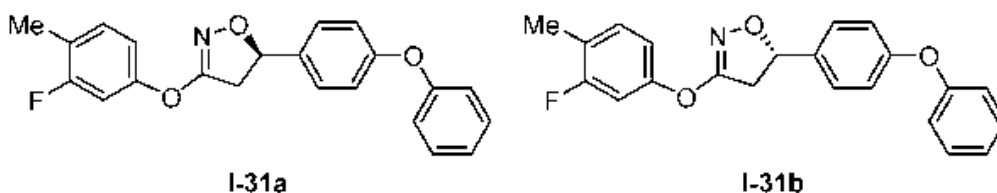
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-29a и I-29b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-нитрофенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=376,8$ m/z. Активность: B

Пример 30

**(I-30)**

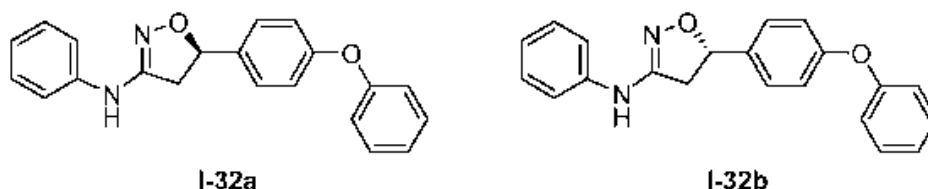
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-30a и I-30b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-метилсульфонилфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 409,0$ m/z. Активность: А

Пример 31

**(I-31)**

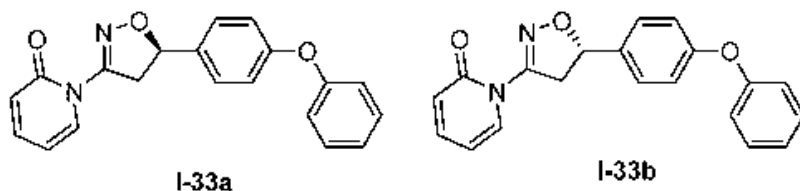
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-31a и I-31b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-метил-3-фторфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 364,4$ m/z. Активность: С

Пример 32

**(I-32)**

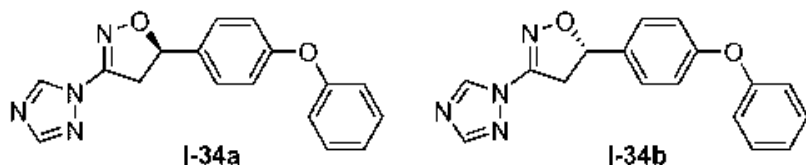
В микроволновой реакционной сосуд загружали рацемическое соединение I-10 (1,0 экв.) и анилин (4,0 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого 3-амино-4,5-дигидроизоксазола I-32a и I-32b. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 330,1$ m/z. Активность: С.

Пример 33

**(I-33)**

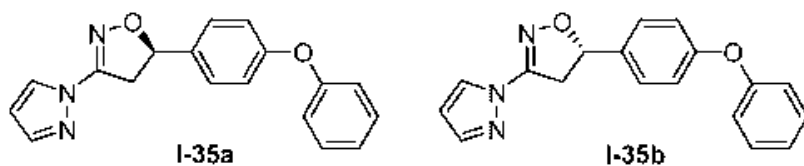
1-(4,5-дигидроизоксазол-3-ил)пиридин-2(1H)-он I-33a и I-33b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 2-гидроксипиридина, с использованием
 10 Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 332,1$ m/z. Активность: С

Пример 34

**(I-34)**

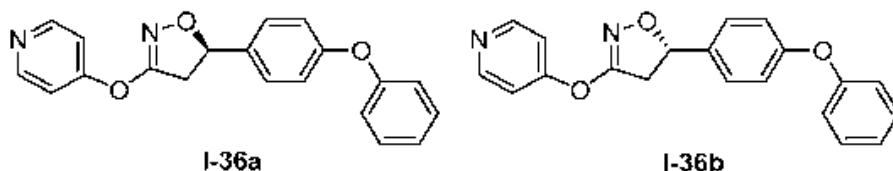
В микроволновой реакционный сосуд загружали рацемическое соединение I-10 (1,0 экв.) и натриевую соль 1,2,4-триазола (2,0 экв.). Реагенты растворяли в N-метилпирролидине (0,18 М в расчете на соединение I-10). Смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 минут. Добавляли избыточное количество воды, и происходило осаждение коричневого твердого вещества,
 25 которое выделяли с использованием вакуумного фильтрования и сушили с получением желаемого 3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазола I-34a и I-34b. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей
 30 заявке. $[M-H]^- = 306,1$ m/z. Активность: С.

Пример 35

**(I-35)**

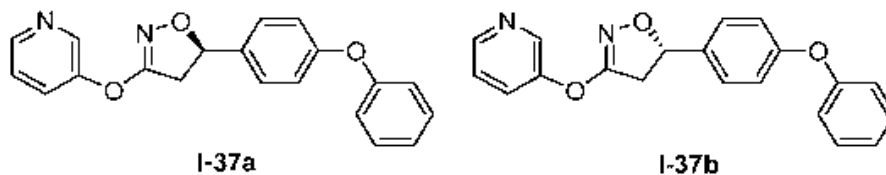
Пиразол (3,0 экв.) растворяли (0,60 М в расчете на пиразол) и добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 3,0 экв.) и реакционную смесь оставляли для
 40 перемешивания в атмосфере азота в течение 5 минут. После этого добавляли рацемическое соединение I-10. Реакционную смесь затем нагревали до 90°C в течение 14 часов, затем смесь охлаждали и гасили метанолом (0,30 М в расчете на пиразол). Неочищенную смесь фильтровали через вату и сразу подвергали очистке методом полупрепаративной обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого 3-
 45 (1H-пиразол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазола I-35a и I-35b. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 306,4$ m/z. Активность: С.

Пример 36

**(I-36)**

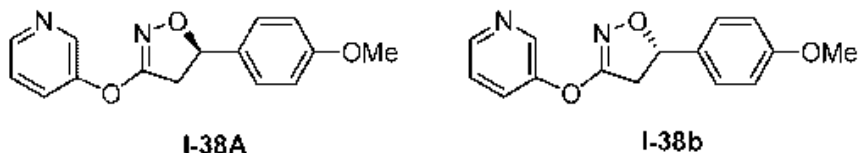
3-(пиридин-4-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-36a и I-36b получали в 1 стадию, исходя из соединения I-10 и 4-гидроксипиридина, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 332,1$ m/z. Активность: С

Пример 37

**(I-37)**

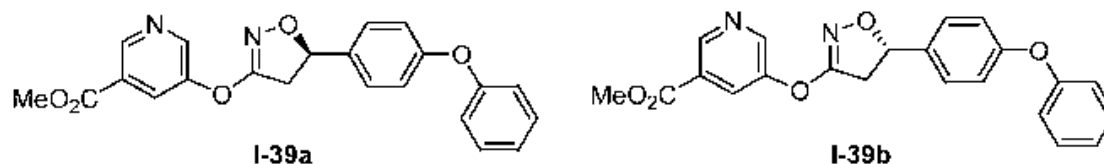
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-37a и I-37b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 3 или Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 332,1$ m/z. Активность: А

Пример 38

**(I-38)**

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-38a и I-38b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-6 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 270,1$ m/z. Активность: В

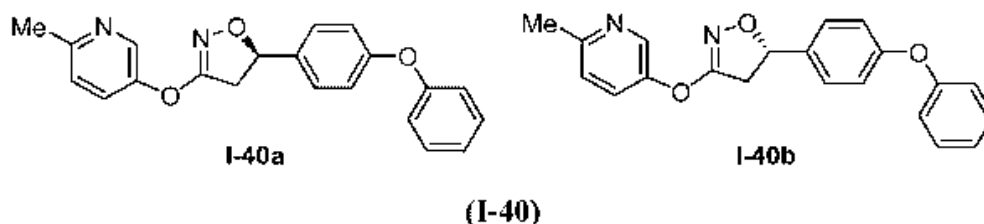
Пример 39

**(I-39)**

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-39a и I-39b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и метил 5-гидросиникотината, с использованием

Способа 3 или Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=392,2$ m/z. Активность: А

Пример 40

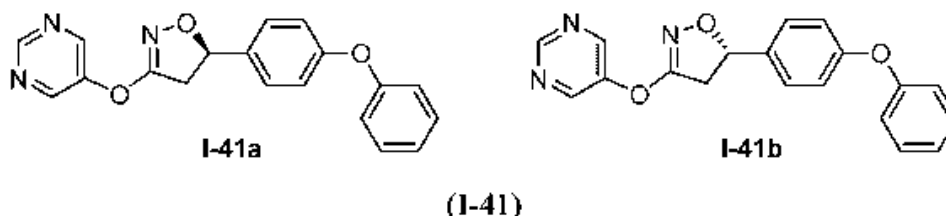


3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-40a и I-40b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 5-гидрокси-2-метилпиридина, с использованием

15

Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=346,1$ m/z. Активность: А

Пример 41

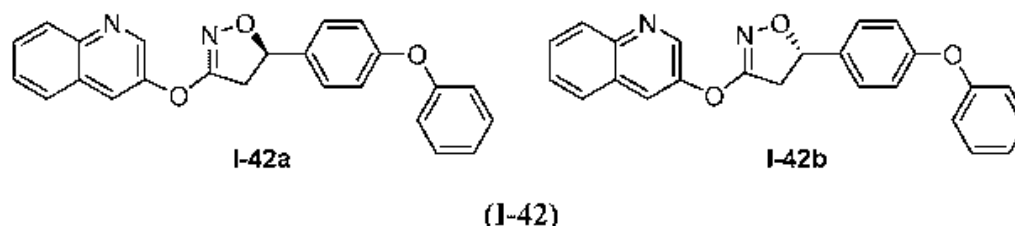


3-(пиримидин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-41a и I-41b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 5-гидрокси-2-метилпиримидина, с использованием

25

Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=333,1$ m/z. Активность: А

Пример 42

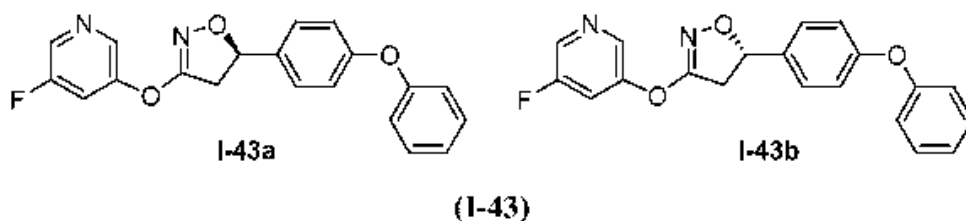


3-(хинолин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-42a и I-42b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 3-гидроксихинолина, с использованием

40

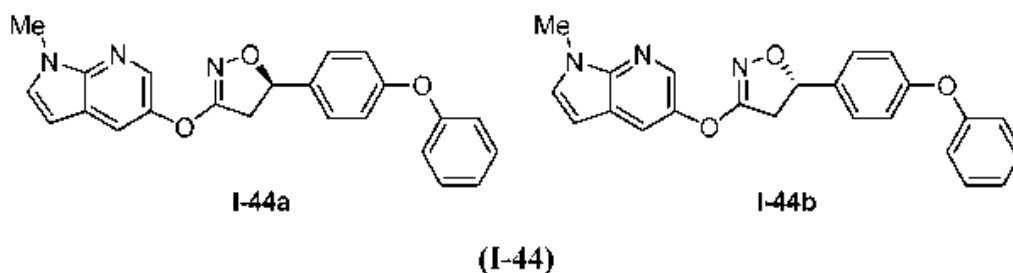
Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=382,1$ m/z. Активность: А

Пример 43



3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-43a и I-43b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 5-фтор-3-гидроксипиридина, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 350,1$ m/z. Активность: А

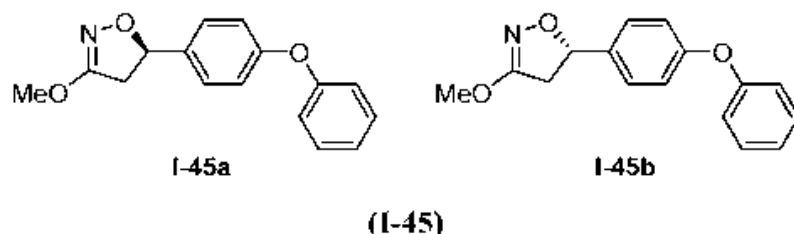
Пример 44



3-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-44a и I-44b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-10 и 1-метил-1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-5-ола, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

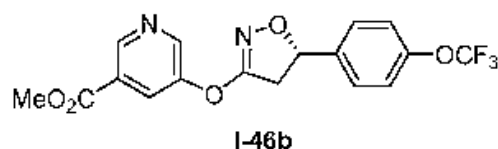
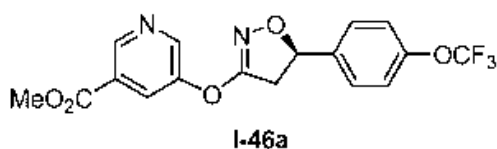
Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 385,1$ m/z. Активность: В

Пример 45



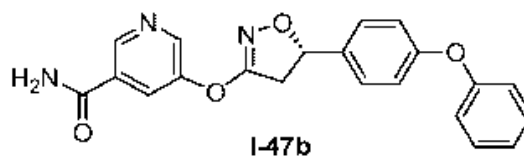
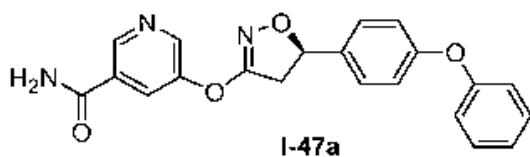
В сосуд загружали рацемическое соединение I-10 (1,0 экв.) и растворяли в метаноле (0,05 М в расчете на изоксазол). Добавляли карбонат калия (5,0 экв.) и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь затем распределяли между водой и этилацетатом и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого 3-метокси-4,5-дигидроизоксазола I-45a и I-45b. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 269,1$ m/z. Активность: С.

Пример 46

**(I-46)**

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-46a и I-46b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения 1-14 и метил 5-гидроксиникотината, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 384,0$ m/z. Активность: В

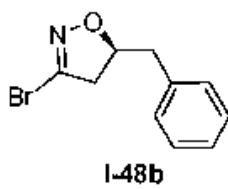
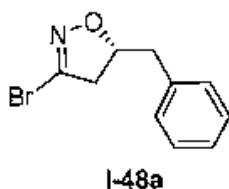
Пример 47

**(I-47)**

Рацемическое соединение I-39 растворяли в аммиаке в метаноле (7,0 М в метаноле, 0,02 М в расчете на изоксазол). Реакционную смесь герметично закрывали и оставляли для перемешивания при 23°C в течение 24 часов, после чего растворитель и избыточное количество аммиака удаляли под потоком азота с получением светло-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с гексаном с получением желаемого амида I-47a и I-47b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 374,0$ m/z. Активность: В

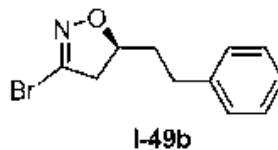
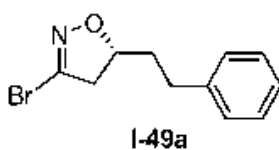
Пример 48

**(I-48)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-48a и I-48b получали в 1 стадию, исходя из 3-фенил-1-пропена, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 239,0$ m/z. Активность: С

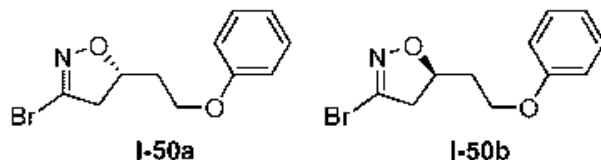
Пример 49

**(I-49)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-49a и I-49b получали в 1 стадию, исходя из 4-фенил-1-бутена, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 253,0$ m/z. Активность: В

Пример 50

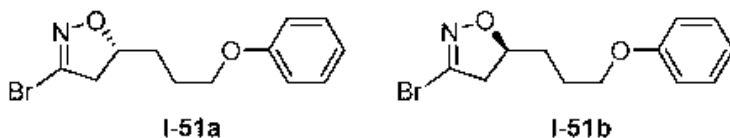


(I-50)

Фенол (1,0 экв.) растворяли в этаноле (0,5 М в расчете на фенол) и добавляли гидроксид натрия (1,0 экв.) с последующим добавлением 4-бром-1-бутена. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа, затем большую часть растворителя удаляли в условиях вакуума. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного алкена, который непосредственно преобразовывали в желаемый 3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-50a и I-50b в 1 стадию с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 269,0$ m/z. Активность: В

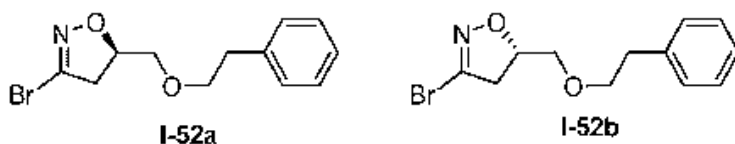
Пример 51



(I-51)

Фенол (1,2 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,4 М в расчете на фенол) и добавляли карбонат цезия (1,3 экв.) с последующим добавлением 5-бром-1-пентена (1,0 экв.) и иодида тетрабутиламмония (0,10 экв.). Смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали разбавленным раствором гидроксида натрия, водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный алкен непосредственно преобразовывали в желаемый 3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-51a и I-51b в 1 стадию, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 283,0$ m/z. Активность: А

Пример 52

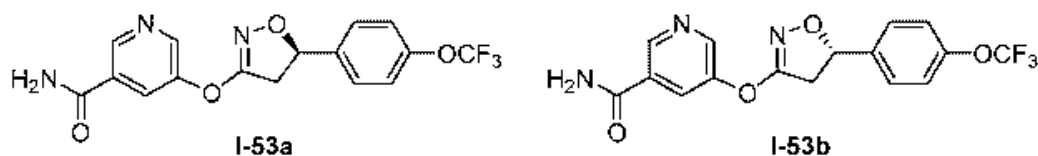


(I-52)

2-Фенилэтанол (1,0 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,8 М в расчете на спирт) и добавляли измельченный гидроксид натрия (2,0 экв.) с последующим добавлением аллилбромид (1,0 экв.) и иодида тетрабутиламмония (0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь затем распределяли между водой и трет-бутилметилловым эфиром и органический слой промывали разбавленным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакцию смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого алкена, который непосредственно преобразовывали в желаемый 3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-52a и I-52b в 1 стадию с использованием Спосоа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной

ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[\text{M}+\text{H}]^+=285,6 \text{ m/z}$. Активность: В

Пример 53

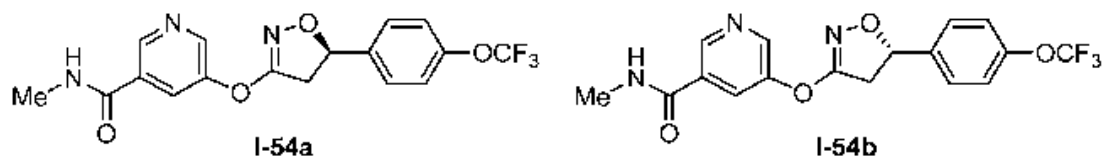


(I-53)

Рацемическое соединение I-46 растворяли в аммиаке в метаноле (7,0 М в метаноле, 0,02 М в расчете на изоксазол). Реакционную смесь герметично закрывали и оставляли для перемешивания при 23°C в течение 72 часов, после чего растворитель и избыточное количество аммиака удаляли под потоком азота с получением светло-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с гексаном, с получением желаемого амида I-53a и I-53b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[\text{M}-\text{H}]^-=366,0 \text{ m/z}$. Активность: В

Пример 54

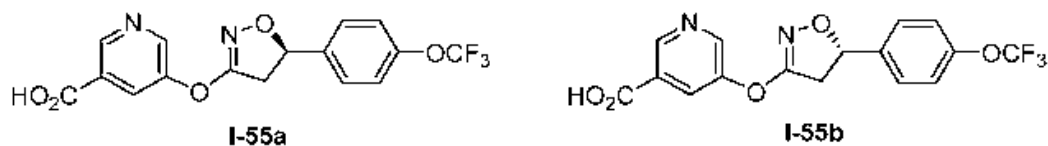


(I-54)

Рацемическое соединение I-46 растворяли в аммиаке в метиламине (2,0 М в тетрагидрофуране, 0,02 М в расчете на изоксазол). Реакционную смесь герметично закрывали и оставляли для перемешивания при 23°C в течение 72 часов, после чего растворитель и избыточное количество аммиака удаляли под потоком азота с получением светло-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с

гексаном, с получением желаемого амида I-54a и I-54b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 380,0$ m/z. Активность: А

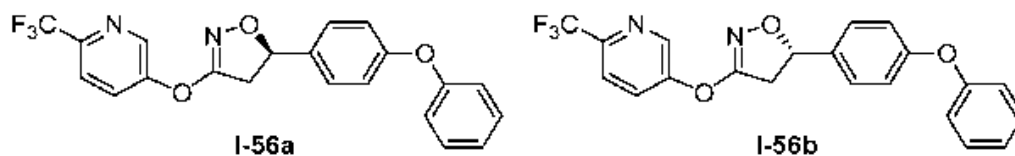
Пример 55



(I-55)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-55a и I-55b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-46 и метил 5-гидроксиникотината, с использованием Способа 5 и выделяли в виде побочного продукта реакции в процессе флэш-хроматографии на силикагеле. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 367,0$ m/z. Активность: С

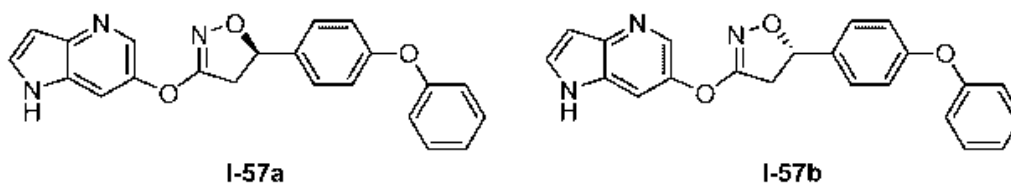
Пример 56



(I-56)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-56a и I-56b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 5-гидрокси-2-трифторметилпиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 401,5$ m/z. Активность: А

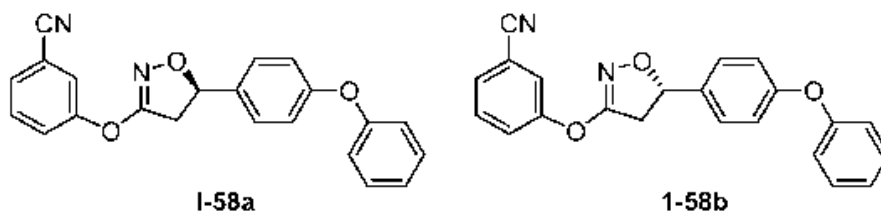
Пример 57



(I-57)

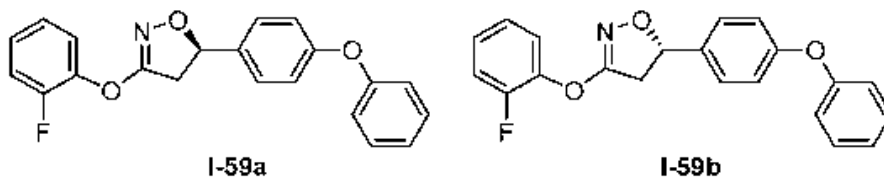
3-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-57a и I-57b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ола, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 370,0$ m/z. Активность: А

Пример 58

**(I-58)**

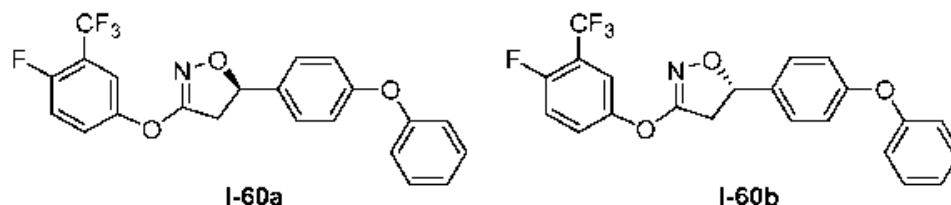
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-58a и I-58b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 3-цианофенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 356,8$ m/z. Активность: В

Пример 59

**(I-59)**

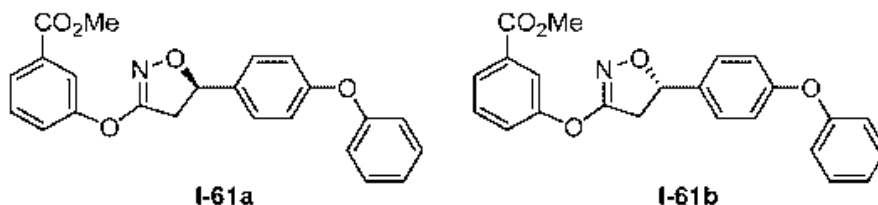
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-59a и I-59b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 2-фторфенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 350,3$ m/z. Активность: В

Пример 60

**(I-60)**

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-60a и I-60b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 4-фтор-3-(трифторметил)фенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. Активность: С

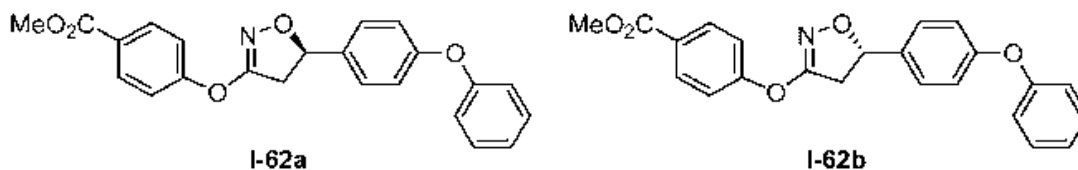
Пример 61

**(I-61)**

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-61a и I-61b получали в 1 стадию, исходя из

рацемического соединения I-10 и метил 3-гидроксibenзоат, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=390,5$ m/z. Активность: А

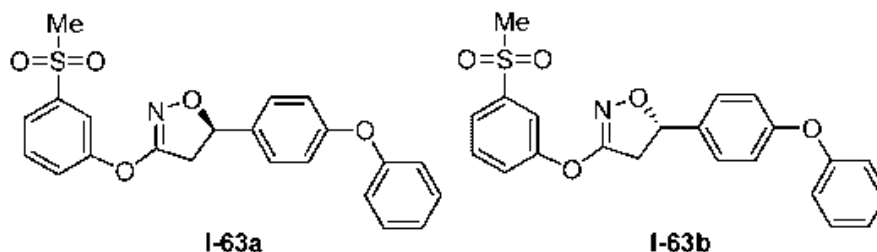
Пример 62



(I-62)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-62a и I-62b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и метил 4-гидроксibenзоата, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=389,7$ m/z. Активность: А

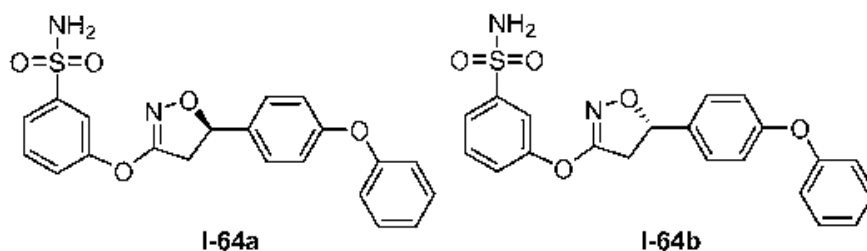
Пример 63



(I-63)

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-63a и I-63b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 3-(метилсульфонил)фенола, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=409,0$ m/z. Активность: С

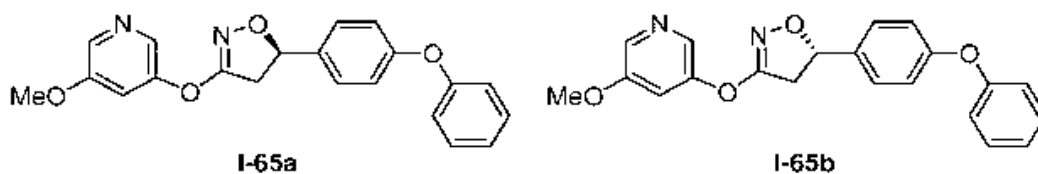
Пример 64



(I-64)

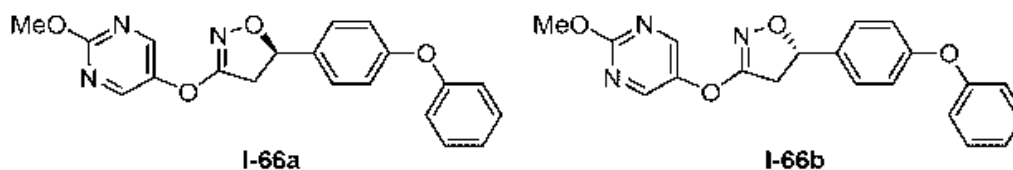
3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-64a и I-64b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 3-гидроксibenзолсульфонамида, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=409,0$ m/z. Активность: С

Пример 65

**(I-65)**

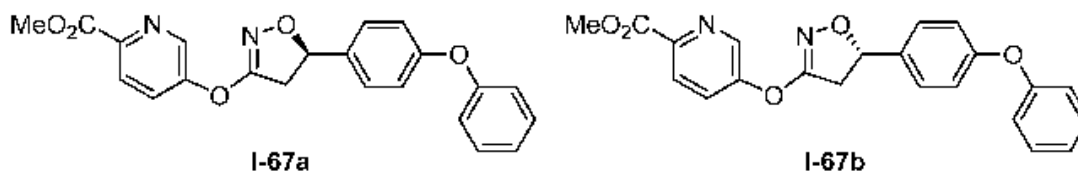
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-65a и I-65b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 5-метоксипиридин-3-ола, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 363,2$ m/z. Активность: А

Пример 66

**(I-66)**

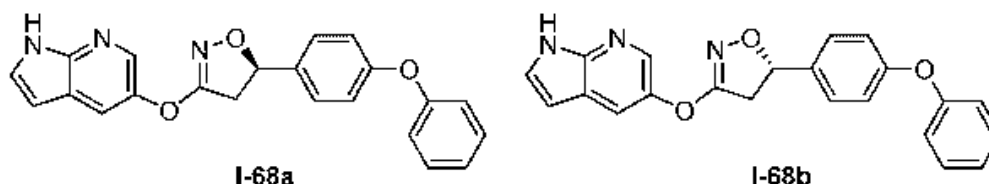
3-(пиримидин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-66a и I-66b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 5-гидроксипиримидина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 364,6$ m/z. Активность: А

Пример 67

**(I-67)**

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-67a и I-67b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и метил 5-гидроксипиколинат, с использованием Способа 3. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 392,1$ m/z. Активность: А

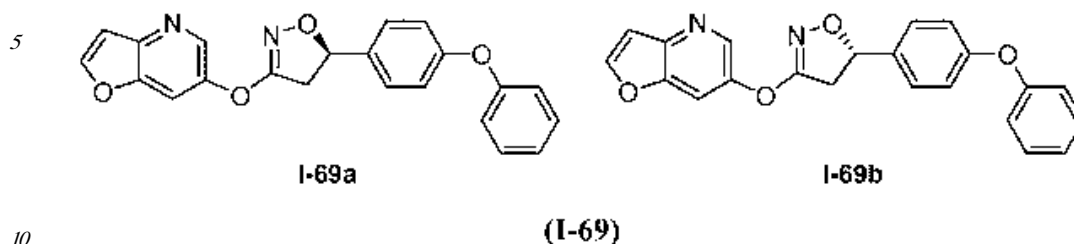
Пример 68

**(I-68)**

3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-68a и I-68b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ола, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием

способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 370,0$ m/z. Активность: А

Пример 69

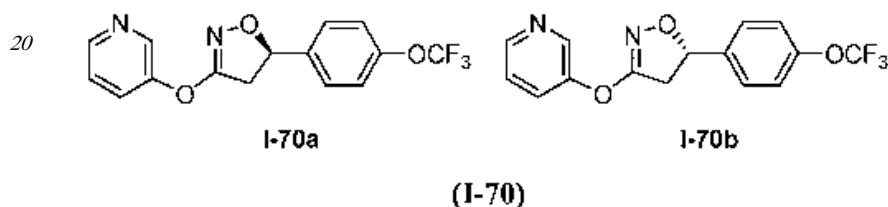


6-(4,5-дигидроизоксазол-3-илокси)фуоро[3,2-b]пиридин I-69a и I-69b получали в 2 стадии, исходя из рацемического соединения I-10 и фуоро[3,2-b]пиридин-6-ола, с использованием Способа 5, после того как фуоро[3,2-b]пиридин-6-ол был получен из 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[3,2-b]пиридина с использованием

15

Способа 11. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 374,2$ m/z. Активность: А

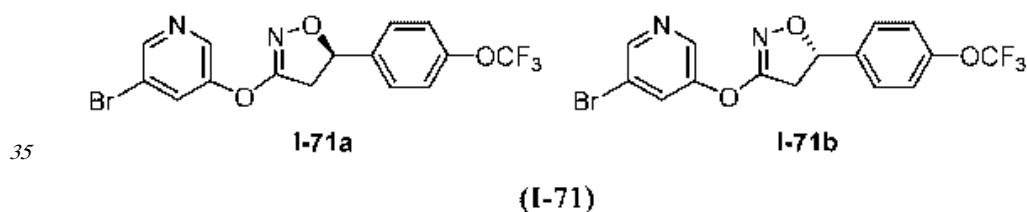
Пример 70



3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-70a и I-70b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 324,1$ m/z. Активность: А

30

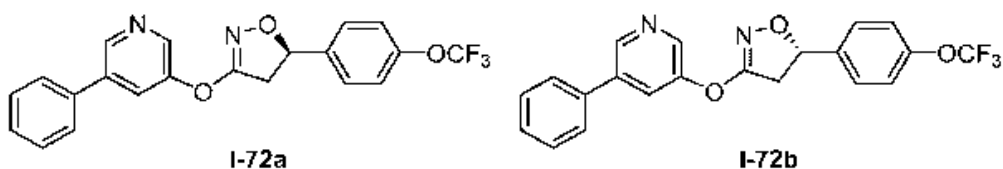
Пример 71



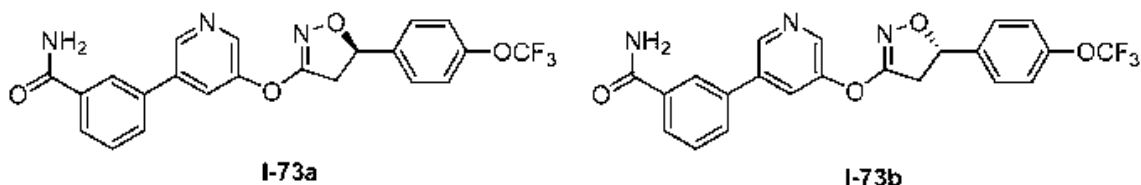
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-71a и I-71b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и 5-бром-3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 402,5$ m/z. Активность: А

45

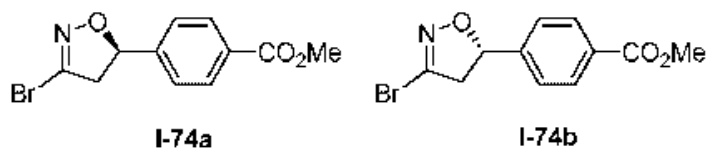
Пример 72

**(I-72)**

Рацемическое соединение I-71 (1,0 экв.), фенолбороновую кислоту (1,1 экв.), ацетат калия (1,0 экв.), карбонат цезия (3,0 экв.) и продукт присоединения дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (14 мол.%) суспендировали в 1 мл DMSO и продували при помощи Ar. Полученную смесь герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 1 часа. Неочищенную смесь переносили в делительную воронку с избыточным количеством воды и экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (2×). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 2-10% MeOH) с получением желаемого 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазола I-72a и I-72b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. [M+H]⁺=402,3 m/z. Активность: В

Пример 73**(I-73)**

Рацемическое соединение I-71 (1,0 экв.), 3-карбамоилфенолбороновую кислоту (1,1 экв.), ацетат калия (1,0 экв.), карбонат цезия (3,0 экв.) и продукт присоединения дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (14 мол.%) суспендировали в 1 мл DMSO и продували при помощи Ar. Полученную смесь герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 1 часа. Неочищенную смесь переносили в делительную воронку с избыточным количеством воды и экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (2×). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 2-10% MeOH) с получением желаемого 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазола I-73a и I-73b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. [M-H]⁻=442,0 m/z. Активность: А

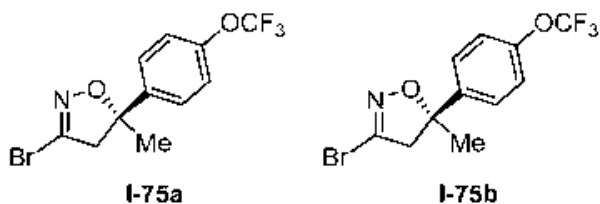
Пример 74**(I-74)**

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-74a и I-74b получали в 1 стадию, исходя из метил 4-

винилбензоата, с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 283,6$ m/z. Активность: А

Пример 75

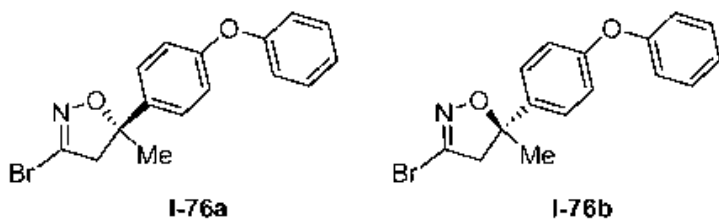


(I-75)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-75a и I-75b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4'-(трифторметокси)ацетофенона с использованием Способа 6, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 323,0$ m/z. Активность: А

Пример 76

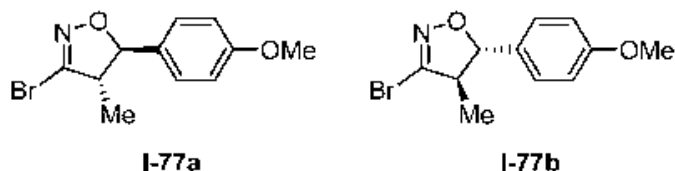


(I-76)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-76a и I-76b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4'-феноксиацетофенона с использованием Способа 6, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 331,0$ m/z. Активность: А

Пример 77

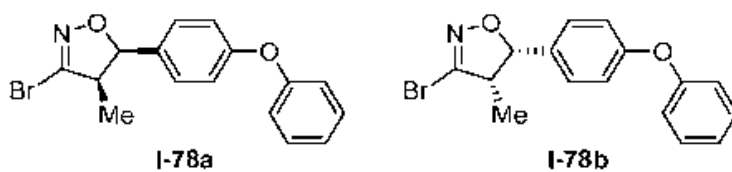


(I-77)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-77a и I-77b получали в 1 стадию, исходя из транс-анетолы, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 269,0$ m/z. Активность: С

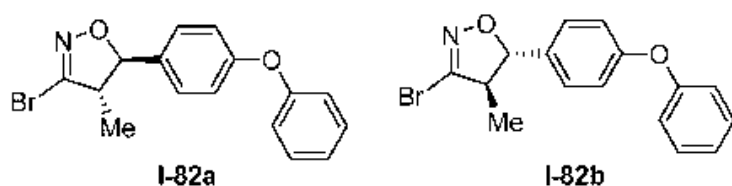
Пример 78



(I-78)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-78a и I-78b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 4-феноксибензальдегида с использованием Способа 6 (за исключением того, что использовали этилтрифенилфосфонийбромид вместо метилтрифенилфосфонийбромида) с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 331,0$ m/z. Активность: А

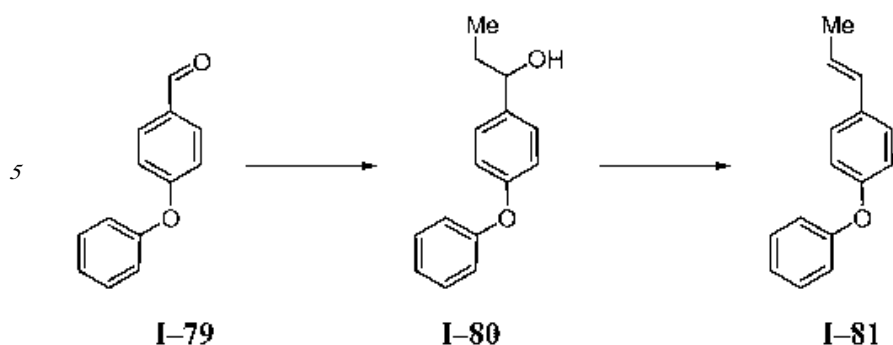
Пример 79



(I-82)

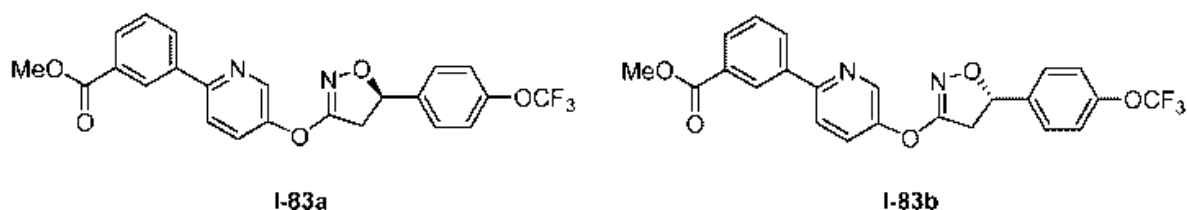
3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-82a и I-82b получали в 3 стадии, исходя из 4-феноксибензальдегида, следующим образом: 4-феноксибензальдегид (1,0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0,20 М в расчете на тетрагидрофуран) и охлаждали до 0°C. Добавляли этилмагнийбромид (1,0 М в ТГФ, 1,2 экв.) по каплям, затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при 23°C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и концентрировали для удаления тетрагидрофурана. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого спирта I-80.

Очищенный спирт I-80 затем растворяли в пиридине (0,80 М в расчете на спирт). Добавляли оксихлорид фосфора (1,1 экв.) и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем добавления избыточного количества воды. Смесь затем разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением желаемого алкена I-81.



Алкен I-81 затем преобразовывали в желаемый 3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-82a и I-82b, с использованием Способа 2. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^+ = 331.0$ m/z. Активность: В.

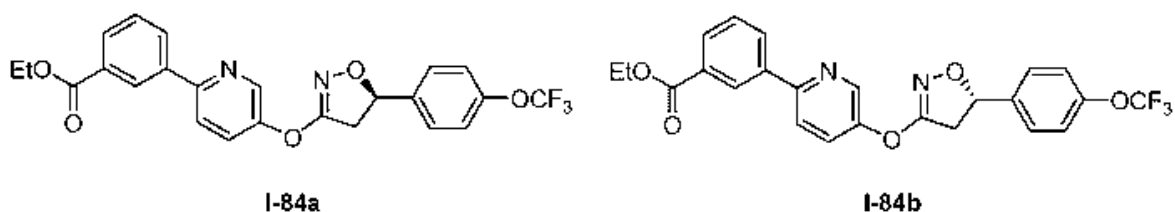
Пример 80



(I-83)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-83a и I-83b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и метил 3-(5-гидроксипиридин-2-ил)бензоата, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 460,1$ m/z. Активность: В

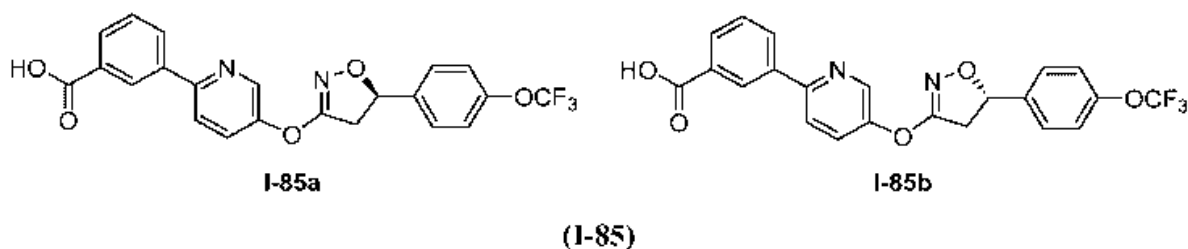
Пример 81



(I-84)

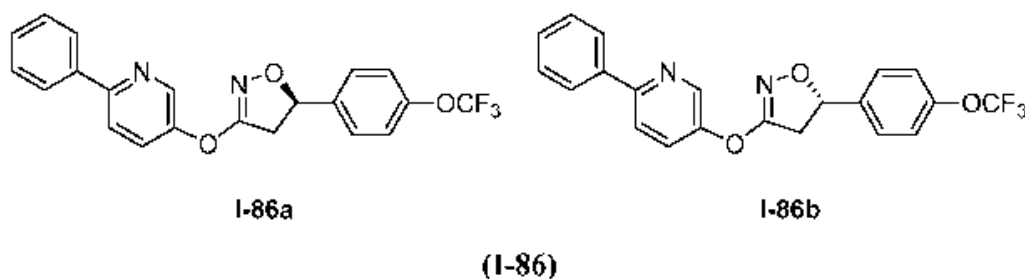
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-84a и I-84b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и этил 3-(5-гидроксипиридин-2-ил)бензоата, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 474,1$ m/z. Активность: В

Пример 82



Рацемическое соединение I-83 (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран/вода (0,06 М) и добавляли гидроксид лития (8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для
 10 перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тетрагидрофуран удаляли под потоком азота и оставшийся раствор подкисляли до рН<2 1 н. раствором HCl с получением желаемой кислоты I-85a и I-85b в виде белого
 твердого вещества, которое выделяли при помощи вакуумного фильтрования. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных
 15 в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. [M-H]⁻=443,0 m/z. Активность: В

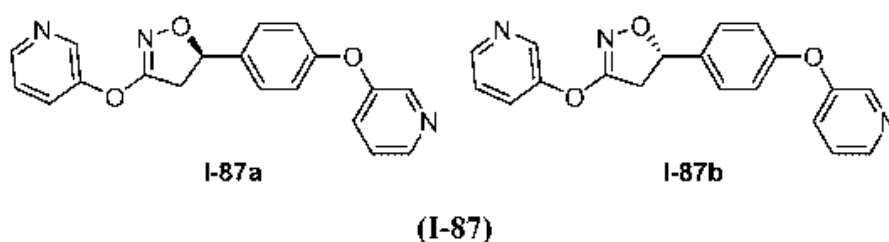
Пример 83



3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-86a и I-86b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и 6-фенилпиридин-3-ола, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ,
 25

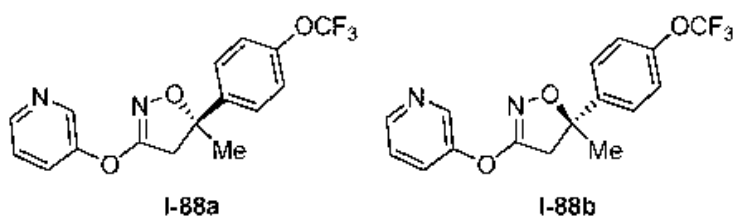
30 раскрытый в настоящей заявке. [M+H]⁺=402,2 m/z. Активность: В

Пример 84



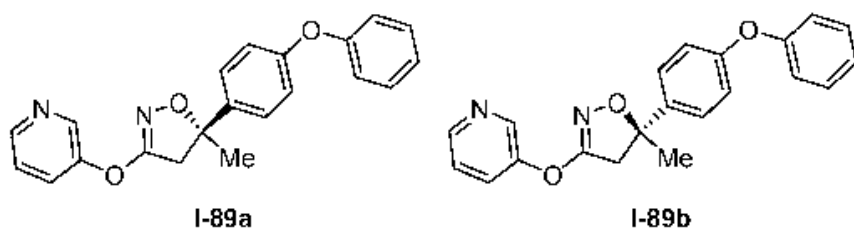
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-87a и I-87b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-12 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ,
 40 раскрытый в настоящей заявке. [M+H]⁺=333,5 m/z. Активность: А

Пример 85

**(I-88)**

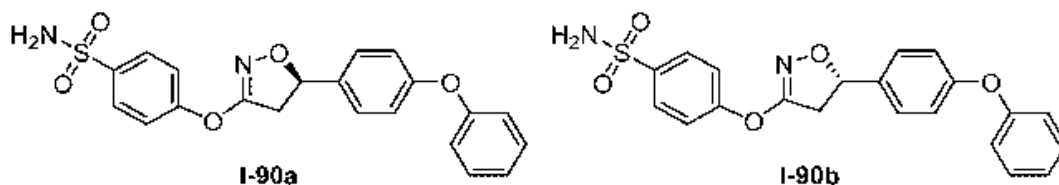
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-88a и I-88b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-75 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ,

раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 340,2$ m/z. Активность: В

Пример 86**(I-89)**

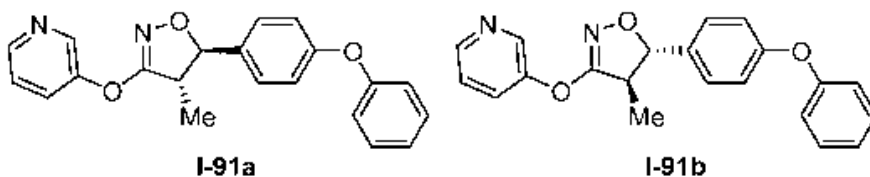
3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-89a и I-89b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-76 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ,

раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 348,4$ m/z. Активность: А

Пример 87**(I-90)**

3-фенокси-4,5-дигидроизоксазол I-90a и I-90b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и 4-гидроксибензолсульфонамид, с использованием Способа 4. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ,

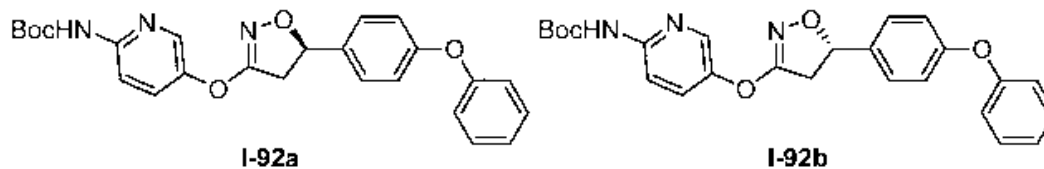
раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 410,8$ m/z. Активность: А

Пример 88**(I-91)**

транс 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-91a и I-91b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-78 или I-82 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной

ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 346,2$ m/z. Активность: С

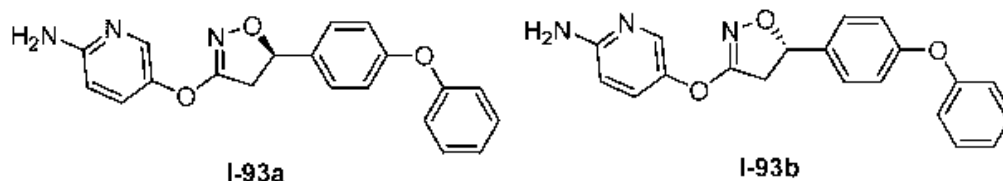
Пример 89



(I-92)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-92a и I-92b получали в 2 стадии, исходя из рацемического соединения I-10 и трет-бутилового эфира (5-гидроксипиридин-2-ил)-карбаминовой кислоты, с использованием Способа 5 после образования трет-бутилового эфира (5-гидроксипиридин-2-ил)-карбаминовой кислоты из трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илкарбата с использованием Способа 11. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 447,9$ m/z. Активность: С

Пример 90

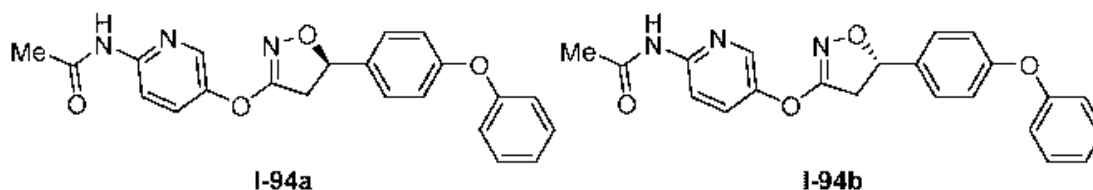


(I-93)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-92 растворяли в трифторуксусной кислоте (0,20 М в расчете на изоксазол) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли в условиях вакуума и неочищенный остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2х) с получением I-93a и I-93b в виде TFA соли (белое твердое вещество). Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 347,1$ m/z. Активность: А

Пример 91



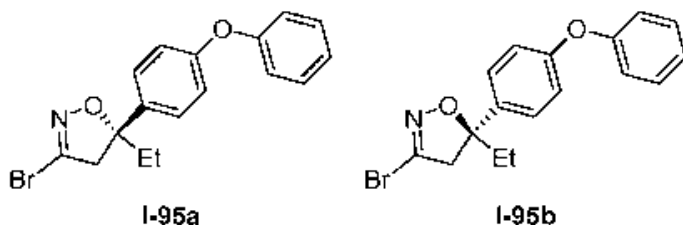
(I-94)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-93 растворяли в метилхлориде (0,03 М в расчете на изоксазол), затем добавляли триэтиламин (4,0 экв.) и уксусный ангидрид (3,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания

в течение 16 часов, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×) и насыщенным соевым раствором (1×). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением ацетата I-94a и I-94b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[\text{M}-\text{H}]^- = 388,1$ m/z. Активность: А

Пример 92

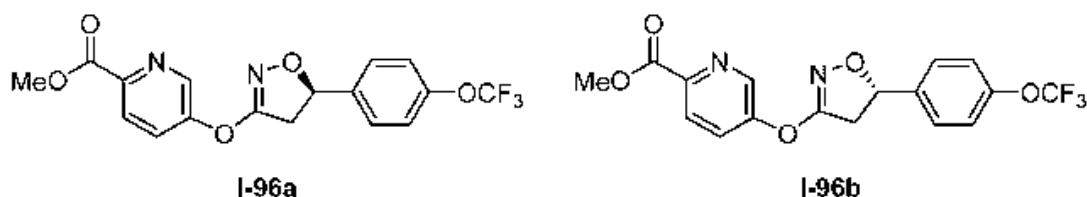


(I-95)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-95a и I-95b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 1-(4-феноксифенил)пропан-1-она с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,7$ m/z. Активность: А

Пример 93



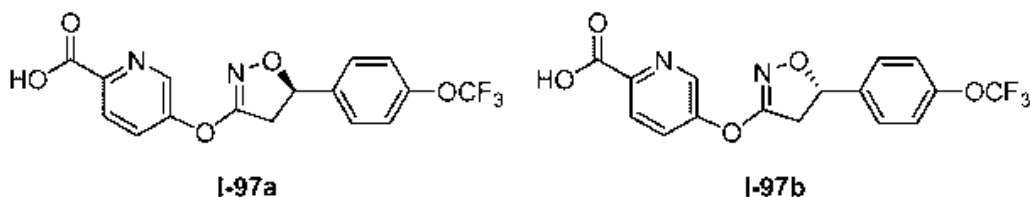
(I-96)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-96a и I-96b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и метилового эфира 5-гидроксипиколиновой кислоты, в соответствии со следующей процедурой: 3-бром-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидроизоксазол (1,0 экв.), метиловый эфир 5-гидроксипиколиновой кислоты (1,2 экв.) и гидрокарбонат цезия (1,50 экв.) суспендировали в N,N-диметилформамиде (0,32 М в расчете на дигидроизоксазол). Смесь затем дегазировали при помощи аргона, затем нагревали до 130°C в течение 4 часов, после этого наблюдали только желаемый продукт и соответствующую кислоту при помощи ЖХ/МС. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили, выливая смесь в раствор хлорида аммония в воде (30% масс., 0,08 М в расчете на дигидроизоксазол). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде коричневого твердого вещества, которое можно было перекристаллизовывать из абсолютного этанола, с получением рацемического 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазола I-96, который выделяли путем фильтрования в виде белого твердого вещества (25% выход). Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383,8$

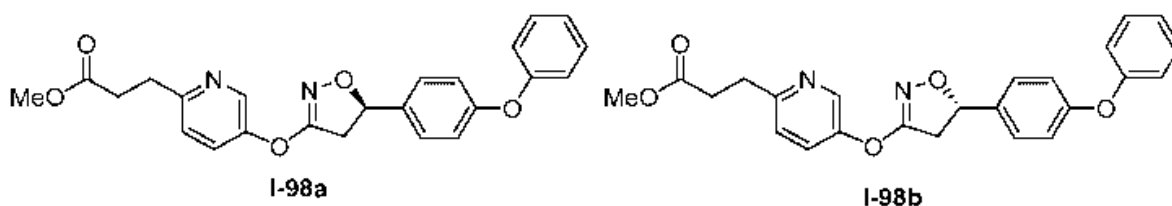
m/z. Активность: А

Пример 94

**(I-97)**

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-96 (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран/вода (0,06 М) и добавляли гидроксид лития (8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тетрагидрофуран удаляли под потоком азота и оставшийся раствор подкисляли до pH<2 1 н. раствором HCl с получением желаемых кислотных энантиомеров I-97a и I-97b в виде белого твердого вещества, которое выделяли при помощи вакуумного фильтрования. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 369,3$ m/z. Активность: А

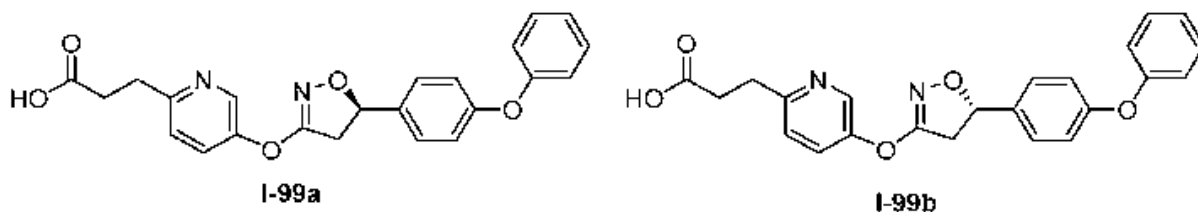
Пример 95

**(I-98)**

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-98a и I-98b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-10 и метилового эфира 3-(5-гидроксипиридин-2-ил) пропановой кислоты, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 418,1$ m/z. Активность: А

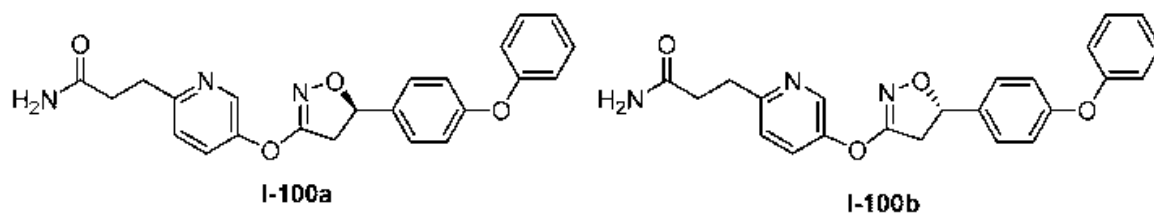
Пример 96

**(I-99)**

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-98 (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран/вода (0,06 М) и добавляли гидроксид лития (8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тетрагидрофуран удаляли под потоком азота и оставшийся раствор подкисляли до pH<2 1 н. раствором HCl с получением желаемой кислоты I-99a и I-99b в виде белого твердого вещества, которое выделяли при помощи вакуумного фильтрования. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной

ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 402,8$ m/z. Активность: А

Пример 97

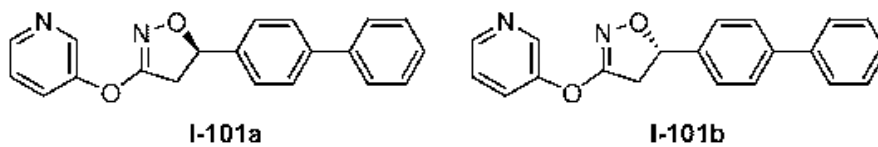


(I-100)

Рацемическое соединение I-98 растворяли в растворе аммиака в метаноле (7,0 М в метаноле, 0,02 М в расчете на изоксазол). Реакционную смесь герметично закрывали и оставляли для перемешивания при 23°C в течение 72 часов, после чего растворитель и избыточное количество аммиака удаляли под потоком азота с получением светло-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с гексаном, с получением

желаемого амида I-100a и I-100b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей

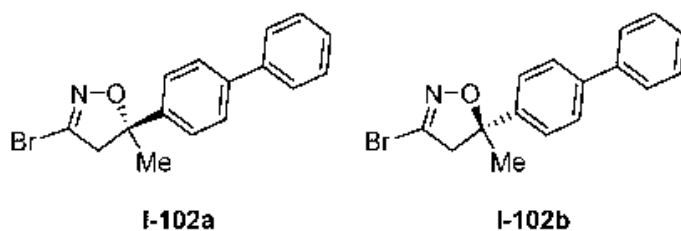
Пример 98



(I-101)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-101a и I-101b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-9 и 3-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 316,8$ m/z. Активность: А

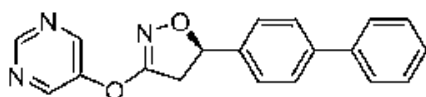
Пример 99



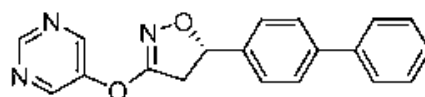
(I-102)

3-бром-4,5-дигидроизоксазол I-102a и I-102b получали в 2 стадии, начиная с образования алкена из 1-(бифенил-4-ил)этанона с использованием Способа 8, с последующим циклоприсоединением с использованием Способа 1. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 315,7$ m/z. Активность: А

Пример 100



I-103a

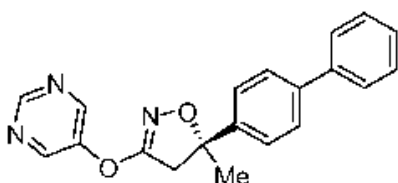


I-103b

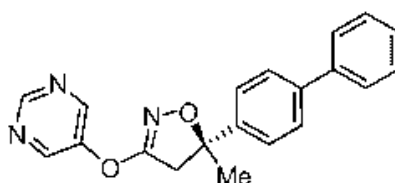
(I-103)

3-(пиридин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-103a и I-103b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-9 и 5-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 318,7$ m/z. Активность: А

Пример 101



I-104a

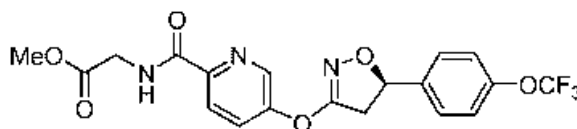


I-104b

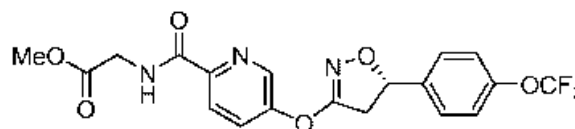
(I-104)

3-(пиридин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-104a и I-104b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-102 и 5-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 332,6$ m/z. Активность: А

Пример 102



I-105a



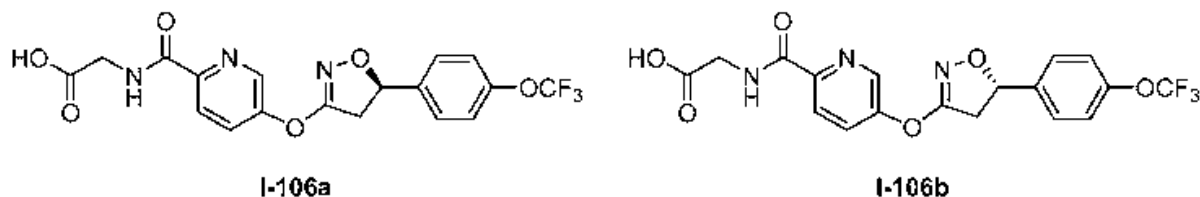
I-105b

(I-105)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-97 (1,0 экв.) растворяли в метилхлориде (0,03 М в расчете на изоксазол). Добавляли тионилхлорид (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем смесь концентрировали в условиях вакуума с получением бежевого твердого вещества, которое подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×). Полученное твердое вещество снова растворяли в тетрагидрофуране (0,03 М в расчете на изоксазол), затем добавляли метиловый эфир глицина (1,5 экв.) с последующим добавлением триэтиламина (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем смесь переносили в делительную воронку с избыточным количеством воды и этилацетата. Органический слой затем промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества, которое очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), с получением амида I-105a и I-105b в виде белого твердого вещества. Эти соединения

можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 437,5$ m/z. Активность: А

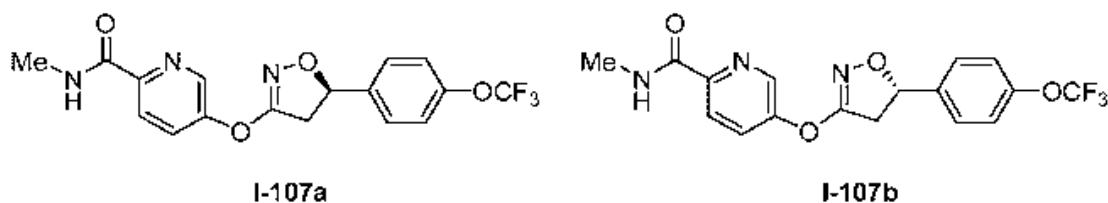
Пример 103



(I-106)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-105 (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран/вода (0,06 М) и добавляли гидроксид лития (8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тетрагидрофуран удаляли под потоком азота и оставшийся раствор подкисляли до pH < 2 н. раствором HCl с получением желаемой кислоты I-106a и I-106b в виде белого твердого вещества, которое выделяли при помощи вакуумного фильтрования. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^- = 423,7$ m/z. Активность: А

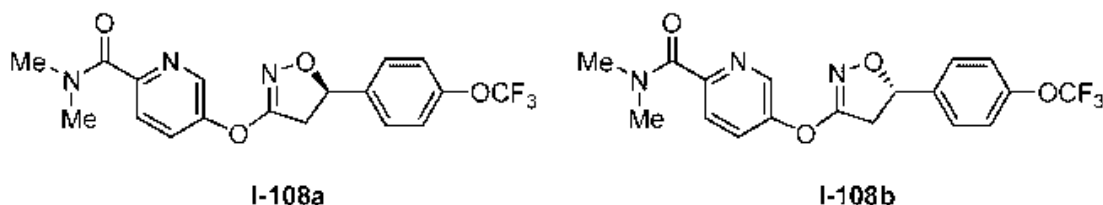
Пример 104



(I-107)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-107a и I-107b получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре Примера 102, за исключением того, что использовали метиламин вместо метилового эфира глицина. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+ = 382,5$ m/z. Активность: А

Пример 105

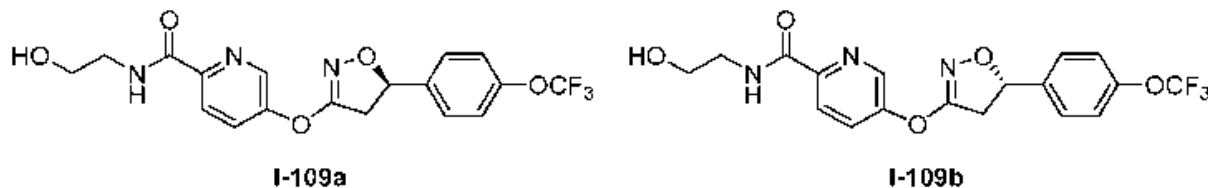


(I-108)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-108a и I-108b получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре Примера 102, за исключением того, что использовали диметиламин вместо метилового эфира глицина. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области

техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=396,6$ m/z. Активность: В

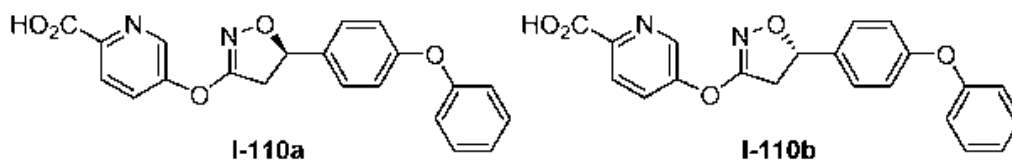
Пример 106



(I-109)

3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-109a и I-109b получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре Примера 102, за исключением того, что использовали этаноламин вместо метилового эфира глицина. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M-H]^-=409,9$ m/z. Активность: А

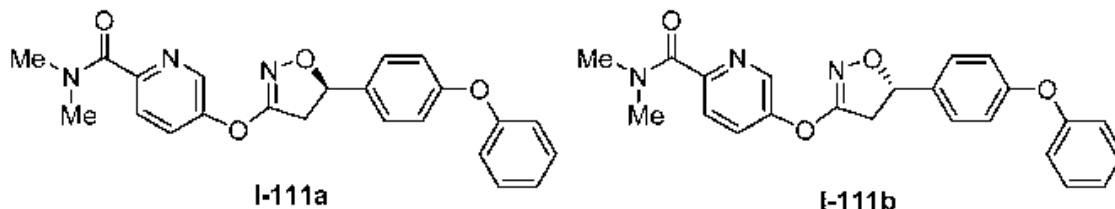
Пример 107



(I-110)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-67 (1,0 экв.) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран/вода (0,06 М) и добавляли гидроксид лития (8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего тетрагидрофуран удаляли под потоком азота и оставшийся раствор подкисляли до pH < 2 н. раствором HCl с получением желаемой кислоты I-110a и I-110b в виде белого твердого вещества, которое выделяли при помощи вакуумного фильтрования. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=376,5$ m/z. Активность: А

Пример 108



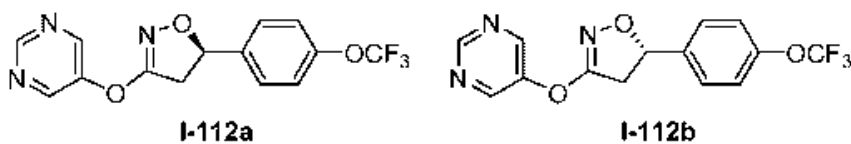
(I-111)

Рацемический 3-(пиридин-3-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-67 растворяли в растворе диметиламина в метаноле (2,0 М в тетрагидрофуране, 0,02 М в расчете на изоксазол). Реакционную смесь герметично закрывали и оставляли для перемешивания при 23°C в течение 72 часов, после чего растворитель и избыточное количество диметиламина удаляли под потоком азота с получением светло-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с гексаном, с получением желаемого амида I-111a и I-

111b в виде белого твердого вещества. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники.

Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. $[M+H]^+=405,1$ m/z. Активность: А

Пример 109



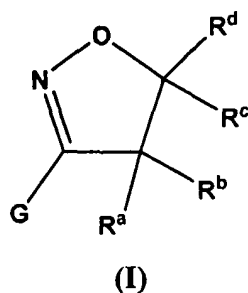
(I-112)

3-(пиридин-5-илокси)-4,5-дигидроизоксазол I-112a и I-112b получали в 1 стадию, исходя из рацемического соединения I-14 и 5-гидроксипиридина, с использованием Способа 5. Эти соединения можно разделить с использованием способов хиральной ВЭЖХ, известных в данной области техники. Например, см. способ хиральной ВЭЖХ, раскрытый в настоящей заявке. Активность: А

Пример 110

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая форма, где:

каждый из R^a , R^b и R^c независимо представляет собой -H, C_{1-10} алкил или C_{1-10} пергалогеналкил, R^d представляет собой группу -L-Z и Z представляет собой C_{6-14} арил, который может быть замещенным $(R^{15})_z$, где z имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или незамещенным, и R^{15} представляет собой фтор, бром, хлор и иод, фторфенил, C_{1-10} пергалогеналкил, $SO_2N(R^{18})_2$, $-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, C_{1-10} алкил, C_{6-14} арил, R^{16} независимо представляет собой C_{6-14} арил, C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{2-10} алкинил, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы;

или две смежные R^{15} группы заменены группой $-O(C(R^2))_{1-2}O-$, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген;

R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, $-CH_2Ph$;

L представляет собой ковалентную связь;

G представляет собой $-OR^e$; и

R^e представляет собой C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы, и который может быть

замещенным $(R^h)_x$, где x имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^h независимо представляет собой фтор, бром, хлор, иод, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^i$, $-N(R^k)_2$, $-SR^i$, $-CO_2H$, $-CO_2R^i$, $-OC(=O)R^i$, $-C(=O)N(R^k)_2$, $-NR^kC(=O)R^i$, $-NR^kCO_2R^i$, $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, $-SO_2N(R^k)_2$, SO_2R^i , C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы, где каждый алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^i независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} карбоцикл; в каждом случае R^k независимо представляет собой водород, $-OH$, C_{1-10} алкил, который независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^m независимо представляет собой фтор, бром, хлор, иод, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2R^0$, $-C(=O)N(R^n)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} пергалогеналкил или два смежных R^m заместителя могут быть объединены с образованием $=O$;

в каждом случае R^0 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

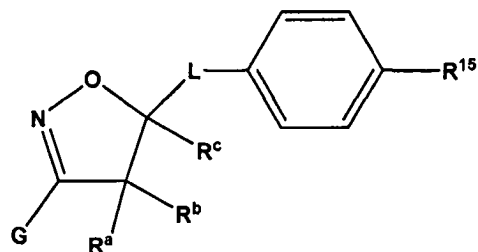
в каждом случае R^n независимо представляет собой водород.

2. Соединение по п.1, где R^a и R^b представляют собой $-H$ и R^c представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$.

3. Соединение по п.1, где каждый из R^a , R^b и R^c представляет собой $-H$.

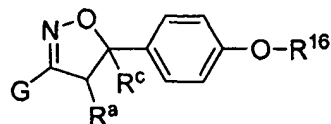
4. Соединение по п.1, где z имеет значение 1.

5. Соединение по п.4, где соединение представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую форму.

6. Соединение по п.5, где соединение представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую форму,

где R^{16} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{2-10} алкинил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы;

или две смежные R^{15} группы заменены группой $-O(C(R^2)_2)_{1-2}O-$, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

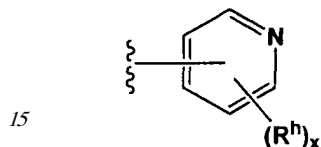
7. Соединение по п.6, где соединение представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую форму.

10 8. Соединение по п.1, где R^e представляет собой 5-14-членный гетероарил.

9. Соединение по п. 8, где R^e представляет собой пиридиновую группу формулы:



x имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4, и

каждый R^h независимо представляет собой фтор, бром, хлор, иод, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^i$,
 20 $-N(R^k)_2$, $-SR^i$, $-CO_2H$, $-CO_2R^i$, $-OC(=O)R^i$, $-C(=O)N(R^k)_2$, $-NR^kC(=O)R^i$, $-NR^kCO_2R^i$, $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, $-SO_2N(R^k)_2$, $-SO_2R^i$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы, где каждый алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3,
 25 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^i независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} карбоцикл;л;

в каждом случае R^k независимо представляет собой водород, $-OH$, C_{1-10} алкил,

30 который независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^m ;

в каждом случае R^m независимо представляет собой фтор, бром, хлор, иод, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2R^0$, $-C(=O)N(R^n)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} пергалогеналкил или два смежных R^m заместителя могут быть объединены с образованием $=O$;

35 в каждом случае R^0 независимо представляет собой C^{1-6} алкил;

в каждом случае R^n независимо представляет собой водород.

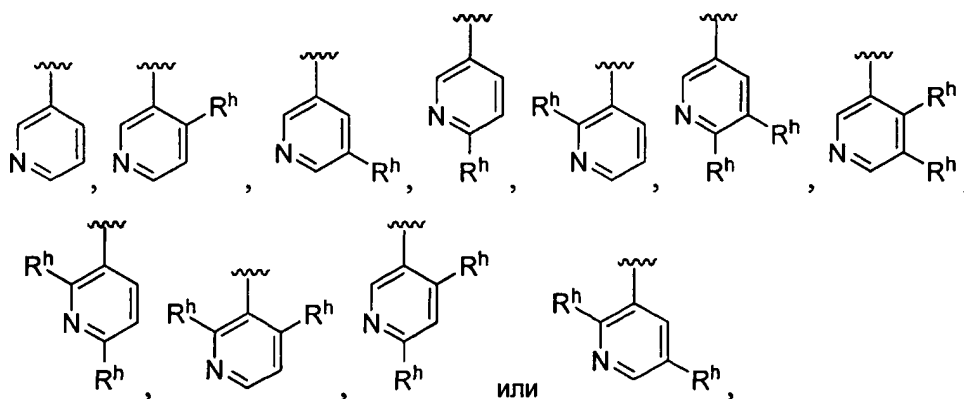
10. Соединение по п.9, где R^h представляет собой фтор, бром, хлор, иод, $-CN$, $-NO_2$,
 40 $-OR^i$, $-N(R^k)_2$, SR^i , $-CO_2H$, $-CO_2R^i$, $-OC(=O)R^i$, $-C(=O)N(R^k)_2$, $-NR^kC(=O)R^i$, $-NR^kCO_2R^i$, $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, $-SO_2N(R^k)_2$, $-SO_2R^i$, C_{1-10} алкил, C_6 арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома в кольце, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы, где
 45 каждый алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^m .

11. Соединение по п.10, где R^h представляет собой $-C(=O)R^i$, $-CO_2H$, $-SO_2R^i$ или 5-членный гетероарил, независимо замещенный 0 или 1 группой R^m .

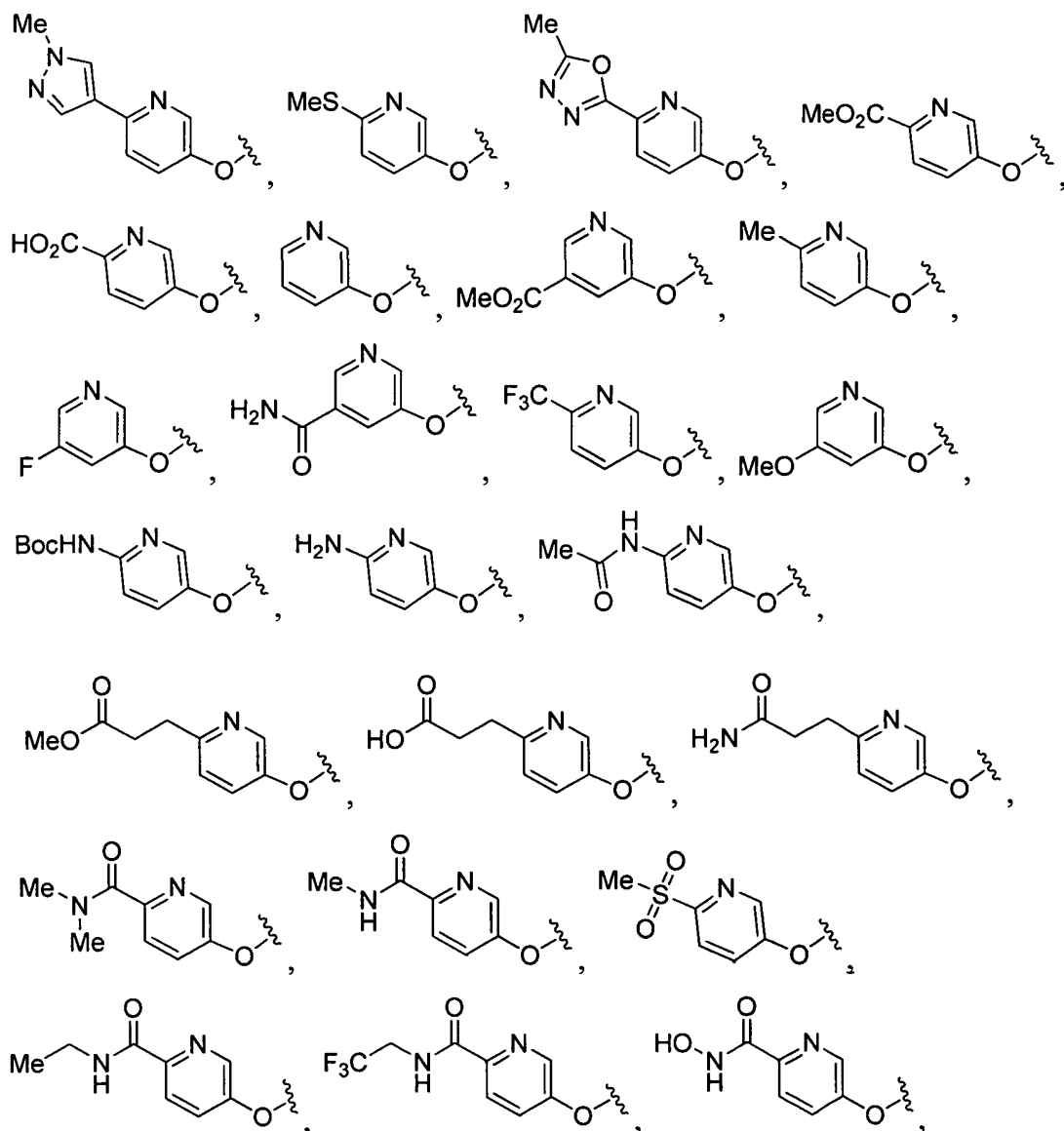
12. Соединение по п.11, где 5-членный гетероарил представляет собой пирролил,

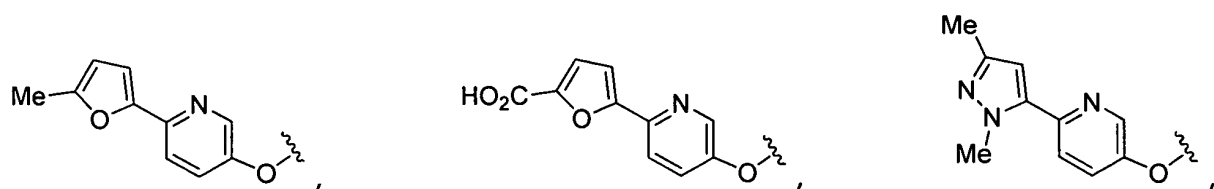
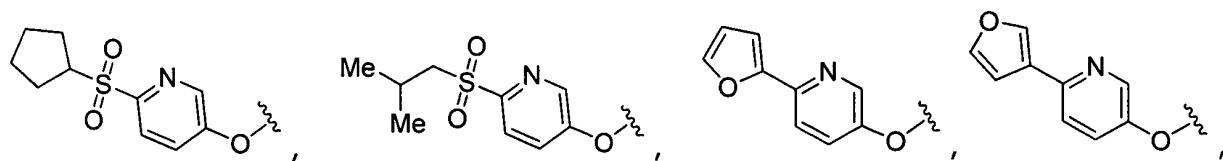
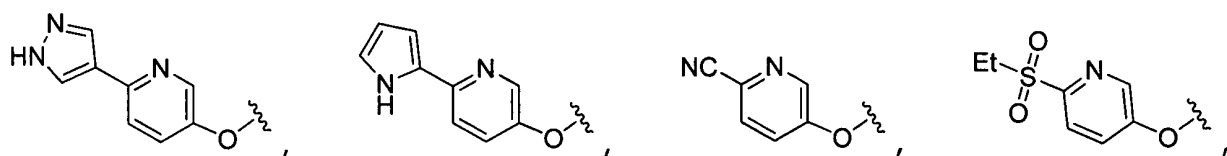
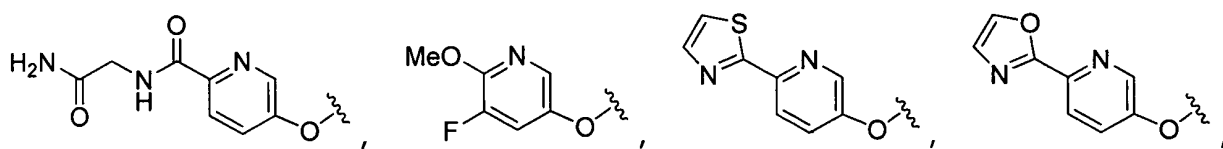
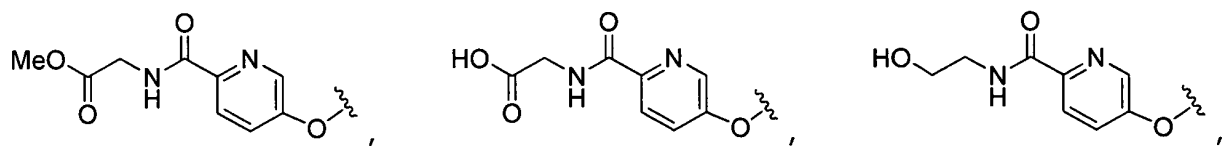
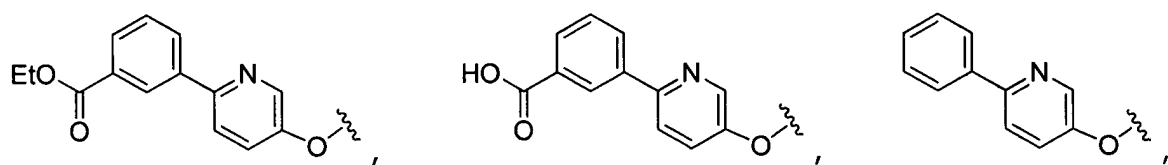
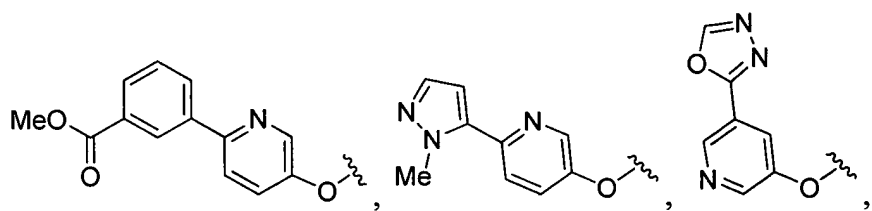
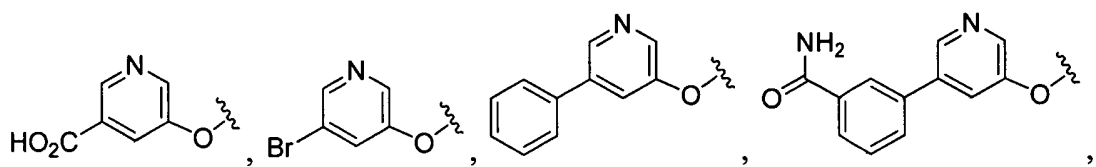
фуранил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил.

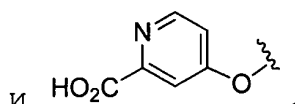
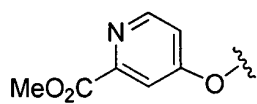
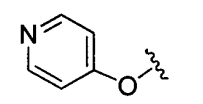
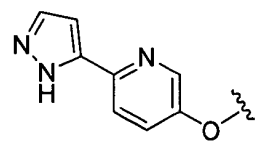
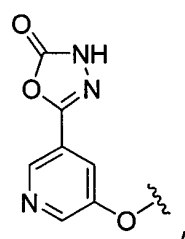
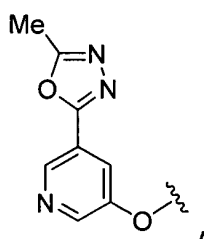
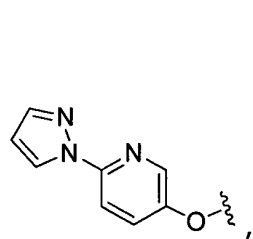
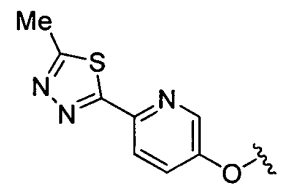
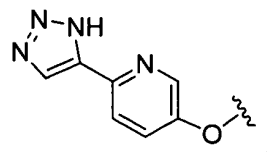
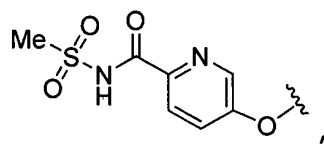
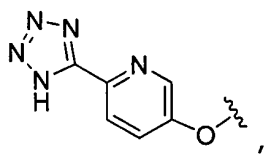
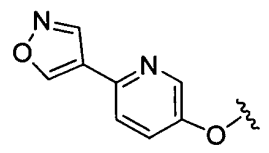
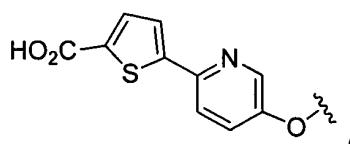
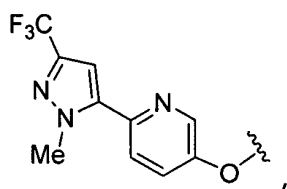
13. Соединение по п.9, где пиридинильная группа представляет собой 3-пиридинильную группу формулы:



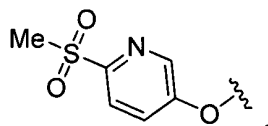
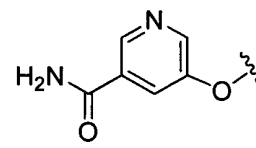
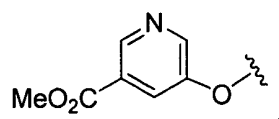
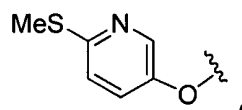
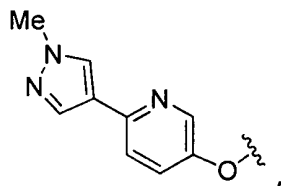
14. Соединение по п.8, где G представляет собой -OR^e формулы:







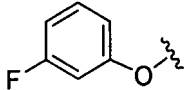
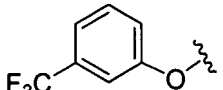
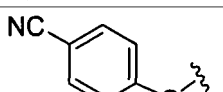
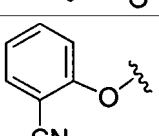
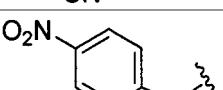
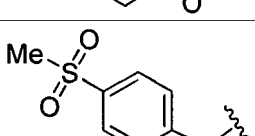
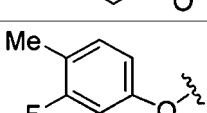
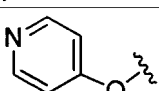
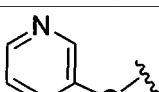
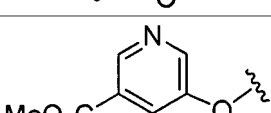
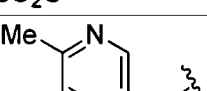
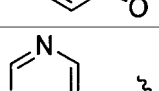
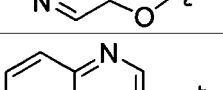
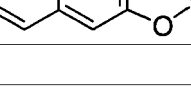
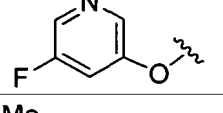
15. Соединение по п.14, где G представляет собой:

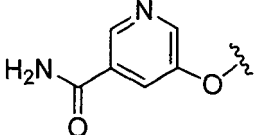
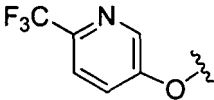
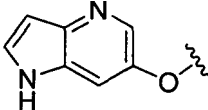
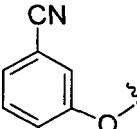
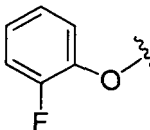
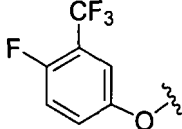
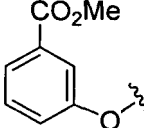
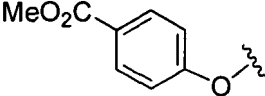
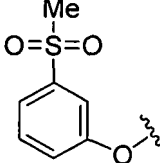
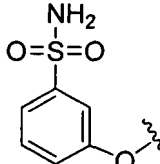
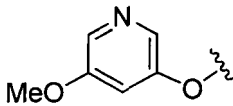
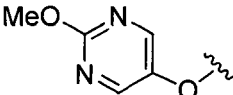
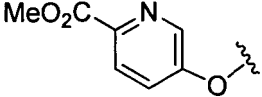


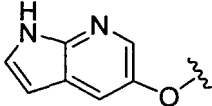
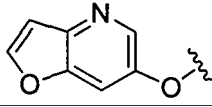
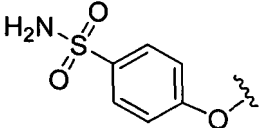
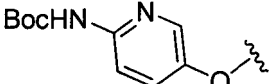
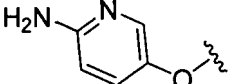
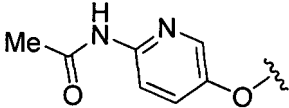
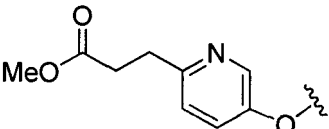
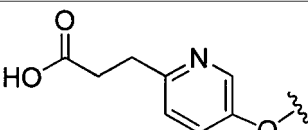
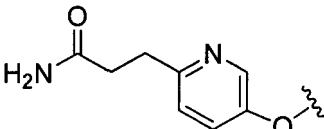
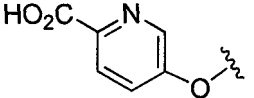
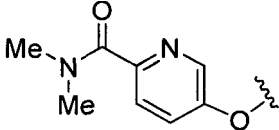
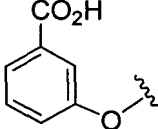
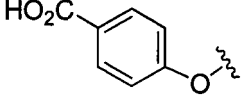
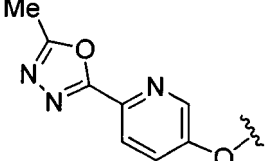
16. Соединение по пп.1-15, где соединение является по существу энантимерно чистым.

17. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:

40				
	Соединение	G	R ^a	R ^c
45	I-23		-H	-H
	I-24		-H	-H

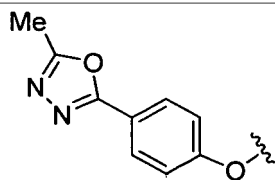
	I-25		-H	-H
5	I-26		-H	-H
	I-27		-H	-H
10	I-28		-H	-H
15	I-29		-H	-H
	I-30		-H	-H
20	I-31		-H	-H
	I-36		-H	-H
25	I-37		-H	-H
30	I-39		-H	-H
	I-40		-H	-H
35	I-41		-H	-H
	I-42		-H	-H
40	I-43		-H	-H
45	I-44		-H	-H

I-47		-H	-H
I-56		-H	-H
I-57		-H	-H
I-58		-H	-H
I-59		-H	-H
I-60		-H	-H
I-61		-H	-H
I-62		-H	-H
I-63		-H	-H
I-64		-H	-H
I-65		-H	-H
I-66		-H	-H
I-67		-H	-H

I-68		-H	-H
I-69		-H	-H
I-90		-H	-H
I-92		-H	-H
I-93		-H	-H
I-94		-H	-H
I-98		-H	-H
I-99		-H	-H
I-100		-H	-H
I-110		-H	-H
I-111		-H	-H
I-146		-H	-H
I-147		-H	-H
I-155		-H	-H

5

I-159

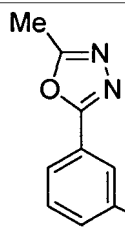


-H

-H

10

I-160

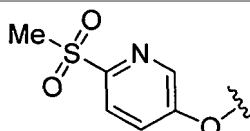


-H

-H

15

I-197

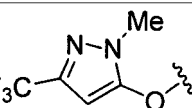


-H

-H

20

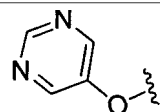
I-91 (транс)

-CH₃

-H

25

I-131

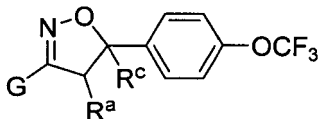


-H

-CF₃

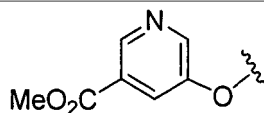
30

Соединение

R^aR^c

35

I-46

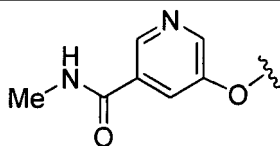


-H

-H

40

I-54

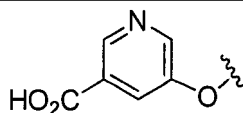


-H

-H

45

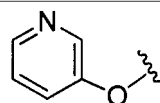
I-55



-H

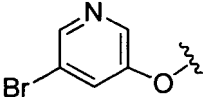
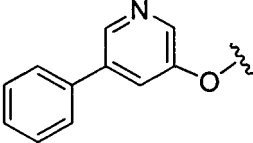
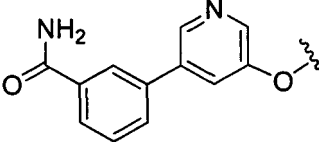
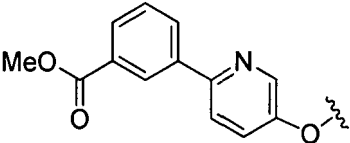
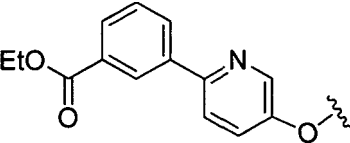
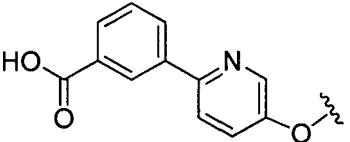
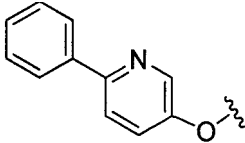
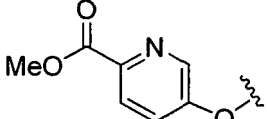
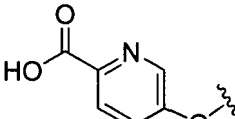
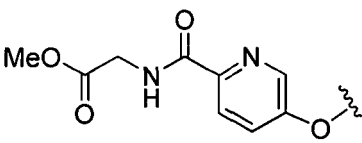
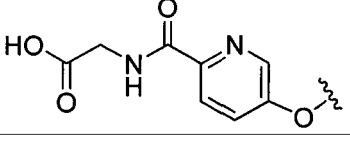
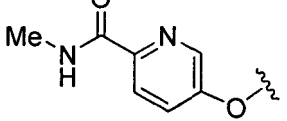
-H

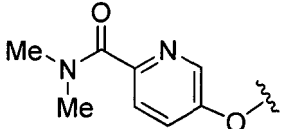
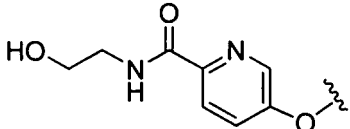
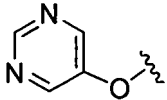
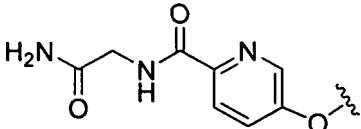
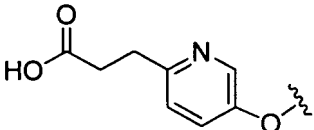
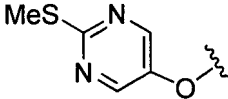
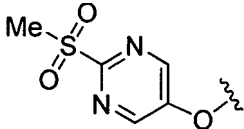
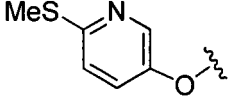
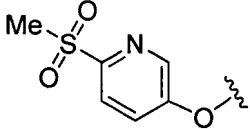
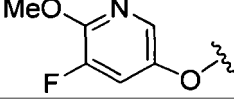
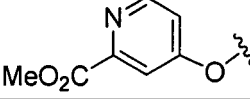
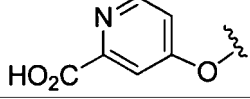
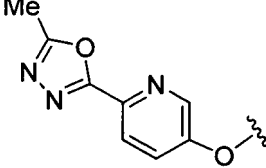
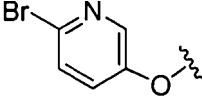
I-70

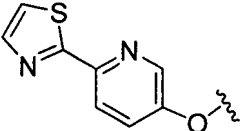
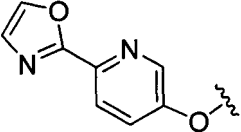
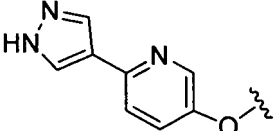
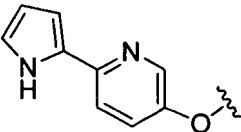
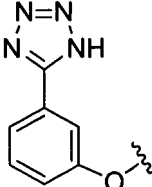
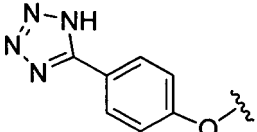
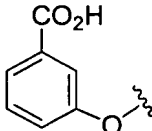
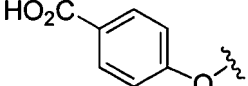
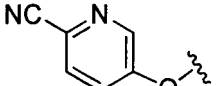
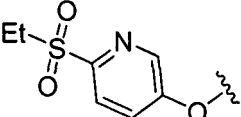
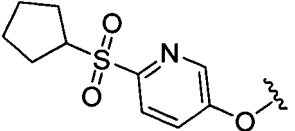
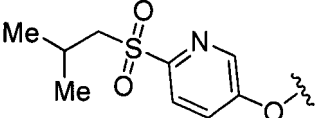


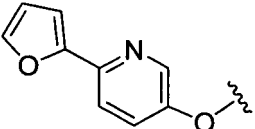
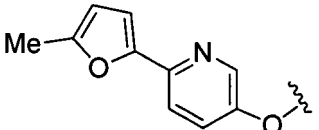
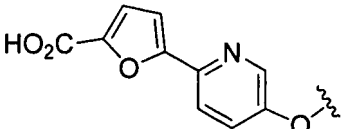
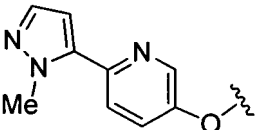
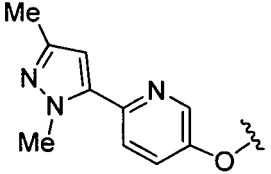
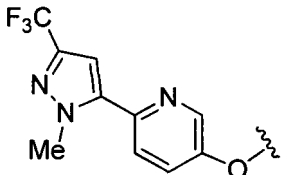
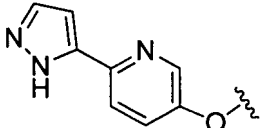
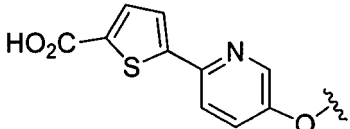
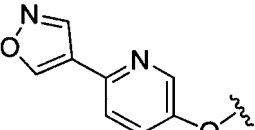
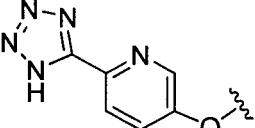
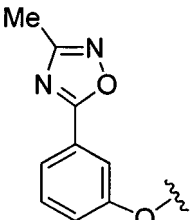
-H

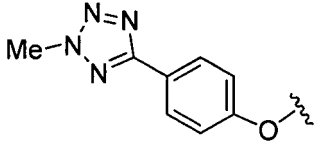
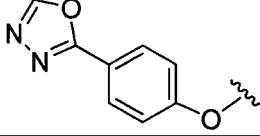
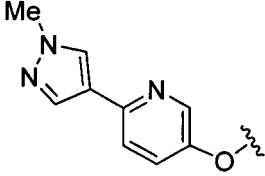
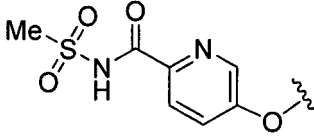
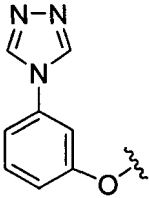
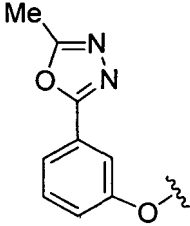
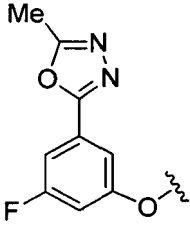
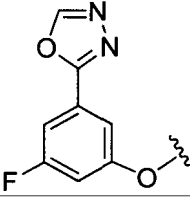
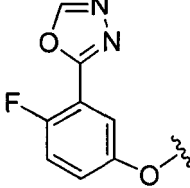
-H

	I-71		-H	-H
5	I-72		-H	-H
10	I-73		-H	-H
15	I-83		-H	-H
20	I-84		-H	-H
25	I-85		-H	-H
30	I-86		-H	-H
35	I-96		-H	-H
40	I-97		-H	-H
45	I-105		-H	-H
	I-106		-H	-H
	I-107		-H	-H

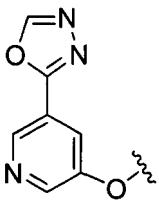
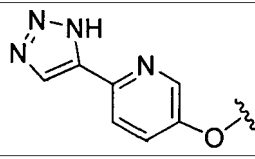
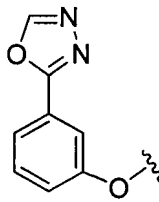
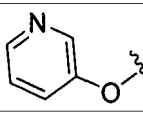
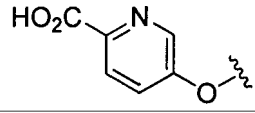
I-108		-H	-H
I-109		-H	-H
I-112		-H	-H
I-118		-H	-H
I-128		-H	-H
I-132		-H	-H
I-133		-H	-H
I-134		-H	-H
I-135		-H	-H
I-136		-H	-H
I-151		-H	-H
I-152		-H	-H
I-157		-H	-H
I-161		-H	-H

I-162		-H	-H
I-163		-H	-H
I-165		-H	-H
I-173		-H	-H
I-174		-H	-H
I-175		-H	-H
I-176		-H	-H
I-177		-H	-H
I-178		-H	-H
I-182		-H	-H
I-183		-H	-H
I-184		-H	-H

I-186		-H	-H
I-187		-H	-H
I-188		-H	-H
I-189		-H	-H
I-190		-H	-H
I-191		-H	-H
I-192		-H	-H
I-193		-H	-H
I-194		-H	-H
I-195		-H	-H
I-199		-H	-H

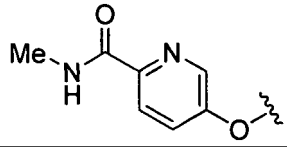
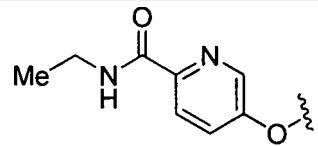
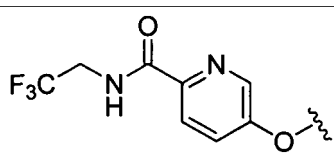
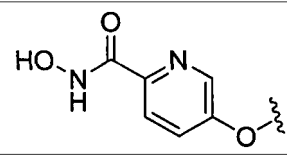
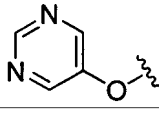
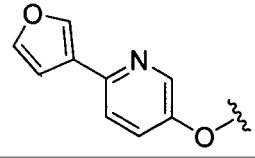
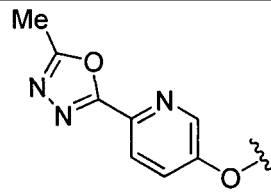
I-200		-H	-H
I-201		-H	-H
I-218		-H	-H
I-220		-H	-H
I-221		-H	-H
I-223		-H	-H
I-224		-H	-H
I-225		-H	-H
I-226		-H	-H

5

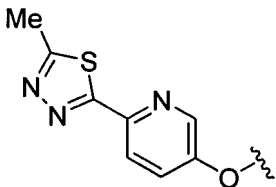
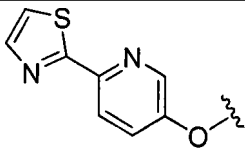
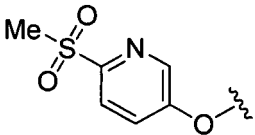
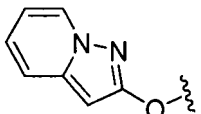
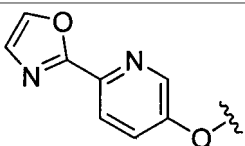
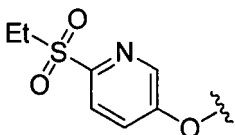
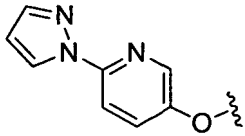
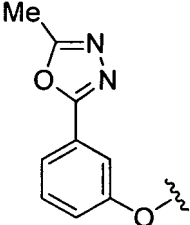
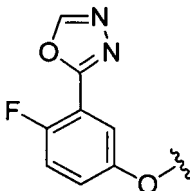
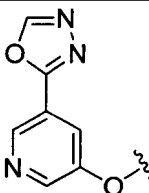
I-230		-H	-H
I-236		-H	-H
I-258		-H	-H
I-88		-H	-CH ₃
I-113		-H	-CH ₃

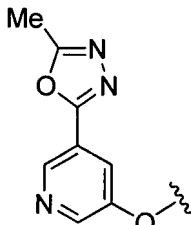
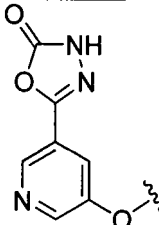
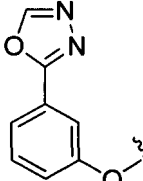
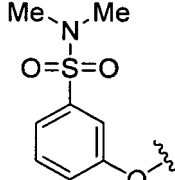
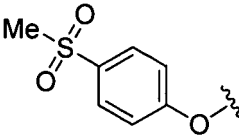
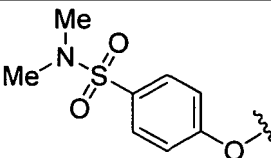
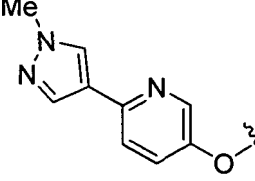
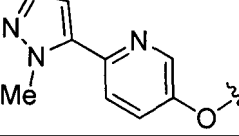
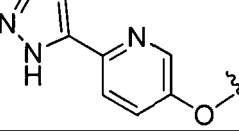
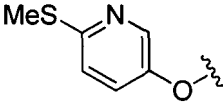
20

25

I-114		-H	-CH ₃
I-115		-H	-CH ₃
I-116		-H	-CH ₃
I-117		-H	-CH ₃
I-129		-H	-CH ₃
I-154		-H	-CH ₃
I-156		-H	-CH ₃

45

5	I-158		-H	-CH ₃
10	I-164		-H	-CH ₃
15	I-167		-H	-CH ₃
20	I-172		-H	-CH ₃
25	I-185		-H	-CH ₃
30	I-196		-H	-CH ₃
35	I-198		-H	-CH ₃
40	I-222		-H	-CH ₃
45	I-227		-H	-CH ₃
	I-228		-H	-CH ₃

5	I-229		-H	-CH ₃
10	I-231		-H	-CH ₃
15	I-232		-H	-CH ₃
20	I-233		-H	-CH ₃
25	I-234		-H	-CH ₃
30	I-235		-H	-CH ₃
35	I-240		-H	-CH ₃
40	I-241		-H	-CH ₃
45	I-242		-H	-CH ₃
	I-261		-H	-CH ₃

Соединение	G	R ^a	R ^c	
I-168		-H	-H	
I-169		-H	-H	
I-170		-H	-H	
I-216		-H	-H	
I-217		-H	-H	
I-219		-H	-H	
I-238		-H	-H	
I-259		-H	-H	
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ =галоген
I-121		-H	-H	-F
I-122		-H	-H	-F

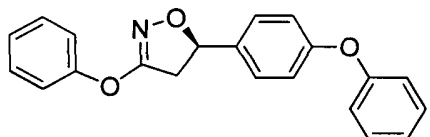
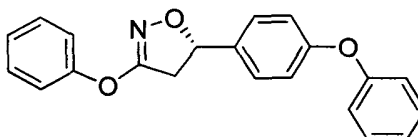
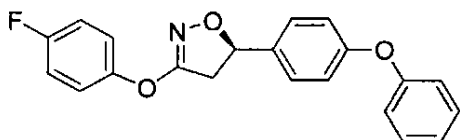
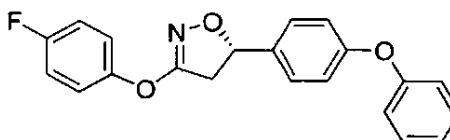
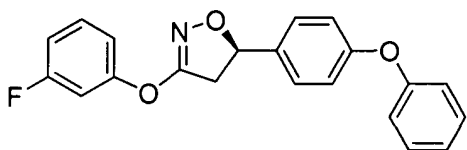
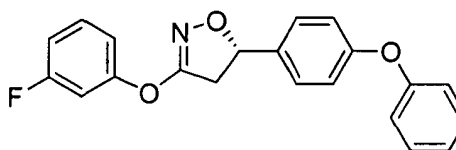
5	I-123		-H	-H	-F
	I-125		-H	-H	-Cl
	Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁶ =незамещенный алкил, алкинил
	I-143		-H	-H	
15	I-144		-H	-H	
	I-145		-H	-H	
	I-140		-H	-H	
25	I-141		-H	-H	
30	I-137		-H	-H	n-бутил
	I-138		-H	-H	n-бутил
	I-139		-H	-H	n-бутил
	I-38		-H	-H	-CH ₃
45	Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ =алкил, арил
	I-180		-H	-H	n-бутил
	I-181		-H	-H	n-бутил

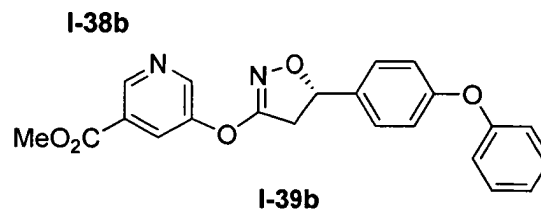
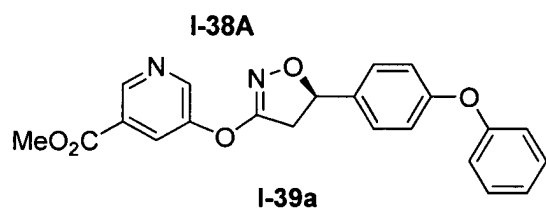
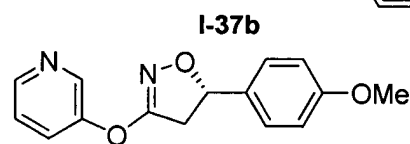
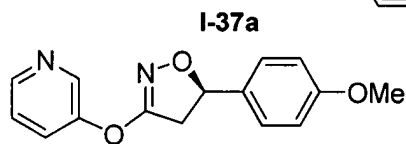
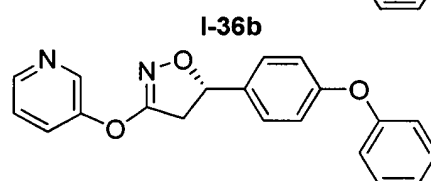
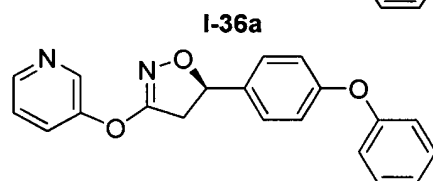
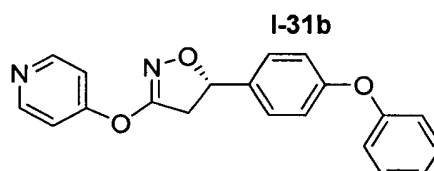
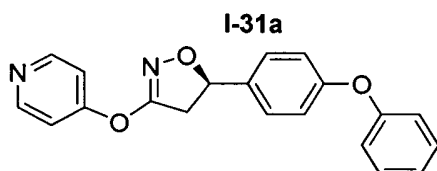
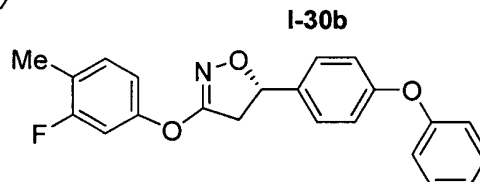
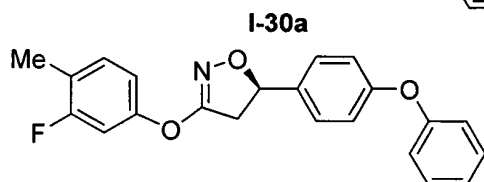
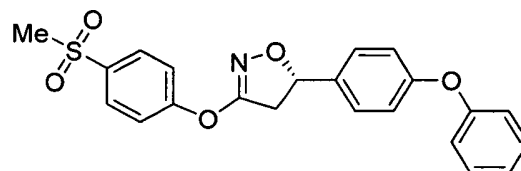
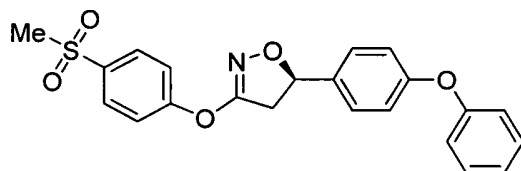
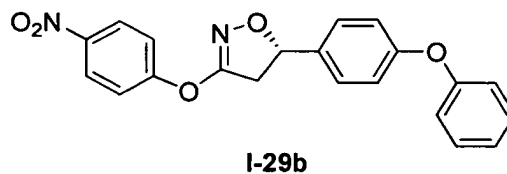
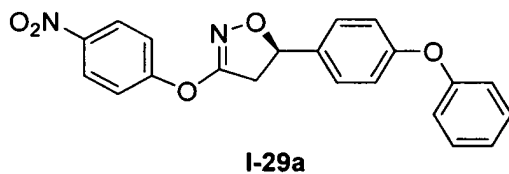
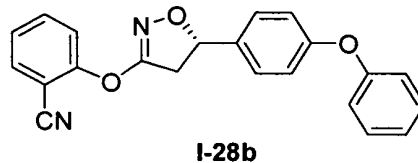
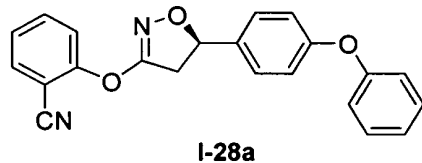
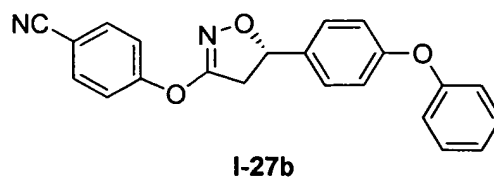
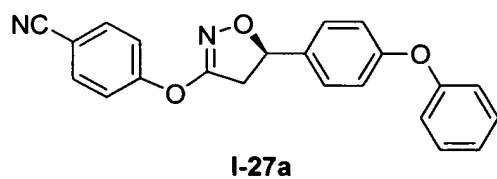
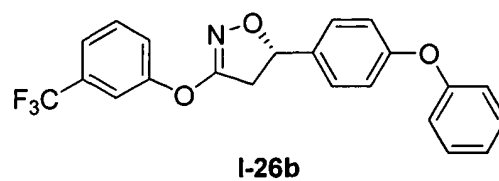
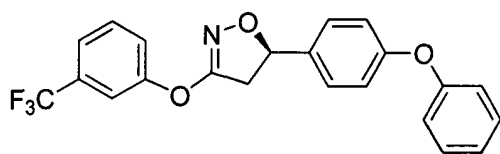
I-104		-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅
I-101		-H	-H	-C ₆ H ₅
I-103		-H	-H	-C ₆ H ₅
Соединение	G			R ¹⁵ =галоген
I-153				-Cl
I-149				-Br
I-150				-Br
I-237				-Br
Соединение	G		R ^a	R ^c
I-87			-H	-H
Соединение	G		R ^a	R ^c
I-166			-H	-H
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ² =H, галоген

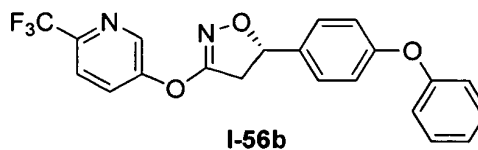
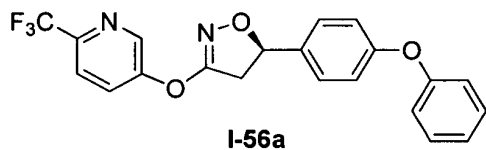
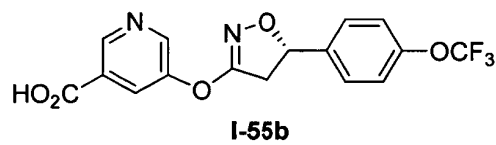
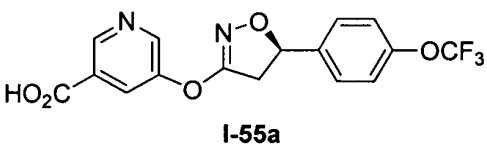
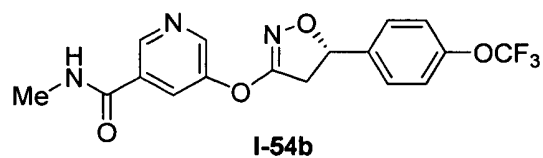
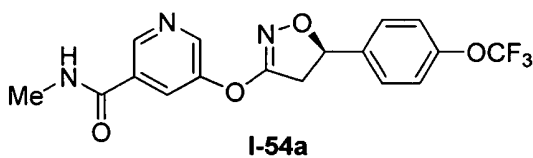
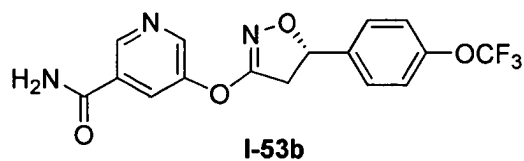
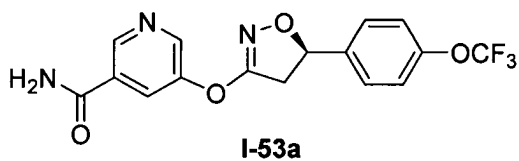
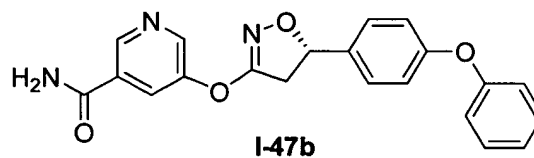
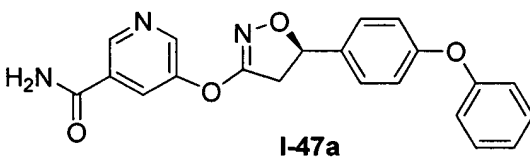
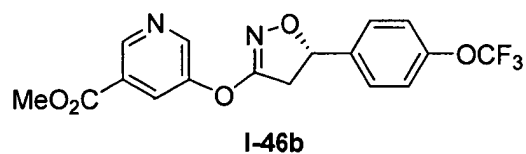
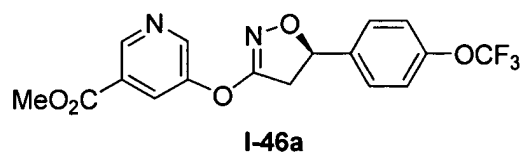
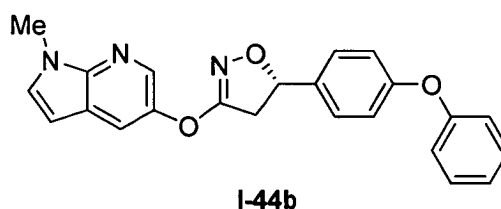
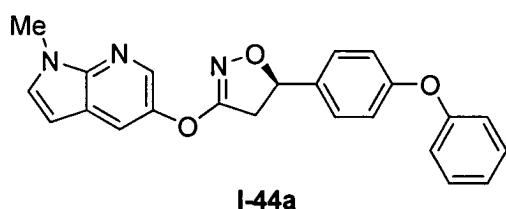
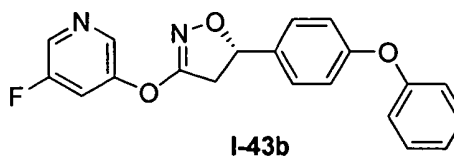
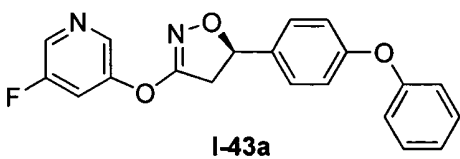
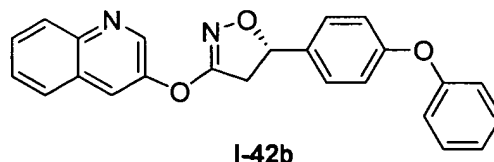
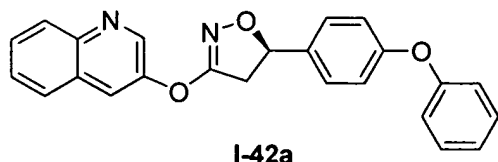
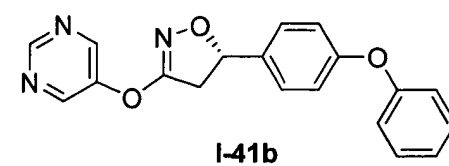
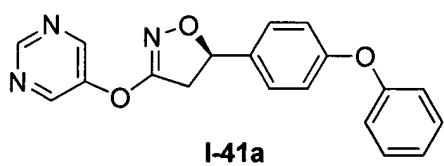
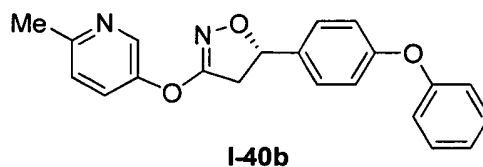
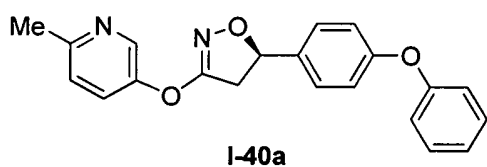
I-127		-H	-H	-F, -F
Соединение	G	R ^a	R ^c	R ¹⁸
I-214		-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-212		-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
Соединение	G	R ³	R ⁰	R ¹⁸
I-213		-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-119				

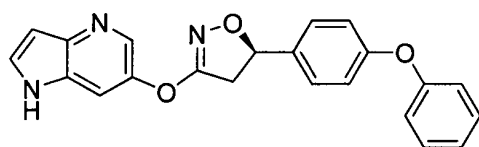
или его фармацевтически приемлемую форму.

18. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:

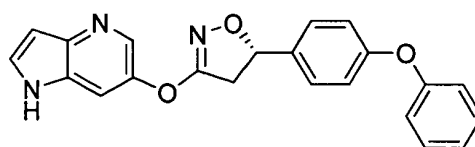
**I-23a****I-23b****I-24a****I-24b****I-25a****I-25b**



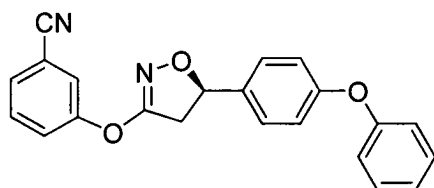




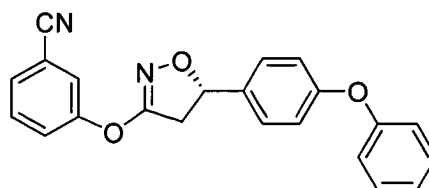
I-57a



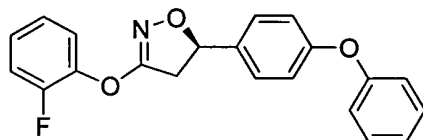
I-57b



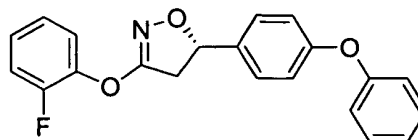
I-58a



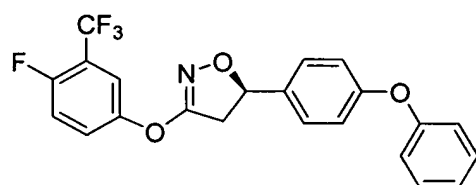
I-58b



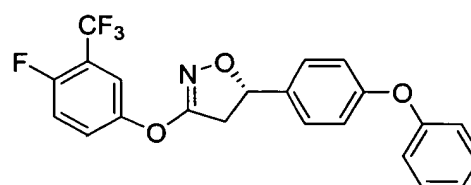
I-59a



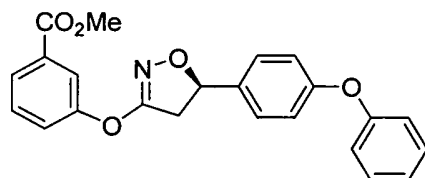
I-59b



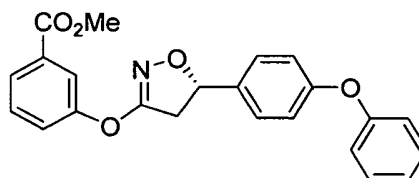
I-60a



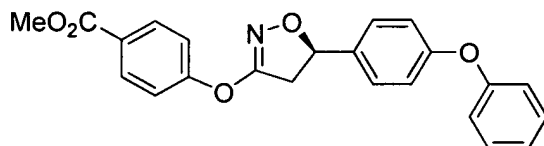
I-60b



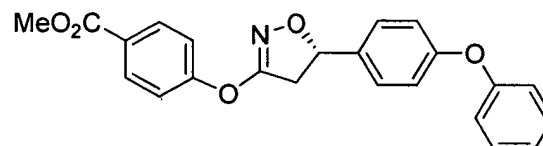
I-61a



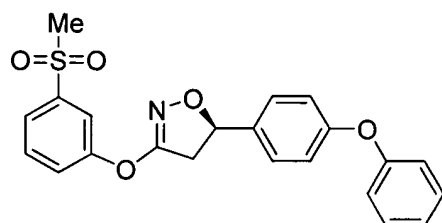
I-61b



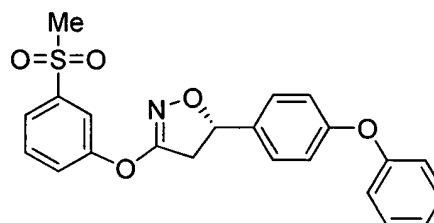
I-62a



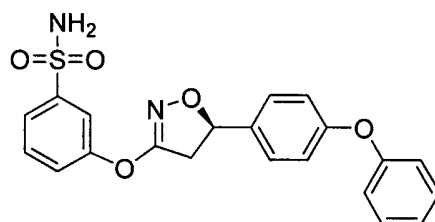
I-62b



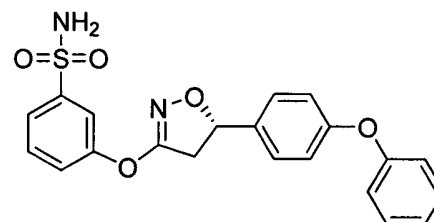
I-63a



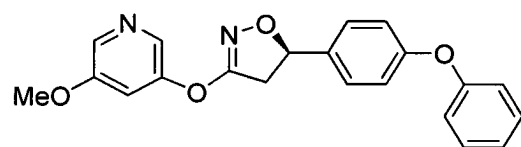
I-63b



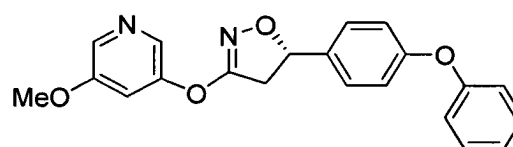
I-64a



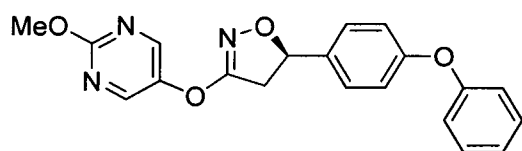
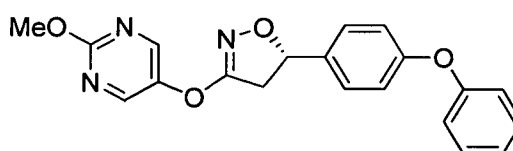
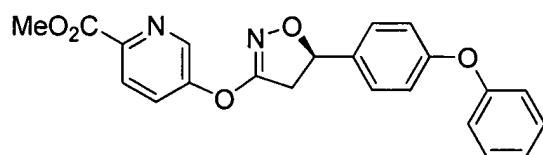
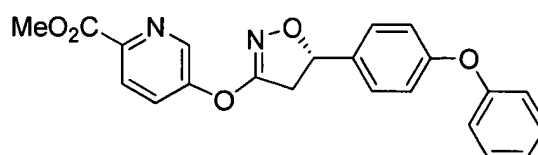
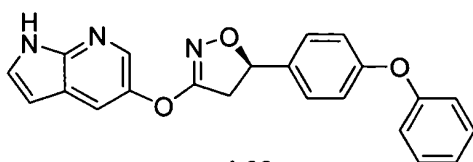
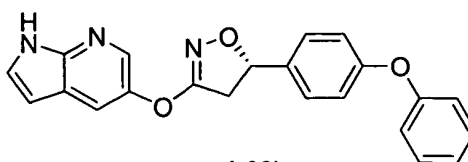
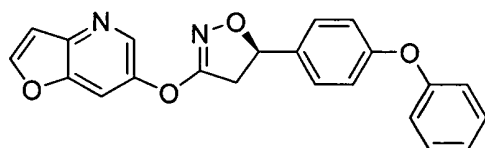
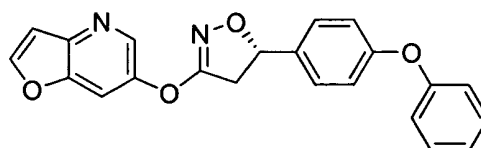
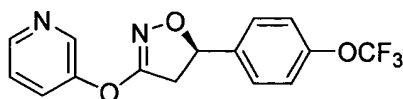
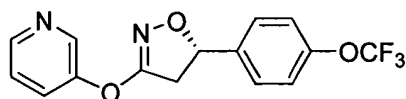
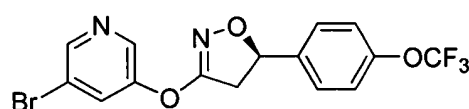
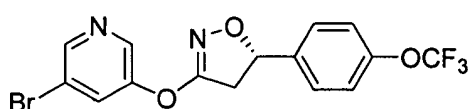
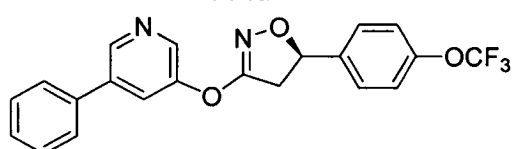
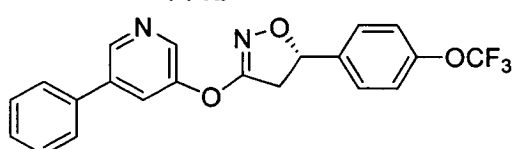
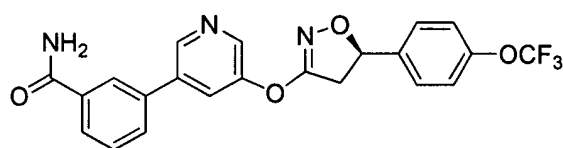
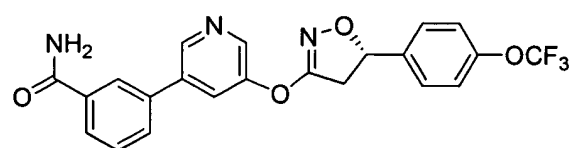
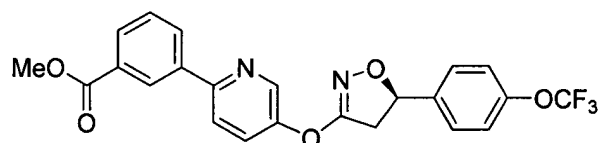
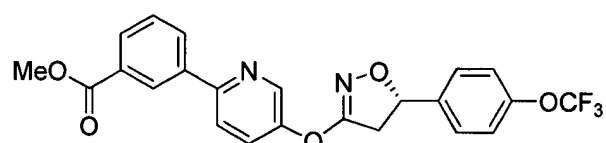
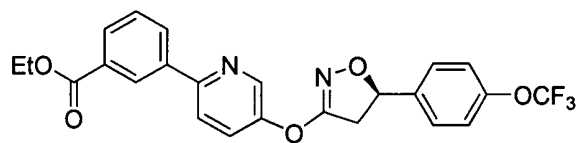
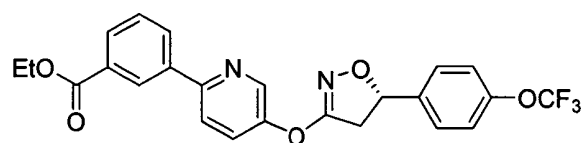
I-64b

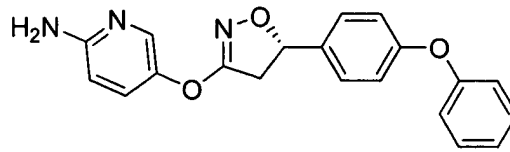
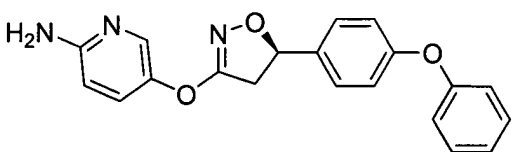
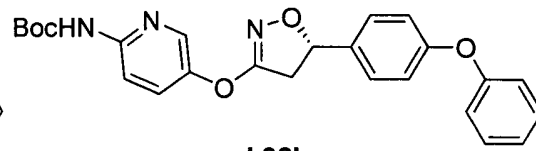
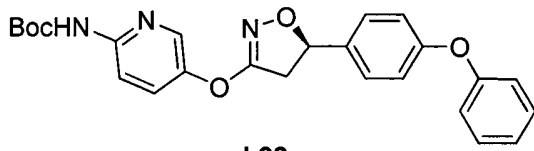
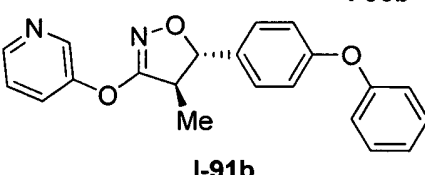
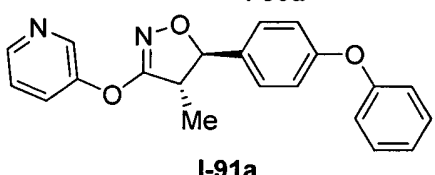
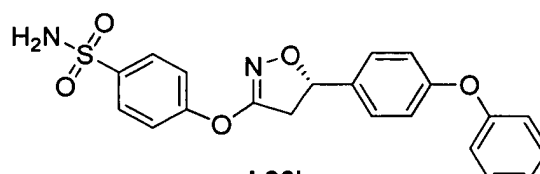
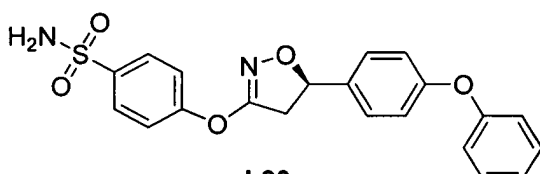
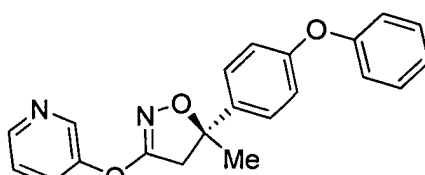
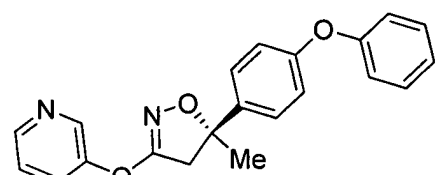
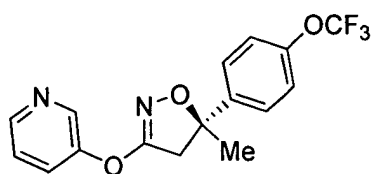
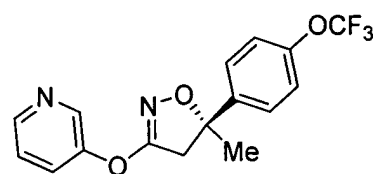
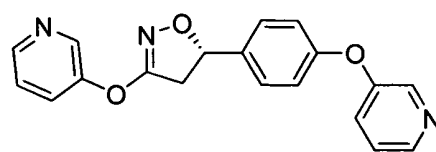
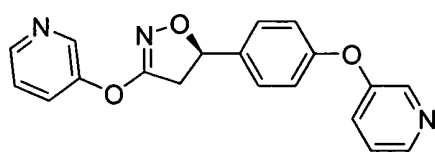
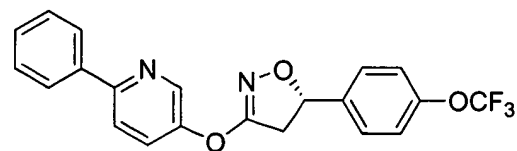
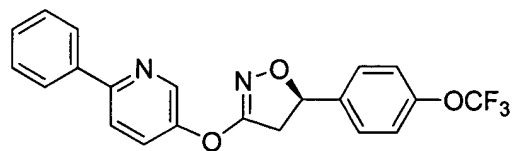
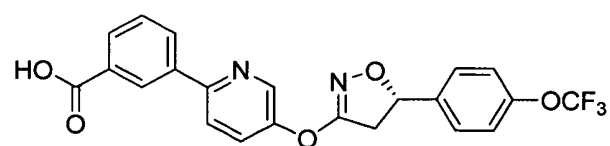
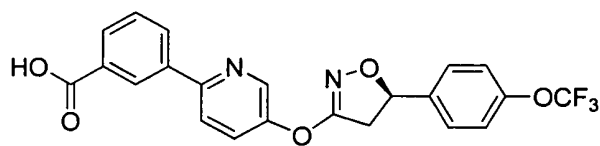


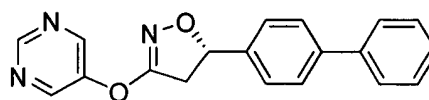
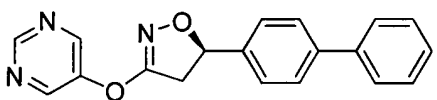
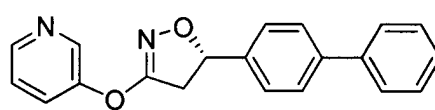
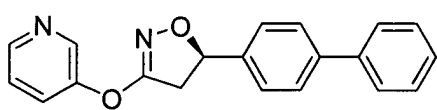
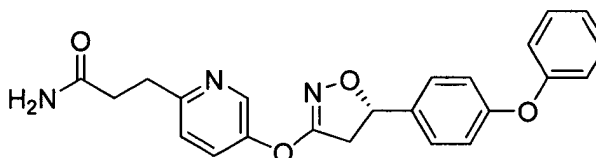
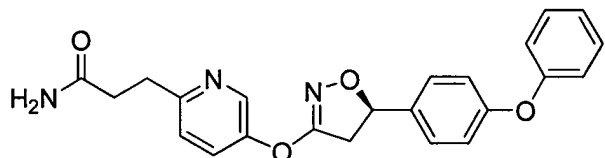
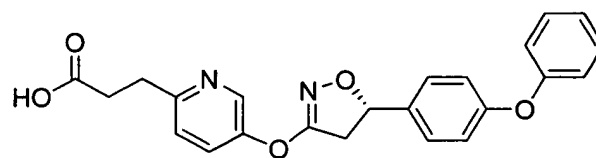
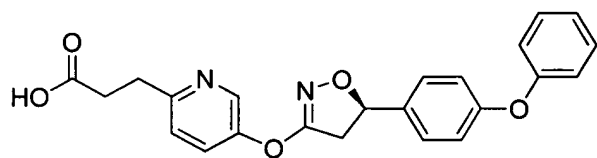
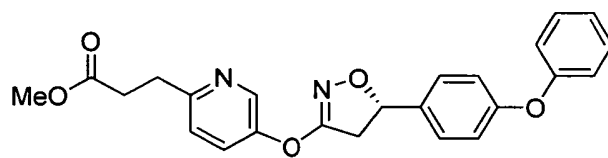
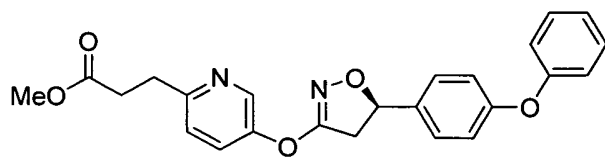
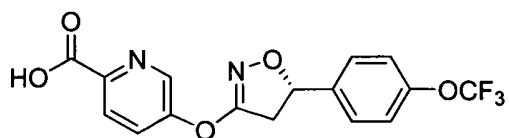
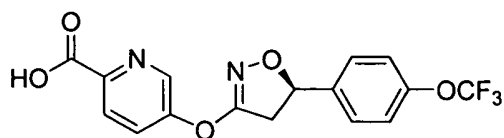
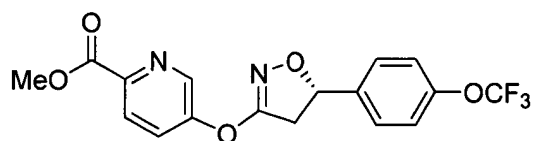
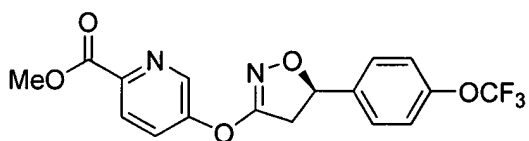
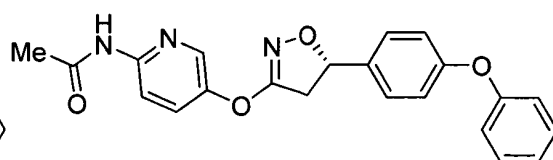
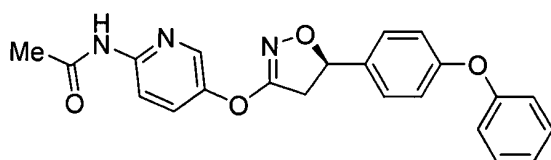
I-65a

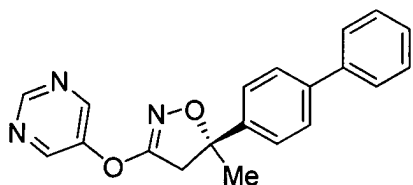
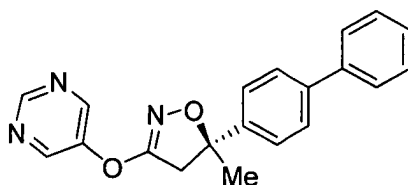
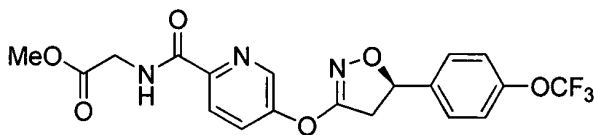
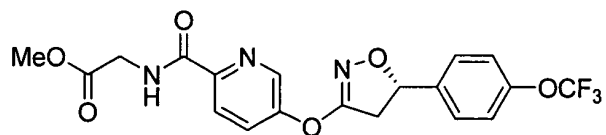
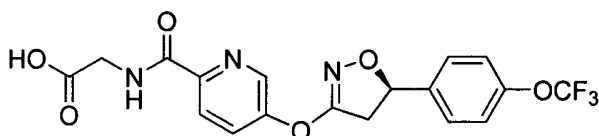
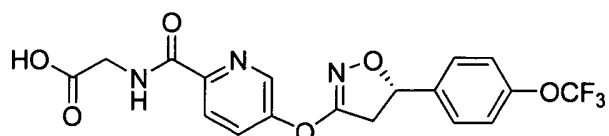
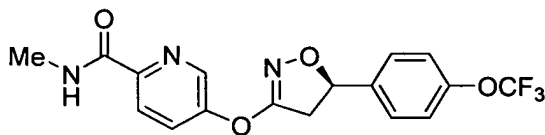
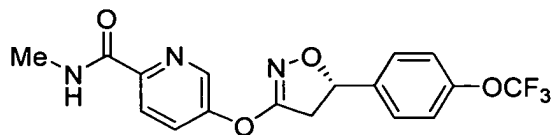
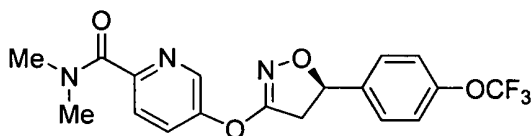
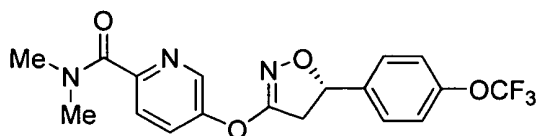
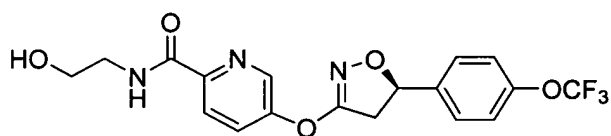
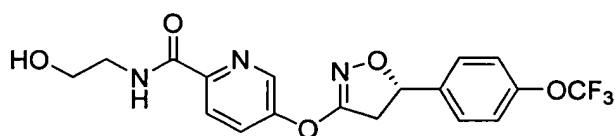
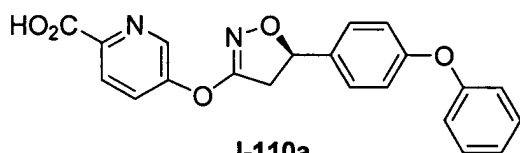
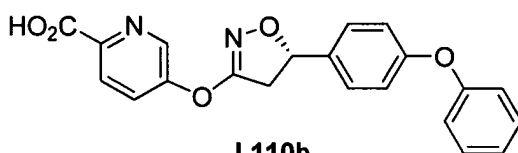
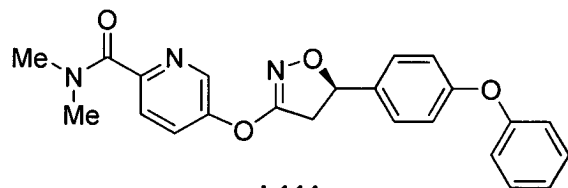
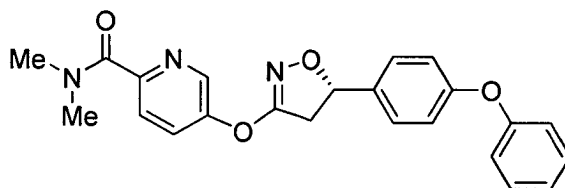


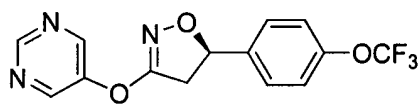
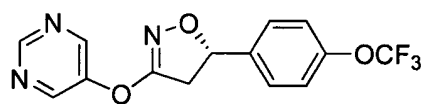
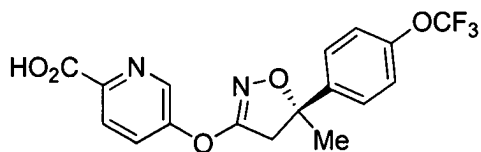
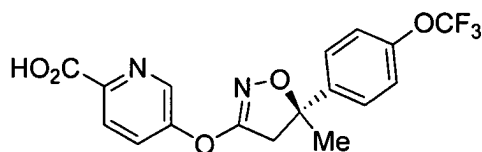
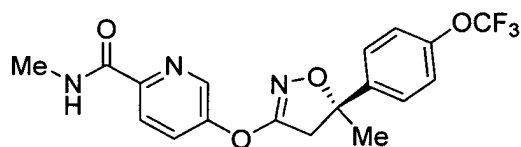
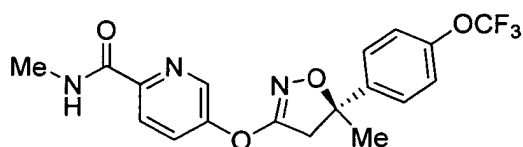
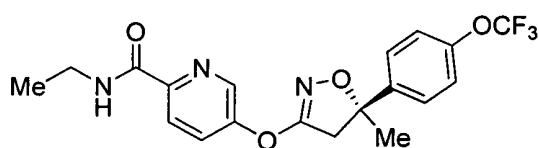
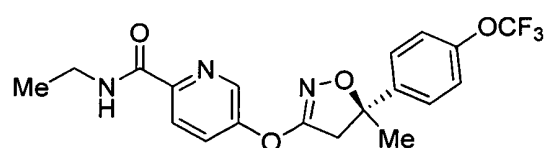
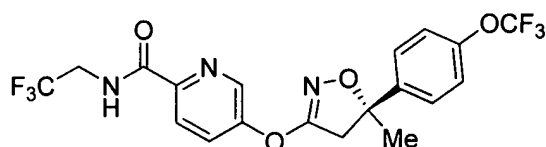
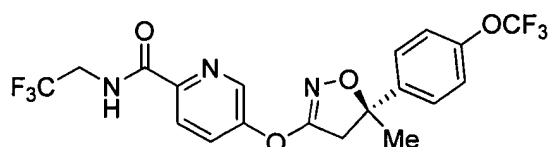
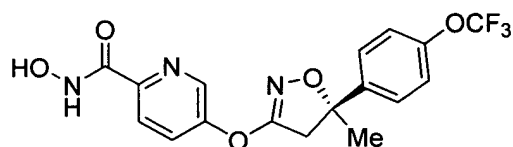
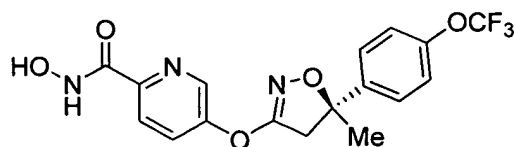
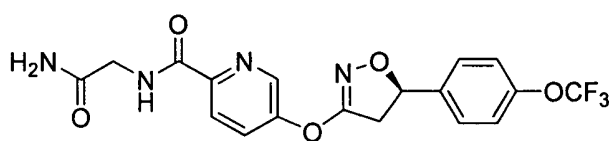
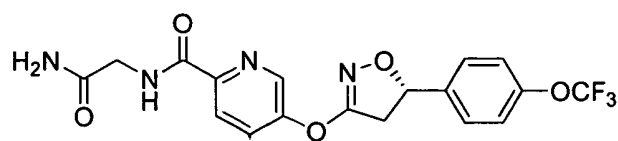
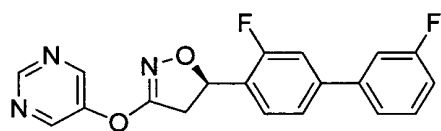
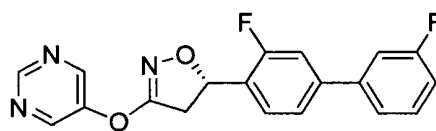
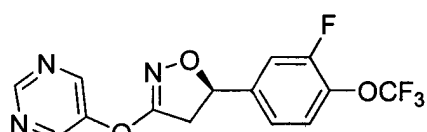
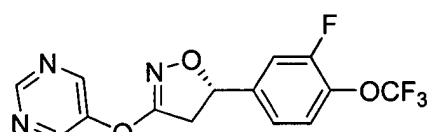
I-65b

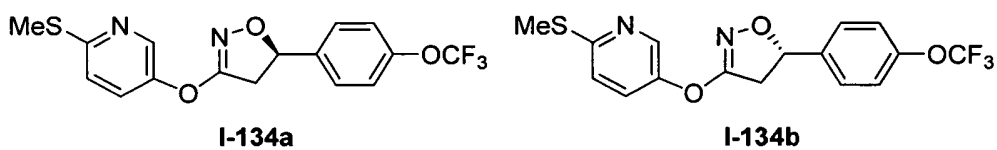
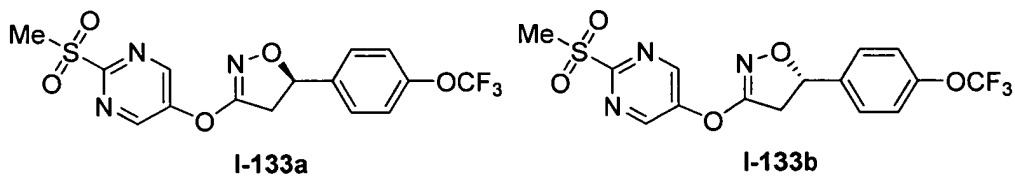
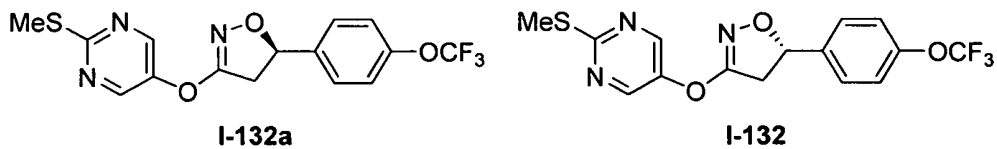
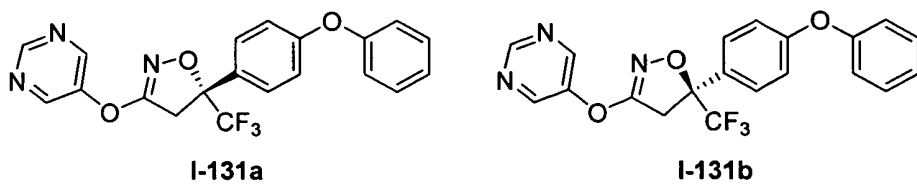
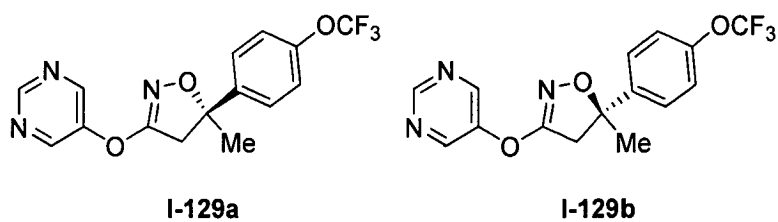
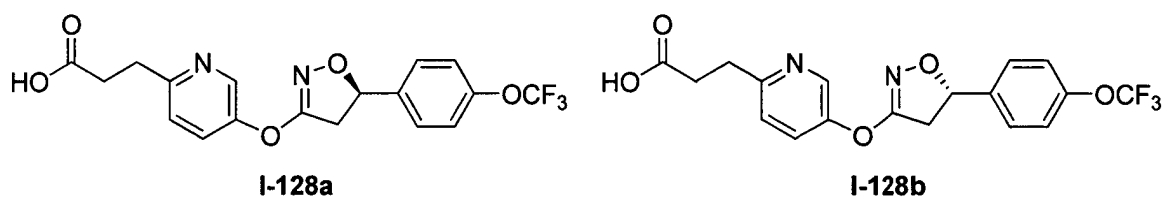
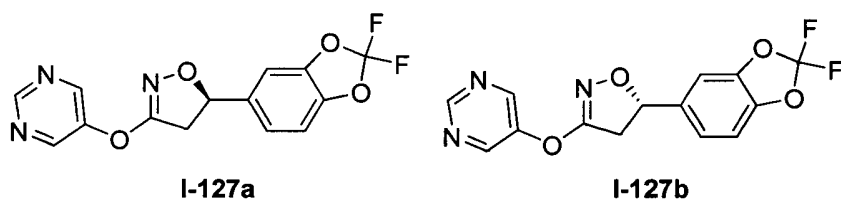
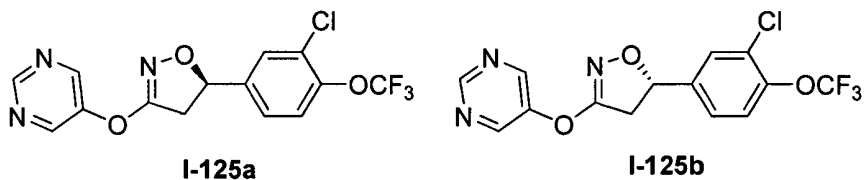
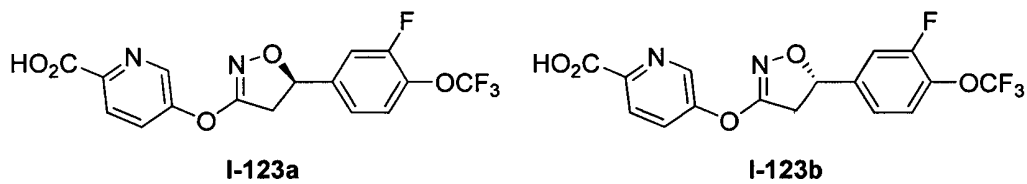
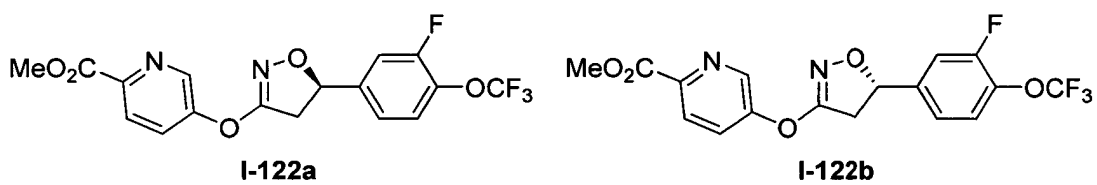
**I-66a****I-66b****I-67a****I-67b****I-68a****I-68b****I-69a****I-69b****I-70a****I-70b****I-71a****I-71b****I-72a****I-72b****I-73a****I-73b****I-83a****I-83b****I-84a****I-84b**

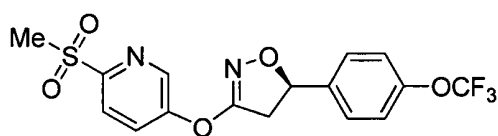
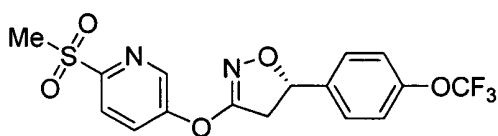
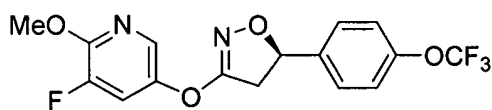
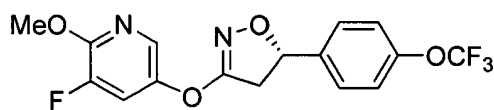
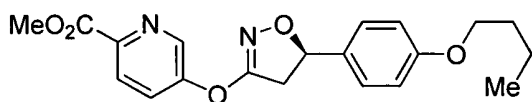
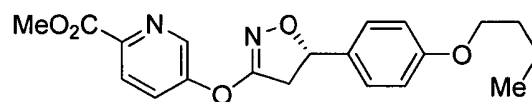
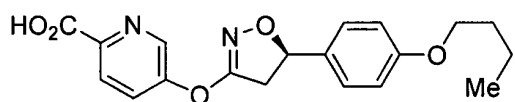
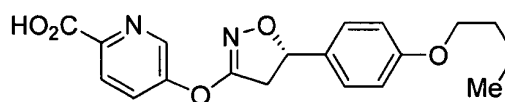
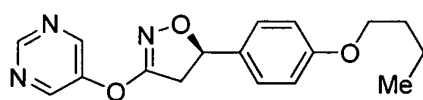
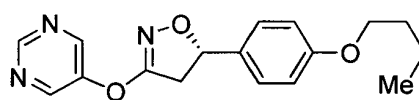
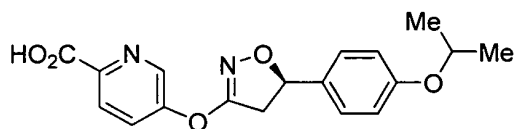
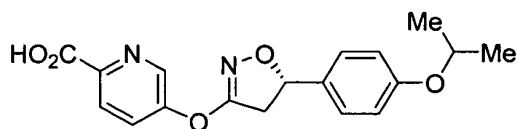
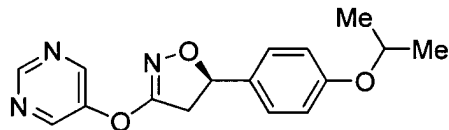
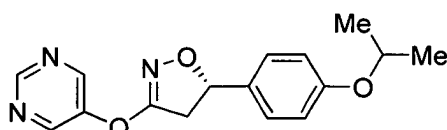
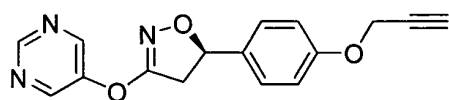
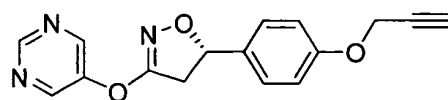
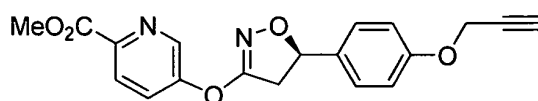
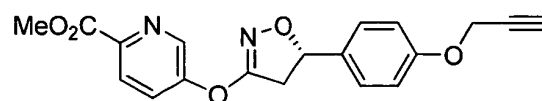
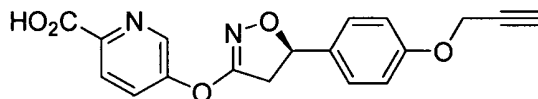
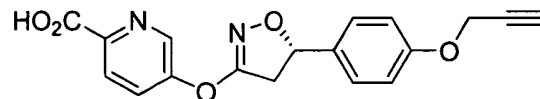
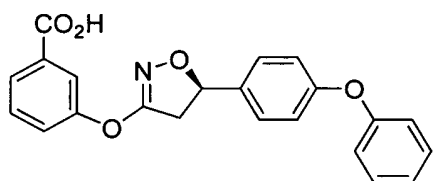
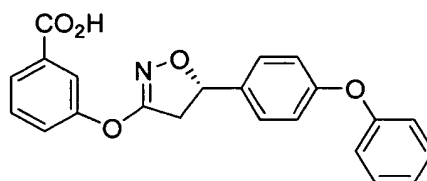


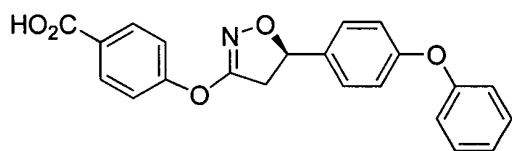
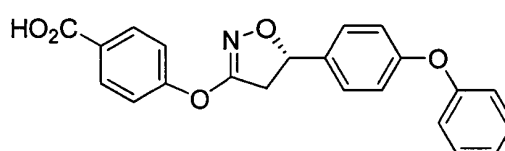
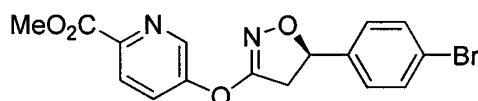
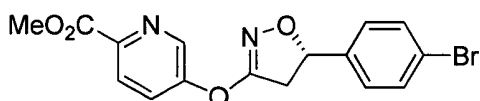
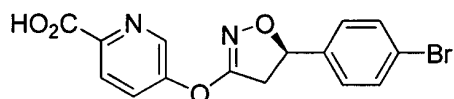
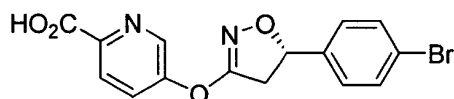
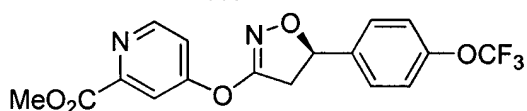
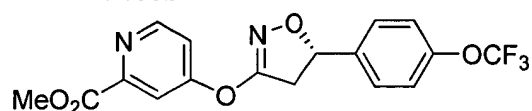
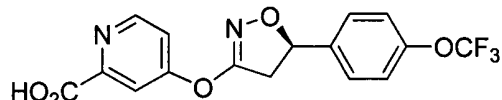
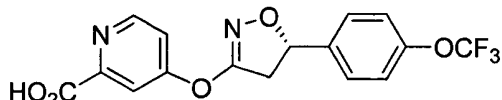
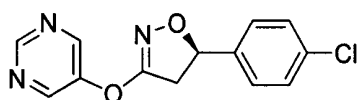
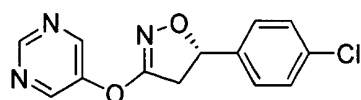
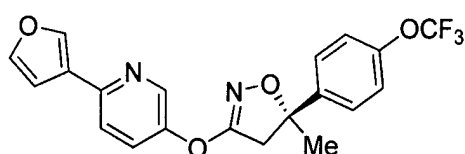
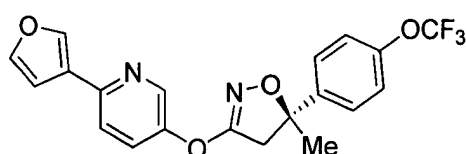
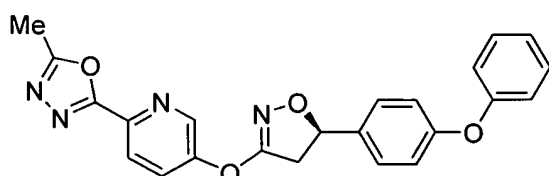
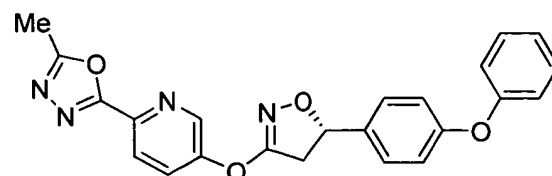
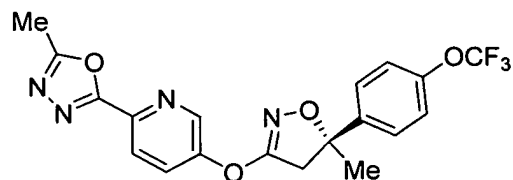
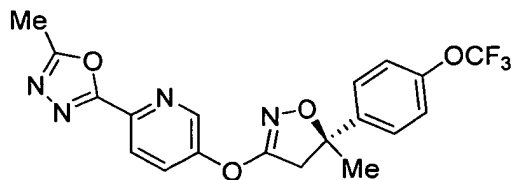
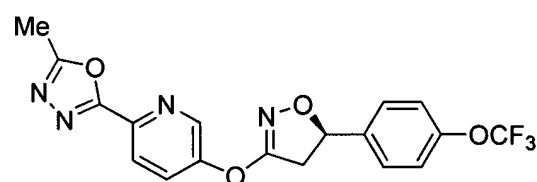
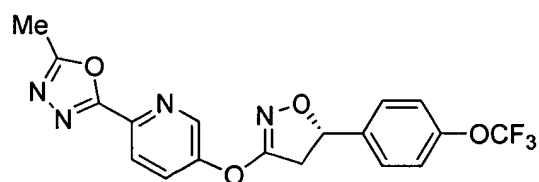


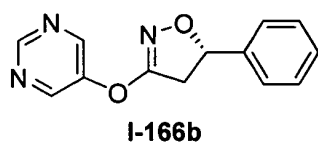
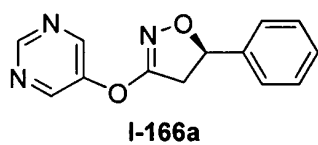
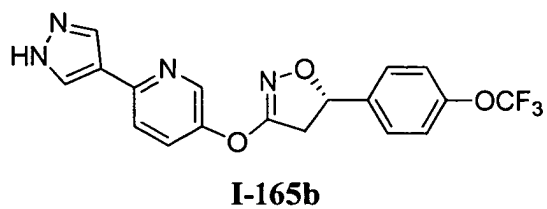
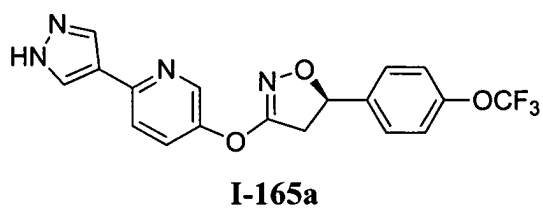
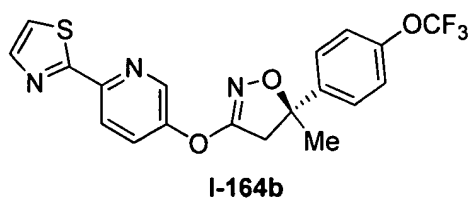
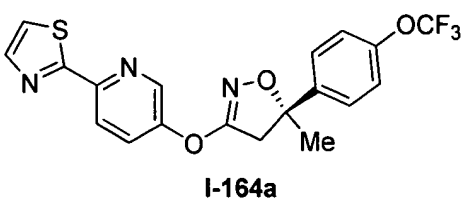
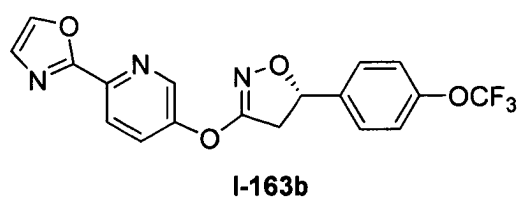
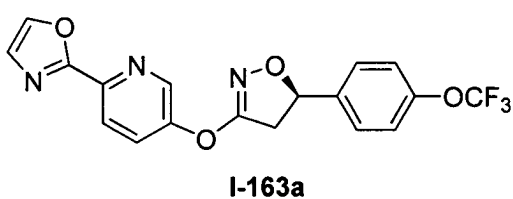
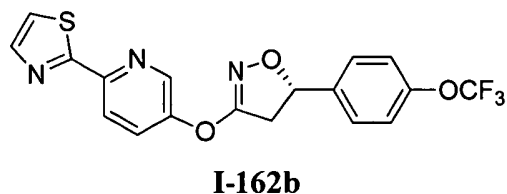
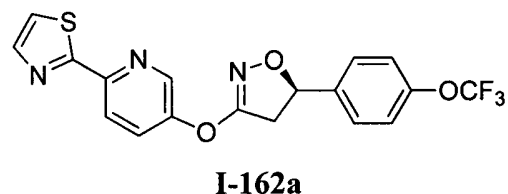
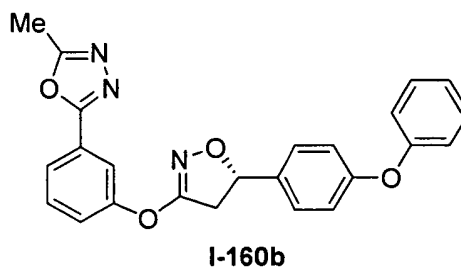
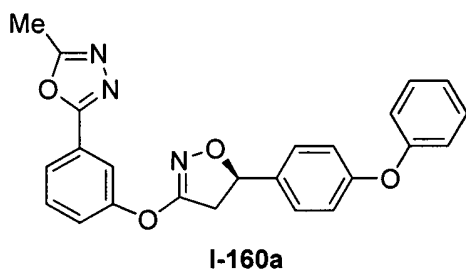
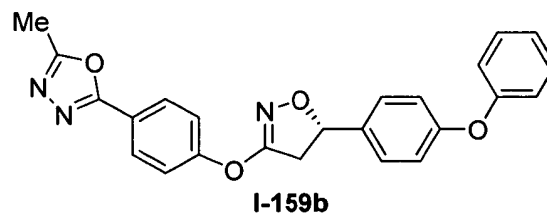
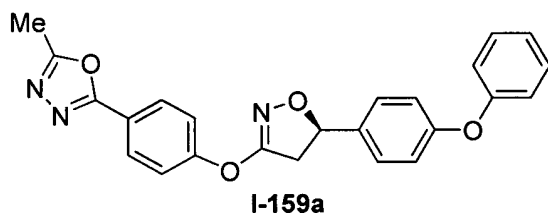
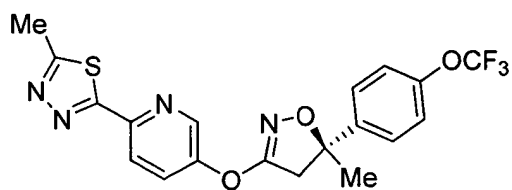
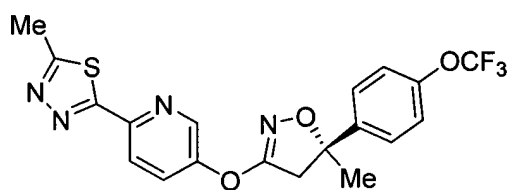
**I-104a****I-104b****I-105a****I-105b****I-106a****I-106b****I-107a****I-107b****I-108a****I-108b****I-109a****I-109b****I-110a****I-110b****I-111a****I-111b**

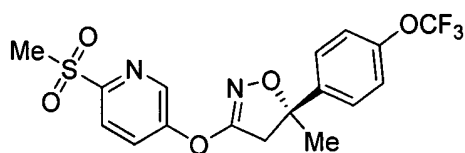
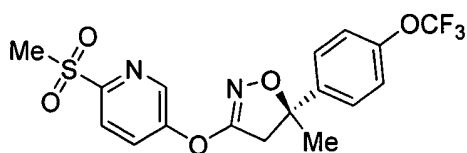
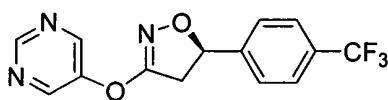
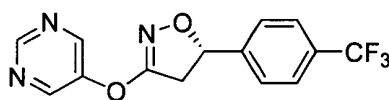
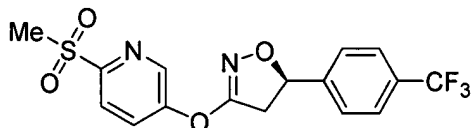
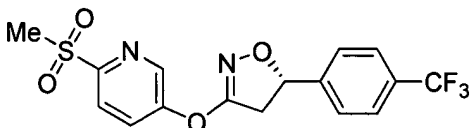
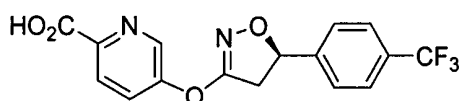
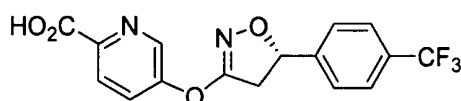
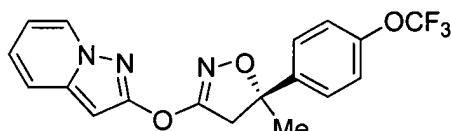
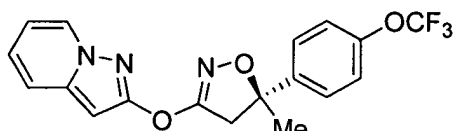
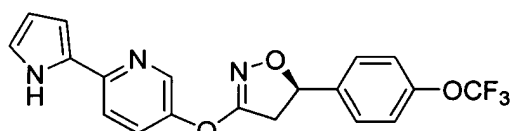
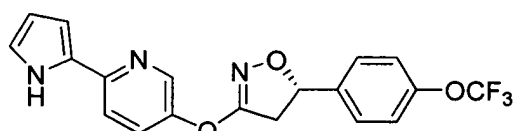
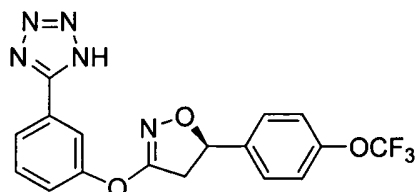
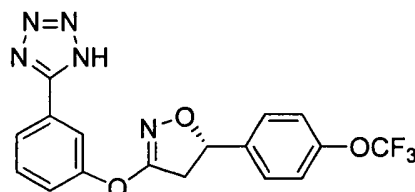
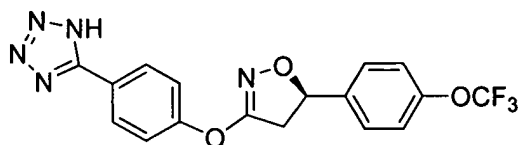
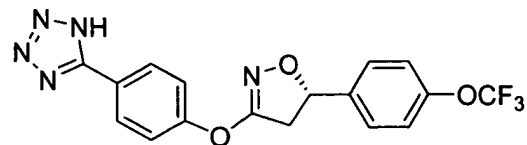
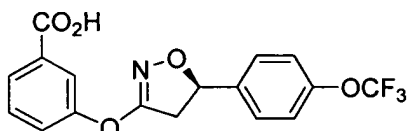
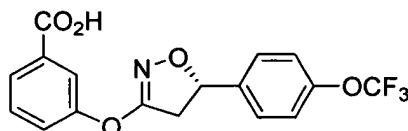
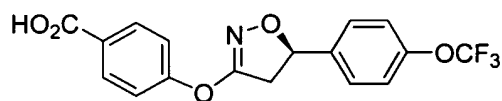
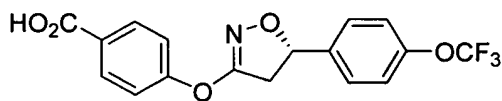
**I-112a****I-112b****I-113a****I-113b****I-114a****I-114b****I-115a****I-115b****I-116a****I-116b****I-117a****I-117b****I-118a****I-118b****I-119a****I-119b****I-121a****I-121b**

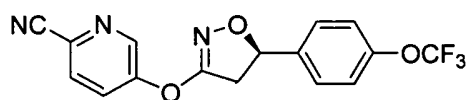
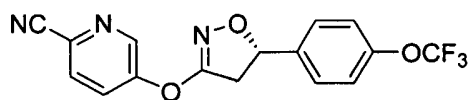
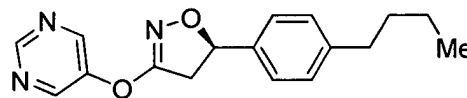
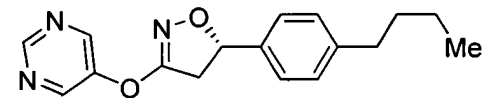
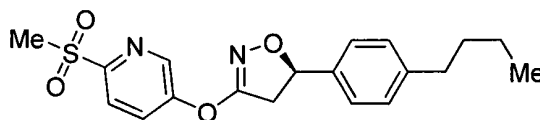
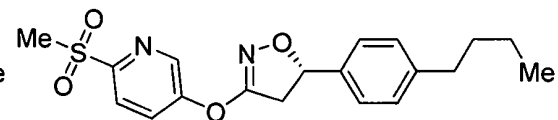
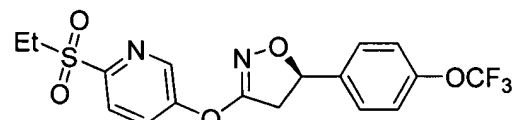
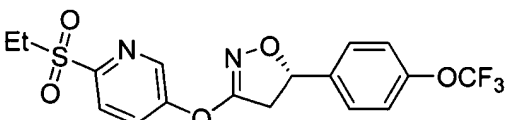
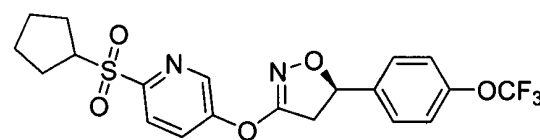
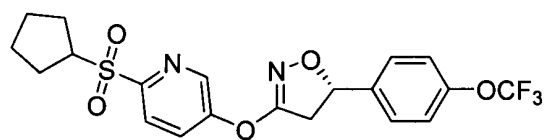
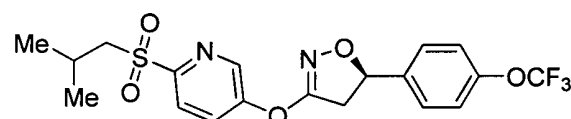
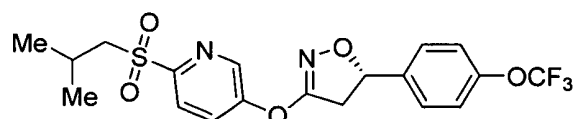
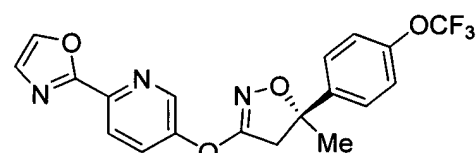
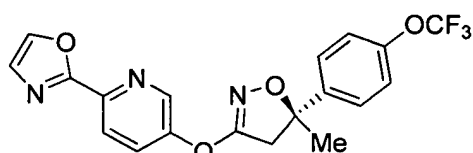
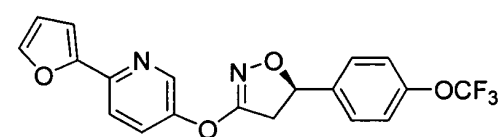
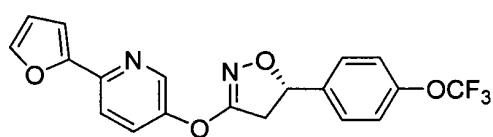
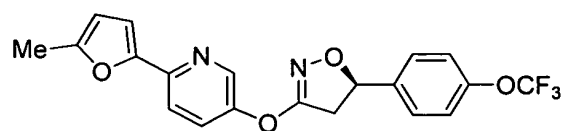
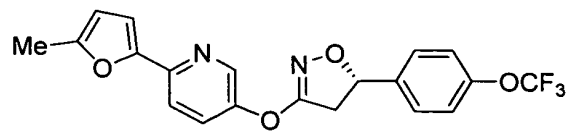
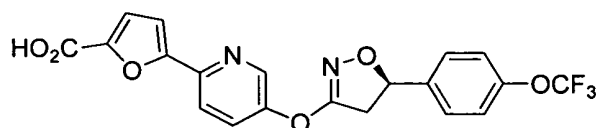
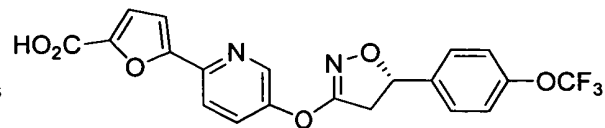


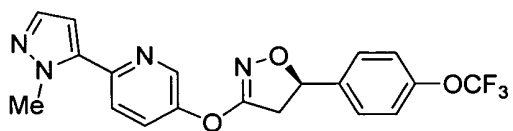
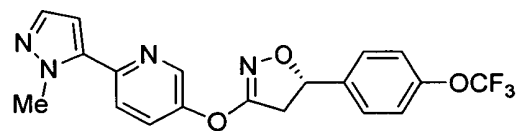
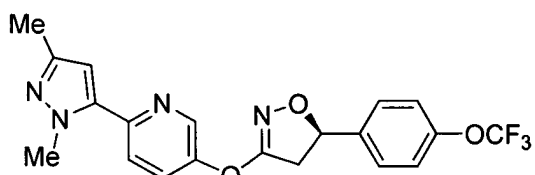
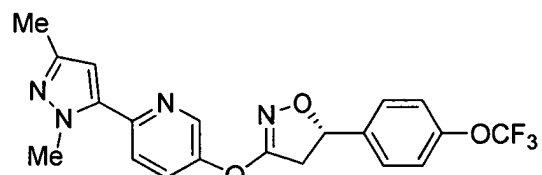
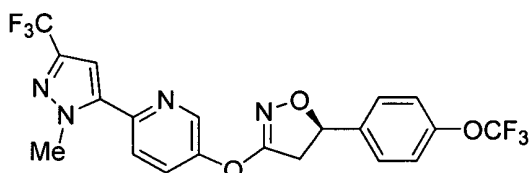
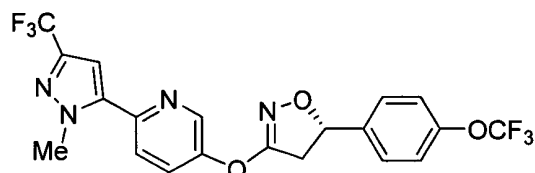
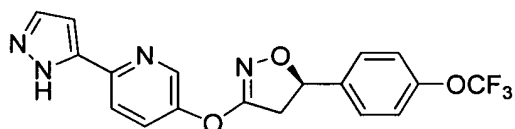
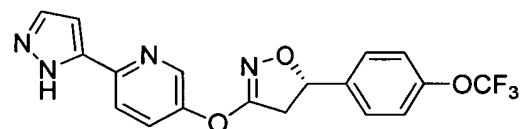
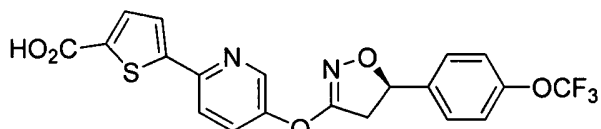
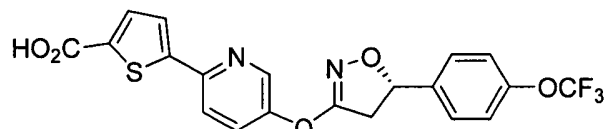
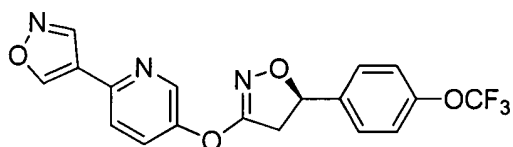
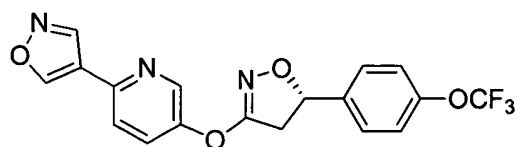
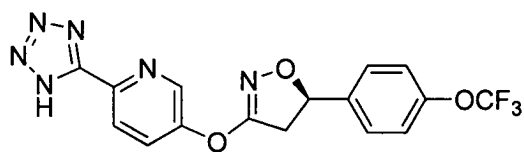
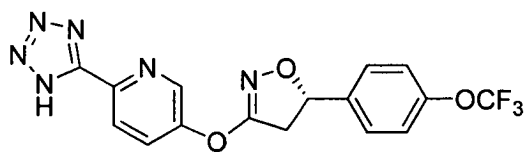
**I-135a****I-135b****I-136a****I-136b****I-137a****I-137b****I-138a****I-138b****I-139a****I-139b****I-140a****I-140b****I-141a****I-141b****I-143a****I-143b****I-144a****I-144b****I-145a****I-145b****I-146a****I-146b**

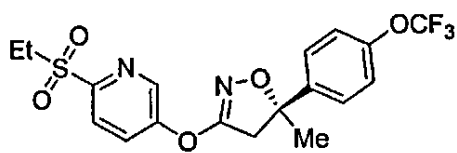
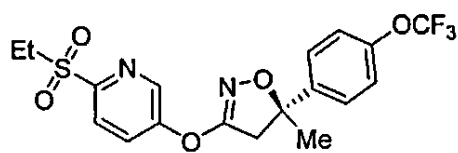
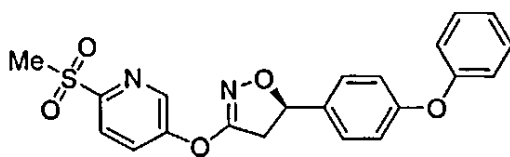
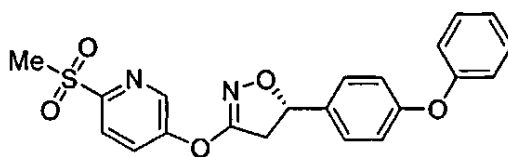
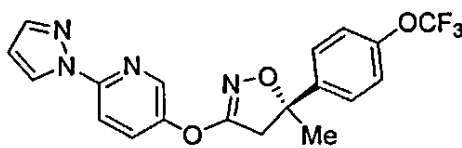
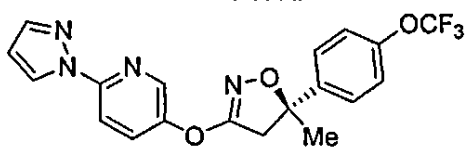
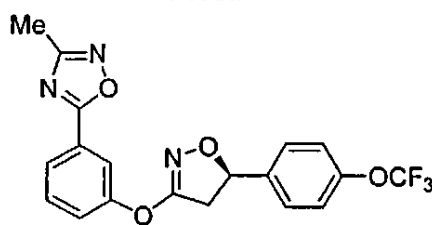
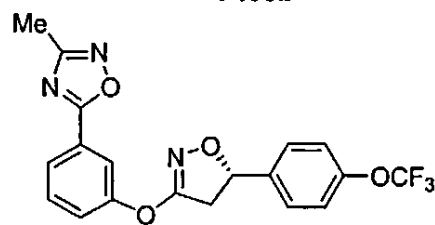
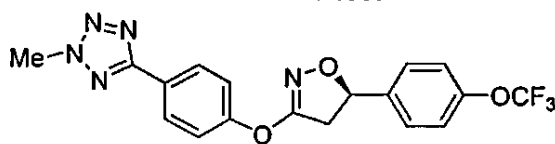
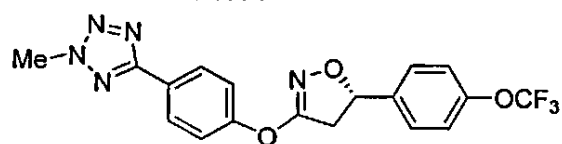
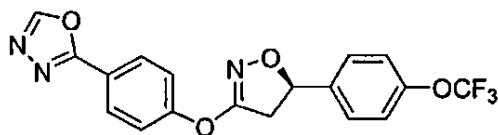
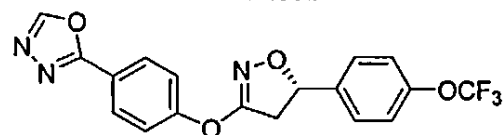
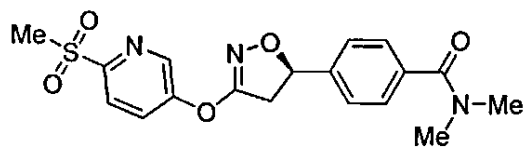
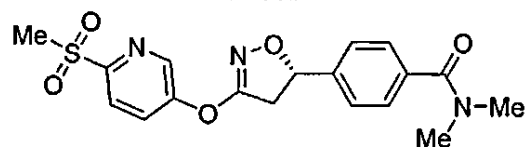
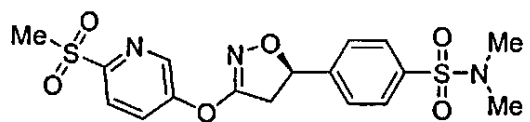
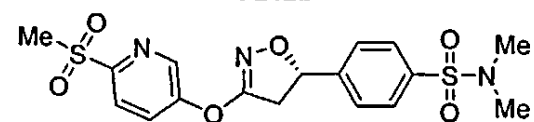
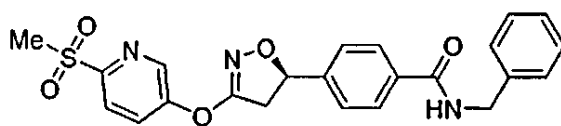
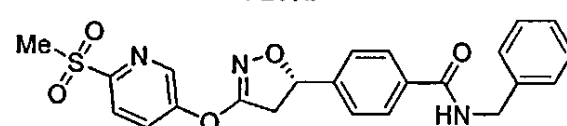
**I-147a****I-147b****I-149a****I-149b****I-150a****I-150b****I-151a****I-151b****I-152a****I-152b****I-153a****I-153b****I-154a****I-154b****I-155a****I-155b****I-156a****I-156b****I-157a****I-157b**

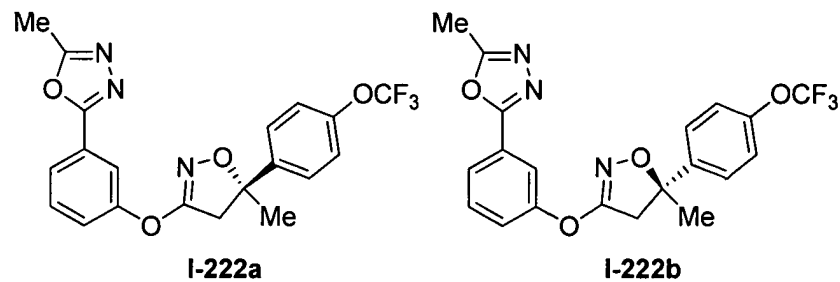
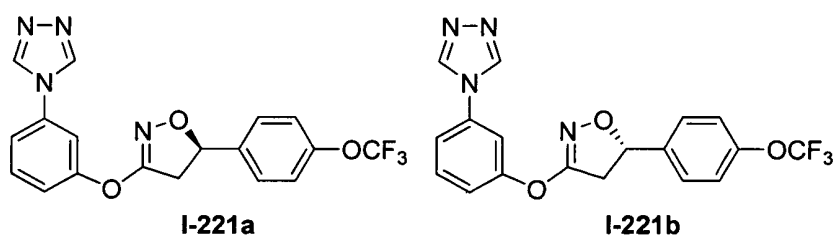
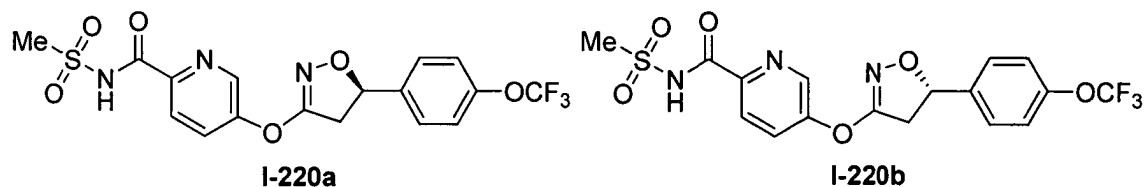
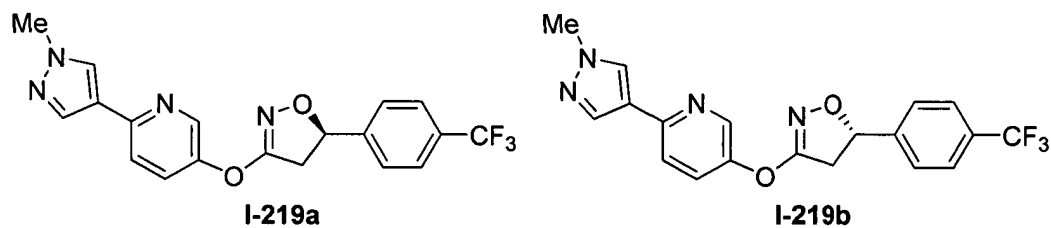
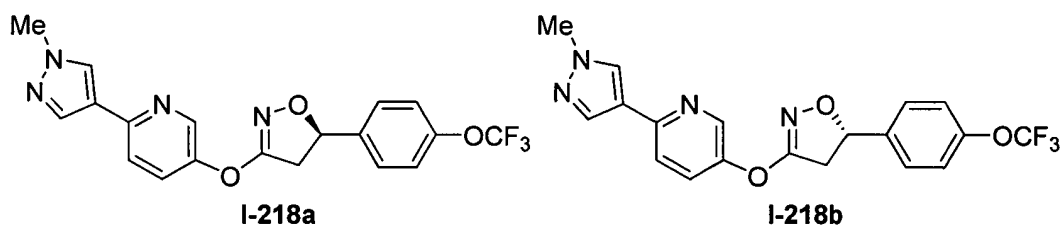
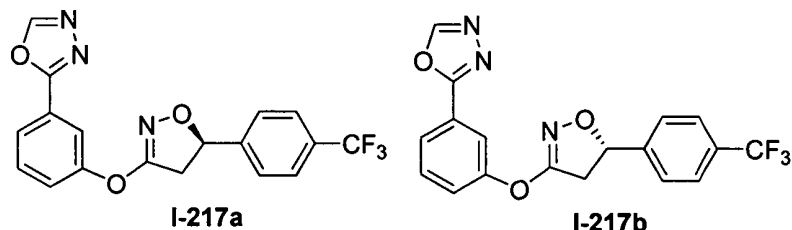
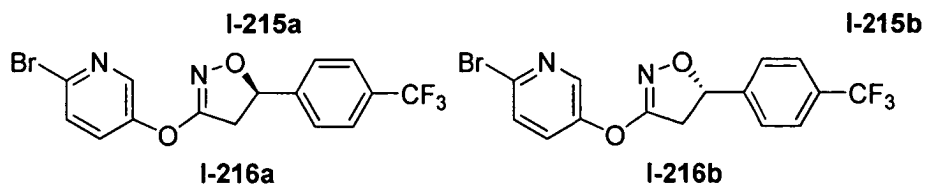
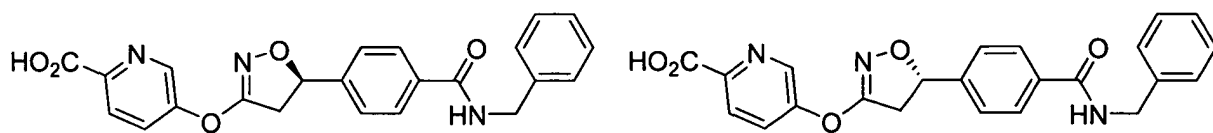


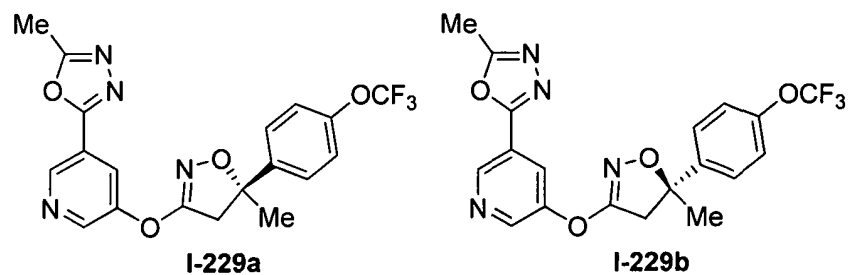
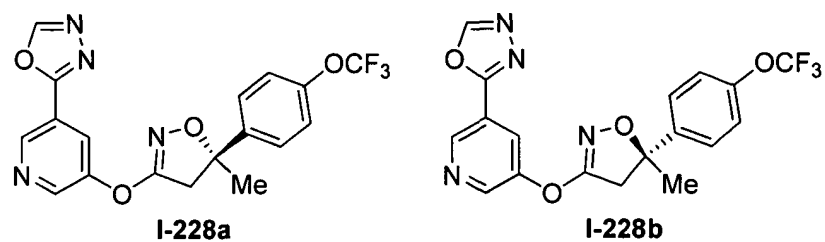
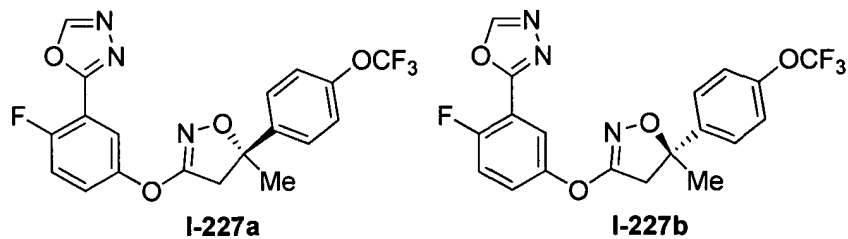
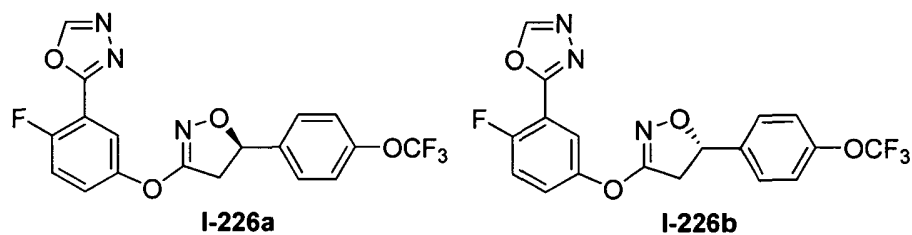
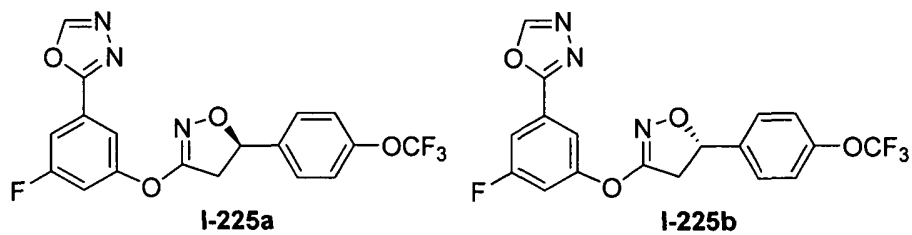
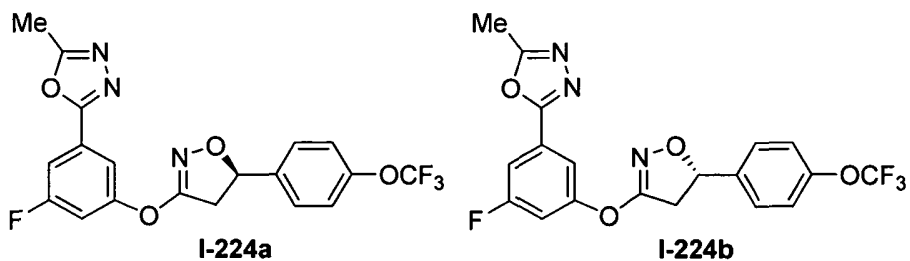
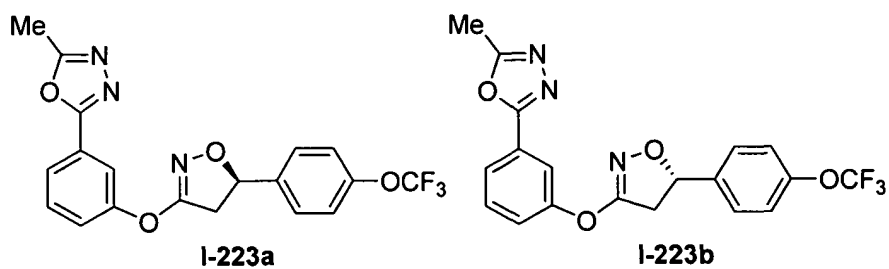
**I-167a****I-167b****I-168a****I-168b****I-169a****I-169b****I-170a****I-170b****I-172a****I-172b****I-173a****I-173b****I-174a****I-174b****I-175a****I-175b****I-176a****I-176b****I-177a****I-177b**

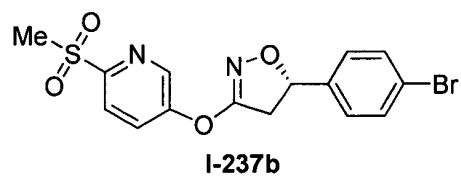
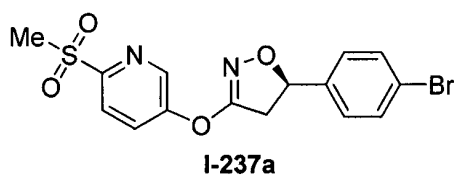
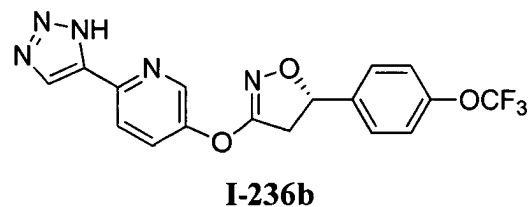
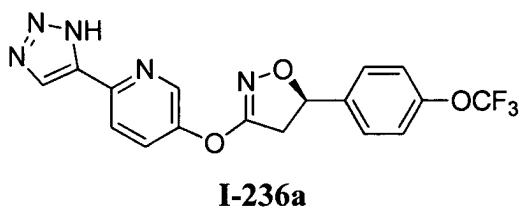
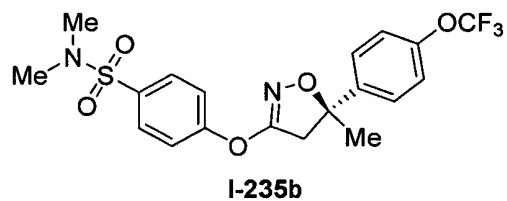
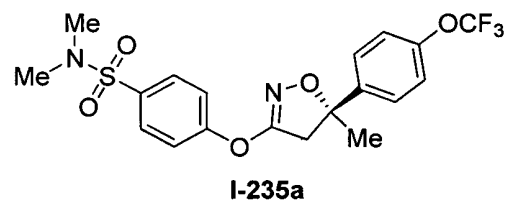
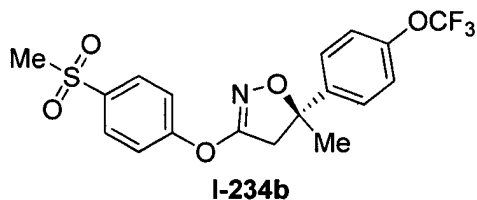
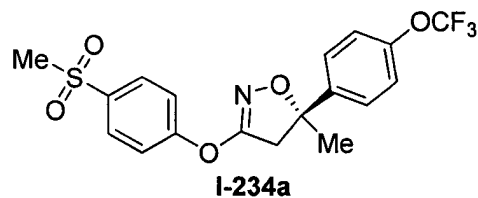
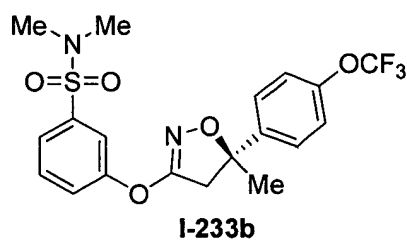
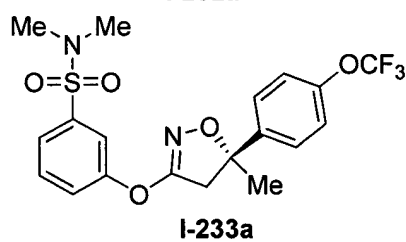
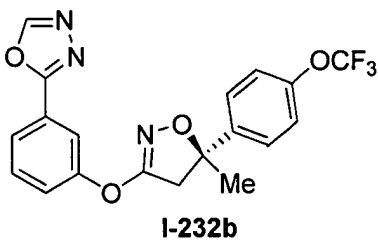
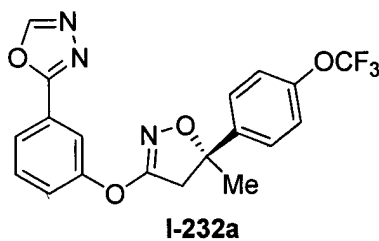
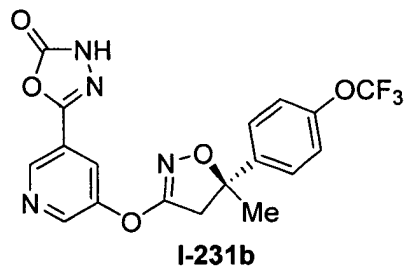
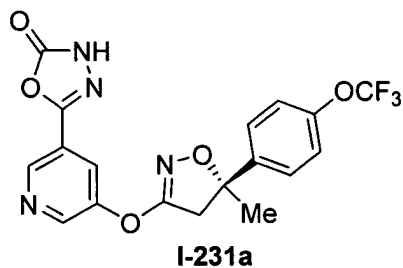
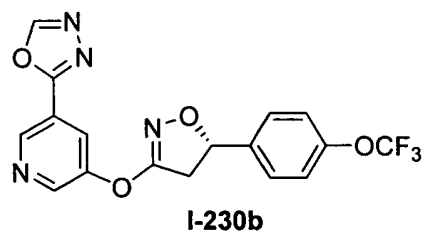
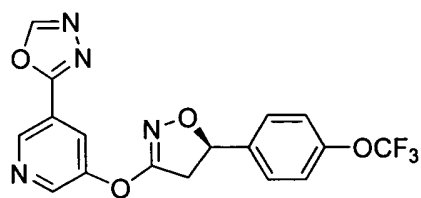
**I-178a****I-178b****I-180a****I-180b****I-181a****I-181b****I-182a****I-182b****I-183a****I-183b****I-184a****I-184b****I-185a****I-185b****I-186a****I-186b****I-187a****I-187b****I-188a****I-188b**

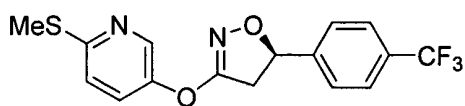
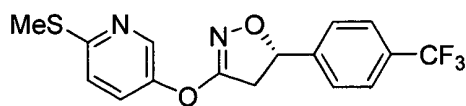
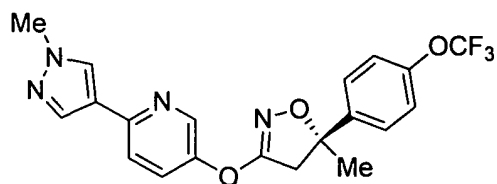
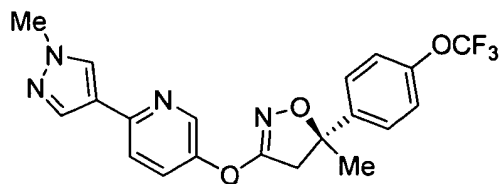
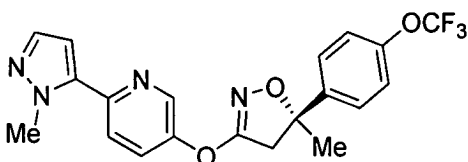
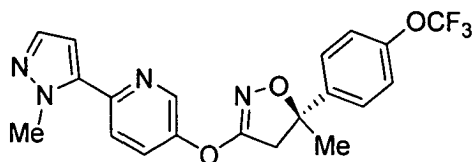
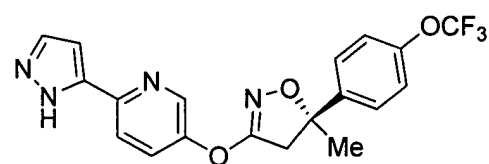
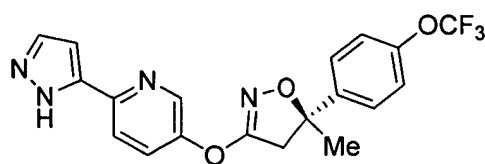
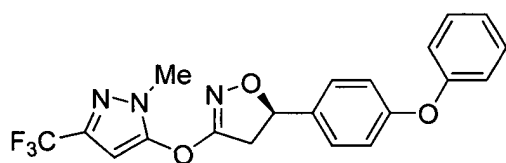
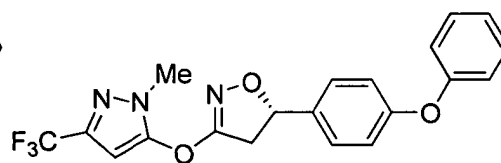
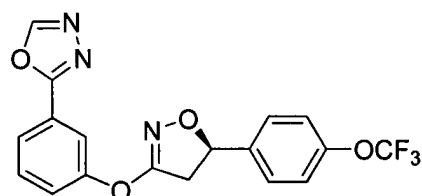
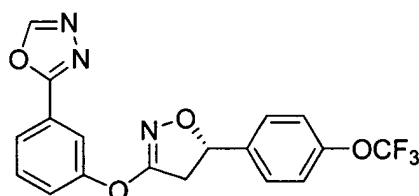
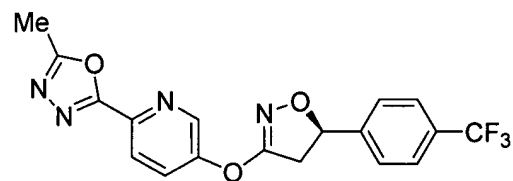
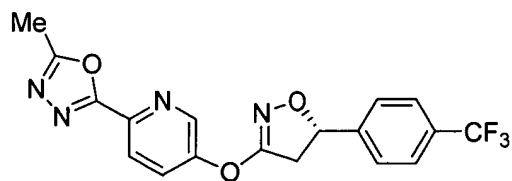
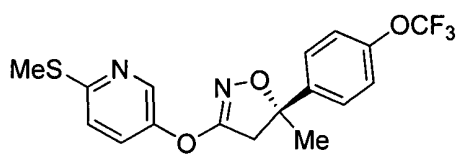
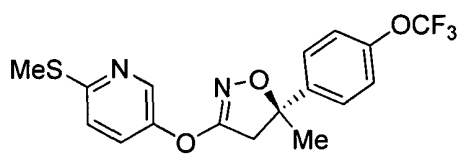
**I-189a****I-189b****I-190a****I-190b****I-191a****I-191b****I-192a****I-192b****I-193a****I-193b****I-194a****I-194b****I-195a****I-195b**

**I-196a****I-196b****I-197a****I-197b****I-198a****I-198b****I-199a****I-199b****I-200a****I-200b****I-201a****I-201b****I-212a****I-212b****I-213a****I-213b****I-214a****I-214b**





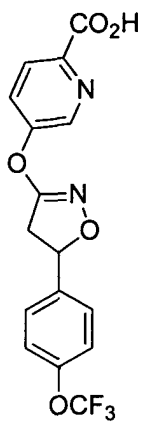


**I-238a****I-238b****I-240a****I-240b****I-241a****I-241b****I-242a****I-242b****I-257a****I-257b****I-258a****I-258b****I-259a****I-259b****I-261a****I-261b**

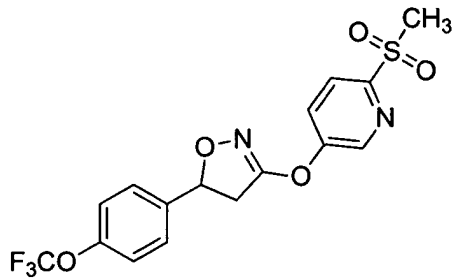
или его фармацевтически приемлемую форму.

19. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:

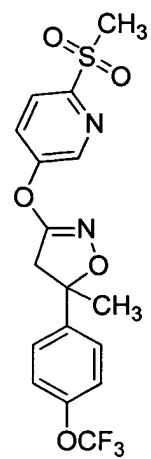
5



10

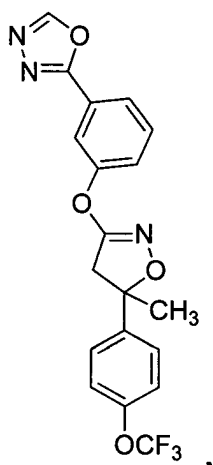


,

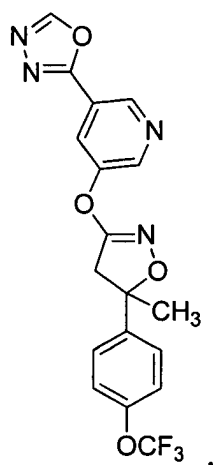


,

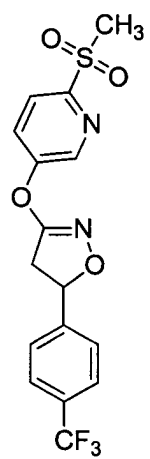
15



20

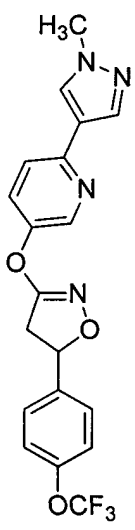


,

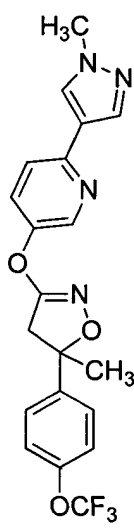


,

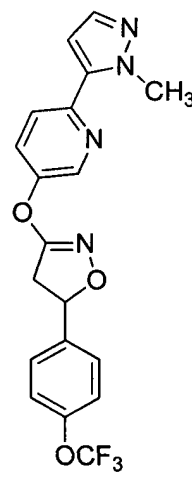
25



30



,



или

,

35

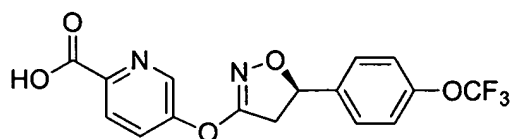
или его фармацевтически приемлемую соль.

40

20. Соединение по п.19, где соединение представляет собой (R)-энантиомер.

21. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

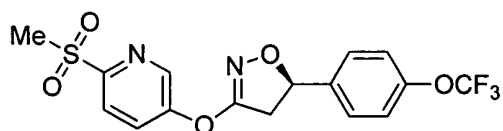
45



I-97a

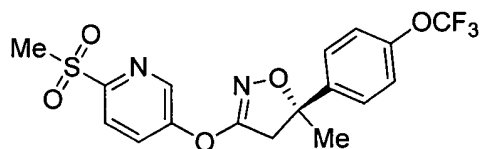
или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

**I-135a**

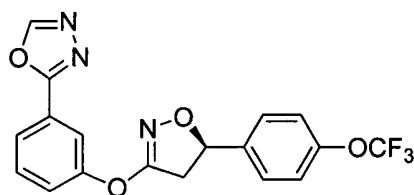
или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

**I-167a**

или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

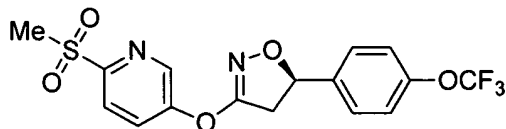
**I-258a**

или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция, ингибирующая амидгидролазу жирных кислот (ФААН), включающая эффективное количество соединения по пп.1-24 или его

фармацевтически приемлемой формы и фармацевтически приемлемый эксципиент.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, где соединение представляет собой

**I-135a**

или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ лечения ФААН-опосредованного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.п.1-24 или его фармацевтически приемлемой формы, где ФААН-опосредованное состояние выбирают из причиняющего боль состояния, воспалительного состояния, иммунного расстройства, расстройства центральной нервной системы, метаболического расстройства, сердечного расстройства и глаукомы.

28. Способ по п.27, где причиняющее боль состояние выбирают из невропатической боли, центральной боли, дифференциальной боли, хронической боли, послеоперационной боли, предоперационной боли, ноцицептивной боли, острой боли, невоспалительной боли, воспалительной боли, боли, связанной с раком, раневой боли, ожоговой боли, боли, связанной с медицинскими процедурами, боли, возникающей в результате зуда, болезненного синдрома мочевого пузыря, боли, связанной с предменструальным дисфорическим расстройством, боли, связанной с предменструальным синдромом, боли, связанной с синдром хронической усталости, боли, связанной с преждевременными родами, боли, связанной с симптомами абстиненции от лекарственной зависимости, боли в суставах, артритической боли, пояснично-крестцовой боли, мышечно-скелетной

боли, головной боли, мигрени, мышечной боли, поясничной боли, шейной боли, зубной боли дентальной/челюстно-лицевой боли и висцеральной боли.

29. Способ по п.27, где воспалительное состояние или иммунное расстройство представляет собой желудочно-кишечное расстройство или кожное заболевание.

5 30. Способ по п.27, где ФААН-опосредованное состояние представляет собой расстройство центральной нервной системы, выбранное из нейротоксичности и/или нейротравмы, удара, рассеянного склероза, поражения спинного мозга, эпилепсии, психического расстройства, состояния, связанного с нарушением сна, двигательного расстройства, тошноты и/или рвоты, амиотрофического бокового склероза, болезни
10 Альцгеймера и лекарственного привыкания.

31. Способ по п.27, где ФААН-опосредованное состояние представляет собой метаболическое расстройство, выбранное из связанного с истощением состояния, или связанного с ожирением состояния, или их осложнений.

32. Способ по п.27, где ФААН-опосредованное состояние представляет собой
15 сердечное расстройство, выбранное из гипертензии, циркуляторного шока, реперфузионного поражения миокарда и атеросклероза.

20

25

30

35

40

45