



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 239/94 (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*C07D 417/12* (2006.01)*C07D 417/14* (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005130486/04, 03.03.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.03.2004(30) Конвенционный приоритет:
18.04.2003 US 60/463,797

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2006

(45) Опубликовано: 10.01.2010 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: CARDELLINI M. et al.: "Derivati della imidazo
[1,2-c]chinazolina ad azione inibitoria
dell'aggregazione delle piastrine", I1 Farmaco
Edizione Scientifica, 1975, vol.30, №7, pp.536-
543. US 3637693 A, 05.01.1972. EP 0655465 A1,
31.05.1995. JP 2000-229950 A, 13.03.2000. US
3340260 A, 05.09.1967. EP 1231211 A1,
14.08.2002. RU 2198879 C2, 20.02.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 03.10.2005(86) Заявка РСТ:
US 2004/006451 (03.03.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/078733 (16.09.2004)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ГОНСАЛЕС Хесус Э. III (US),
УИЛСОН Дин Митчелл (US),
ТЕРМИН Андреас Питер (US),
ГРОТЕНХЕЙС Петер Дидерик Ян (US),
ЧЖАН Юлянь (US),
ПЕЦОЛДТ Бенджамин Джон (US),
ФЭННИНГ Лев Тайлер Деви (US),
НЬЮБЕРТ Тимоти Доналд (US),
ТУНГ Роджер Д. (US),
МАРТИНБОРО Эстер (US),
ЦИММЕРМАНН Николе (US)

(73) Патентообладатель(и):

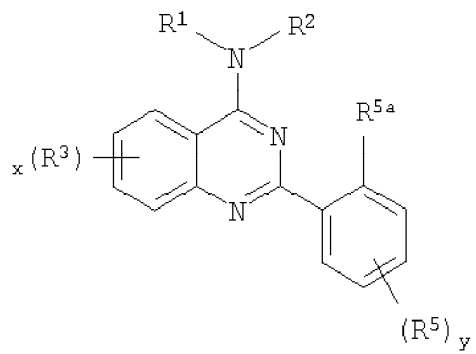
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) 4-АМИНОХИНАЗОЛИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ СЕЛЕКТИВНЫХ НАТРИЕВЫХ И КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к хиназолиновым соединениям формулы (IA-ii) или его фармацевтически приемлемым солям, полезным в качестве ингибиторов потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов, где R¹, R², R³, R^{5a}, R⁵, у и х определены в формуле изобретения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединения изобретения, и к способам ингибирования одной или более из NaV1.2, NaV1.3, NaV1.8 или CaV2.2. Технический результат - 4-аминохиназолиновые антагонисты селективных натриевых и кальциевых ионных каналов. 3 н. и 14 з.п. ф-лы, 3 табл.



IA-ii

RU 2378260 C2

RU 2378260 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 378 260** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

<i>C07D 239/94</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
<i>C07D 403/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)
<i>C07D 403/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 409/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)	

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005130486/04**, 03.03.2004

(24) Effective date for property rights:
03.03.2004

(30) Priority:
18.04.2003 US 60/463,797

(43) Application published: **10.05.2006**

(45) Date of publication: **10.01.2010 Bull. 1**

(85) Commencement of national phase: **03.10.2005**

(86) PCT application:
US 2004/006451 (03.03.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/078733 (16.09.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**GONSALES Khesus Eh. III (US),
UILSON Din Mitchell (US),
TERMIN Andreas Piter (US),
GROTENKheJS Peter Diderik Jan (US),
ChZhAN Juljan' (US),
PETsOLDT Bendzhamin Dzhon (US),
FEhNNING Lev Tajler Devi (US),
N'JuBERT Timoti Donald (US),
TUNG Rodzher D. (US),
MARTINBORO Ehster (US),
TsIMMERMANN Nikole (US)**

(73) Proprietor(s):

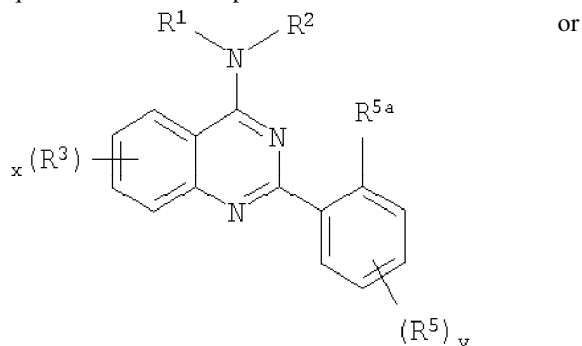
**VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ
INKORPOREJTED (US)**

(54) 4-AMINOQUINAZOLINE ANTAGONISTS OF SELECTIVE SODIUM AND CALCIUM ION CHANNELS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a
quinazoline compound of formula



IA-ii

its pharmaceutically acceptable salts, used as inhibitors of potential-dependant sodium and calcium channels, where R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^5 , y and x are defined in the formula of invention. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing the disclosed compound and to methods of inhibiting one or more of NaV1.2, NaV1.3, NaV1.8, or CaV2.2.

EFFECT: 4-aminoquinazoline antagonists of selective sodium and calcium ion channels.

17 cl, 3 tbl, 1 ex

Информация о приоритете

В настоящей заявке заявляется приоритет по 35 U.S.C. § 119 на основании предварительных заявок США №№60/451458, поданной 3 марта 2003 г., озаглавленной "Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels", и 60/463797, поданной 18 апреля 2003 г., озаглавленной "Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels", и все содержание каждой из данных заявок включается в настоящее описание для сведения.

Техническая область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, полезным в качестве ингибиторов ионных каналов. Изобретение также предоставляет фармацевтически приемлемые композиции, включающие соединения изобретения, и способы применения композиций в лечении разнообразных расстройств.

Предпосылки изобретения

Натриевые каналы являются центральными в отношении генерации потенциалов действия во всех возбудимых клетках, таких как нейроны и миоциты. Они играют ключевую роль в возбудимых тканях, включая головной мозг, гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта, скелетные мышцы, периферическую нервную систему, спинной мозг и воздушные пути. Как таковые они играют ключевую роль в широком разнообразии болезненных состояний, таких как эпилепсия (см. Moulard, B. and D. Bertrand (2002), "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91)), боль (см. Waxman, S. G., S. Dib-Hajj et al. (1999) "Sodium channels and pain" *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7635-9 и Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" *J Rehabil Res Dev* 37(5): 517-28), миотония (см. Meola, G. and V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" *Neurol Sci* 21(5): S953-61 и Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" *Curr Opin Neurol* 15(5): 545-52), атаксия (см. Meisler, M. H., J. A. Kearney et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81), рассеянный склероз (см. Black, J. A., S. Dib-Hajj et al. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(21): 11598-602, и Renganathan, M., M. Gelderblom et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" *Brain Res* 959(2): 235-42), раздражимый или болезненно чувствительный кишечник (см. Su, X., R. E. Wachtel et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" *Am J Physiol* 277(6 Pt 1): G1180-8, и Laird, J. M., V. Souslova et al. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)- null mice" *J Neurosci* 22(19): 8352-6), недержание мочи и висцеральная боль (см. Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" *J Neurosci* 21(21): 8690-6), а также множество психических дисфункций, таких как беспокойство и депрессия (см. Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" *Ann Pharmacother* 36(5): 860-73).

Потенциалозависимые натриевые каналы включают семейство генов, состоящее из 9 различных подтипов (Nav1.1-NaV1.9). Как показано в таблице 1, эти подтипы показывают специфическую к ткани локализацию и функциональные различия (см. Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94). Три члена из данного семейства генов (Nav1.8, 1.9, 1.5) являются устойчивыми к блокированию хорошо известным блокатором Na канала ТТХ, демонстрируя

специфичность подтипа внутри данного семейства генов. Мутационный анализ идентифицировал глутамат 387 как критический остаток для ТТХ связывания (см. Noda, M., H. Suzuki et al. (1989) “A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II” FEBS Lett259(1): 213-6).

Таблица 1 (сокращения CNS=центральная нервная система, PNS=периферическая нервная система, DRG=дорзальный коренной ганглий, TG=тригеминальный ганглий):

Na изоформа	Ткань	TTX IC50	Признаки
NaV1.1	CNS, PNS сома нейронов	10 нМ	Боль, эпилепсия, нейродегенерация
NaV1.2	CNS, аксоны (в высокой концентрации)	10 нМ	Нейродегенерация, эпилепсия
NaV1.3	CNS, эмбриональная, поврежденные нервы	15 нМ	Боль
NaV1.4	Скелетная мускулатура	25 нМ	Миотония
NaV1.5	Сердце	2 мкМ	Аритмия, долгое QT
NaV1.6	CNS, широко распространенный, наиболее обильный	6 нМ	Боль, расстройства движения
NaV1.7	PNS, DRG, нейроэндокринные терминалы	25 нМ	Боль, нейроэндокринные расстройства
NaV1.8	PNS, малые нейроны в DRG и TG	>50 мкМ	Боль
NaV1.9	PNS, малые нейроны в DRG и TG	1 мкМ	Боль

В общем, потенциалозависимые натриевые каналы (NaVs) являются ответственными за инициирование быстрого скачка возрастающих потенциалов действия в раздражимой ткани в нервной системе, что передает электрические сигналы, которые успокаивают и кодируют нормальные и аберрантные или отличающиеся от нормы болевые ощущения. Антагонисты NaV каналов могут ослаблять данные болевые сигналы и являются полезными для лечения широкого разнообразия болевых состояний, включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, воспалительную и нейропатическую боль. Было показано, что известные NaV антагонисты, такие как ТТХ, лидокаин (см. Mao, J. and L. L. Chen (2000) “Systemic lidocaine for neuropathic pain relief” Pain87(1): 7-17), бупивакаин, фенитоин (см. Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” Eur J Pain6 (Suppl A): 61-8), ламотригин (см. Rozen, T. D. (2001) “Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia” Headache41 Suppl 1: S25-32 и Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” Eur J Pain6 (Suppl A): 61-8), и карбамазепин (см. Backonja, M. M. (2002) “Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain” Neurology59(5 Suppl 2): S14-7), являются полезными для ослабления боли у людей и животных моделей.

Гиперальгезия (крайняя чувствительность к чему-либо, причиняющему боль) развивается в присутствии повреждений ткани или воспалительных рефлексов, по крайней мере, частично, увеличение возбудимости высокопороговых первичных афферентных нейронов, иннервирующих участок повреждения. Активация чувствительных к напряжению натриевых каналов является критической для генерирования и распространения потенциалов нейронного действия. Имеется растущая масса свидетельств, указывающих на то, что модуляция NaV потоков является эндогенным механизмом, используемым для регулирования нейронной возбудимости (см. Goldin, A. L. (2001) “Resurgence of sodium channel research” Annu Rev Physiol63: 871-94). Несколько кинетически и фармакологически отличных потенциалозависимых натриевых каналов найдено в нейронах дорзального корневого ганглия (DRG). Устойчивый к ТТХ поток является нечувствительным к

микромольным концентрациям тетродотоксина и демонстрирует медленную активационную и инактивационную кинетику и более деполяризованный активационный порог по сравнению с другими потенциалозависимыми натриевыми каналами. ТТХ-устойчивые натриевые потоки прежде всего ограничены субпопуляцией сенсорных нейронов, вероятно, вовлекаемых в ноцицепцию (болевую рецепцию). В частности, ТТХ-устойчивые натриевые потоки экспрессируются почти исключительно в нейронах, которые имеют малый диаметр клетки, и вызывают медленно проводящие аксоны с малым диаметром, и они отвечают на капсаицин. Огромная масса экспериментальных свидетельств показывает, что ТТХ-устойчивые натриевые каналы экспрессируются в С-волоках и являются важными в передаче ноцицептивной информации к спинному мозгу.

Инtrateкальное введение антисенсорных олиго-дезоксинуклеотидов, нацеленное на уникальную область ТТХ-устойчивого натриевого канала NaV1.8, приводило в результате к значительному снижению PGE₂-индуцированной гипералгезии (см. Khasar, S. G., M. S. Gold et al. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neuro-Sci Lett* **256**(1): 17-20). Совсем недавно Wood с коллегами генерировали нокаутированную мышиную линию, у которой не хватает функционального NaV1.8. Мутация дает анальгетический эффект в опытах по оценке ответной реакции животных на воспалительный агент каррагенан (см. Akopian, A.N., V. Souslova et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* **2**(6): 541-8). В дополнение к изложенному, у данных животных наблюдался дефицит как механо-, так и термореперцепции. Анальгезия, показанная NaV1.8 нокаутными мутантами, согласуется с наблюдениями относительно роли ТТХ-устойчивых потоков в ноцицепции.

Иммуногистохимические эксперименты, эксперименты по *in situ* гибридизации и *in vitro* электрофизиологии - все показали, что натриевый канал NaV1.8 селективно локализован с мелкими сенсорными нейронами дорзального корневого ганглия и тригеминального ганглия (см. Akopian, A. N., L. Sivilotti et al. (1996) «A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons» *Nature* **379**(6562): 257-62). Первостепенная роль данных нейронов состоит в детекции и трансмиссии ноцицептивных стимулов. Антисенсорное и иммуногистохимическое свидетельство также говорит о роли NaV1.8 в нейропатической боли (см. Lai, J., M. S. Gold et al. (2002) «Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8» *Pain* **95**(1-2): 143-52, и Lai, J., J. C. Hunter et al. (2000) «Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons» *Methods Enzymol* **314**: 201-13.). NaV1.8 белок положительно регулируется среди неповрежденных С-волокон, прилегающих к повреждению нерва. Антисенсорная обработка предотвращает перераспределение NaV1.8 по нервам и обращает нейропатическую боль. Взятые вместе ген-нокаутные и антисенсорные данные подтверждают роль NaV1.8 в детекции и трансмиссии воспалительной и нейропатической боли.

При состояниях нейропатической боли имеет место ремоделирование распределения и подтипа натриевых каналов. В поврежденном нерве экспрессия NaV1.8 и NaV1.9 значительно снижается, тогда как экспрессия ТТХ чувствительной подъединицы NaV1.3 5-10-кратно увеличивается (см. Dib-Hajj, S. D., J. Fjell et al. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." *Pain* **83**(3): 591-600). Временной курс увеличения в NaV1.3 соответствует внешнему виду аллодинии у животных моделей

вследствие нервного повреждения. Биофизика NaV1.3 канала характеризуется тем, что она показывает очень быстрое восстановление готовности после инактивации, следующей за потенциалом действия. Это дает неослабевающие темпы высокого возбуждения, как это часто видно в поврежденном нерве (см. Cummins. T. R., F. Aglieco et al. (2001) “NaV1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons” *J. Neurosci*21(16): 5952-61). NaV1.3 экспрессируется в центральной и периферической системах человека. NaV1.9 является сходным с NaV1.8, так как он селективно локализуется с мелкими сенсорными нейронами дорзального корневого ганглия и тригеминального ганглия (см. Fang, X., L. Djouhri et al. (2002). “The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons.” *J Neurosci*22(17): 7425-33). Он имеет медленную скорость инактивации и сдвинутую влево зависимость активации от напряжения (см. Dib-Hajj, S., J. A. Black et al. (2002) “NaN/NaV1.9: a sodium channel with unique properties” *Trends Neurosci*25(5): 253-9). Эти два биофизические свойства позволяют NaV1.9 играть роль в установлении остающегося без изменений мембранного потенциала ноцицептивных нейронов. Остающийся без изменений мембранный потенциал NaV1.9 экспрессирующих клеток составляет в интервале -55 до -50 мВ по сравнению с -65 мВ для большинства других периферических и центральных нейронов. Данная стойкая деполяризация является в большей части следствием ослабленной низкоуровневой активации NaV1.9 каналов. Данная деполяризация позволяет нейронам более легко достигать порога потенциалов возбуждающего действия в ответ на ноцицептивные стимулы. Соединения, которые блокируют NaV1.9 канал, могут играть важную роль в установлении начальной точки детекции болезненных стимулов. При хронических болевых состояниях нервы и нервные окончания могут становиться разбухшими и гиперчувствительными, проявляя возбуждение потенциала действия высокой частоты под влиянием слабой стимуляции или без всякой стимуляции. Данные патологические набухания нервов называются нейромами, и первичными Na каналами, экспрессированными в них, являются NaV1.8 и NaV1.7 (см. Kretschmer, T., L. T. Happel et al. (2002) “Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma- evidence from immunocytochemistry” *Acta Neurochir (Wien)*144(8): 803-10; discussion 810). NaV1.6 и NaV1.7 также экспрессируются в нейронах дорзального корневого ганглия и способствуют малому ТТХ чувствительному компоненту, видимому в данных клетках. NaV1.7, в частности, может поэтому быть потенциальной болевой мишенью в дополнение к его роли в нейроэндокринной возбудимости (см. Klugbauer, N., L. Lacinova et al. (1995) “Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin- sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells” *Embo J*14(6): 1084-90).

NaV1.1 (см. Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki et al. (2001) “Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures.” *Neurology*57 (4): 703-5) и NaV1.2 (см. Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al. (2001) “A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction” *Proc Natl Acad Sci U S A*98 (11): 6384-9) связаны с состояниями эпилепсии, включая приступы лихорадки. Имеется свыше 9 генетических мутаций NaV1.1, связанных с приступами лихорадки (см. Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) “Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy” *Novartis Found Symp*241: 72-81).

Для лечения сердечной аритмии были разработаны и используются антагонисты NaV1.5. Генный дефект в NaV1.5, который продуцирует более крупный неинактивирующий компонент к току, связан с длинным QT у человека, и для лечения данного состояния используется орально доступный местный анестетик мексилитин (см. Wang, D. W., K. Yazawa et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* **99**(7): 1714-20).

В настоящее время несколько блокаторов Na каналов используются или испытываются в клинике для лечения эпилепсии (см. Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* **12**(1): 85-91); острой (см. Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3), хронической (см. Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, и Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" *Pharmacotherapy* **21**(9): 1070-81), воспалительной (см. Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(14): 7645-9) и нейропатической боли (см. Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* **241**: 189-201, и Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" *Acta Anaesthesiol Scand* **46**(10): 1261-4); сердечной аритмии (см. An, R. H., R. Bangalore, et al (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" *Circ Res* **79**(1): 103-8, и Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* **99**(7): 1714-20); нейрозащиты (см. Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" *Adv Pharmacol* **39**: 47-98) и в качестве анестетиков (см. Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." *Novartis Found Symp* **241**: 189-201).

Кальциевые каналы являются мембранно-охватывающими, мульти-субъединичными белками, которые обеспечивают возможность выхода Ca из наружной среды и одновременной деполяризации потенциала клеточной мембраны. Традиционно кальциевые каналы классифицируются на основе их функциональных характеристик, таких как низковольтная или высоковольтная активация, и их кинетики (L,T,N,P,Q). Способность клонировать и экспрессировать субъединицы кальциевых каналов ведет к улучшенному пониманию состава каналов, который дает данные функциональные ответные реакции. Имеется три важнейших типа субъединиц, которые образуют кальциевые каналы - α_1 , $\alpha_2\delta$ и β . α_1 представляет субъединицу, содержащую каналные поры и сенсор напряжения, α_2 является в основном внеклеточным и представляет дисульфид, связанный с трансмембранной δ субъединицей, β является негликозилированной субъединицей, найденной связанной с цитоплазматической областью α_1 субъединицы Ca канала. В настоящее время считают, что различные подтипы кальциевых каналов состоят из следующих характерных субъединиц:

- L-тип, включающий субъединицы α_{1C} , α_{1D} , α_{1F} или α_{1S} , $\alpha_2\delta$ и β_{3a}
- N-тип, включающий субъединицы α_{1B} , $\alpha_2\delta$, β_{1b}
- P-тип, включающий субъединицы α_{1A} , $\alpha_2\delta$, β_{4a}
- Q-тип, включающий субъединицы α_{1A} (сплайс вариант) $\alpha_2\delta$, β_{4a}
- R-тип, включающий субъединицы α_{1E} , $\alpha_2\delta$, β_{1b}
- T-тип, включающий субъединицы α_{1G} , α_{1H} или α_{1I}

Кальциевые каналы играют центральную роль в высвобождении нейротрансмиттера. Приток Са в пресинаптический терминал нервного процесса связывается с каскадом и продуцирует каскад белок-белковых взаимодействий (синтаксин 1А, SNAP-25 и синаптотаксин), который в конце концов заканчивается слиянием синаптического пузырька и высвобождением нейротрансмиттерного пакета. Блокада пресинаптических кальциевых каналов снижает приток Са и дает кубическое X^3 уменьшение высвобождения нейротрансмиттера.

Кальциевый канал N типа (CaV2.2) в высокой степени экспрессируется в пресинаптических нервных окончаниях дорзального корневого ганглия, так как он образует синапс с нейронами дорзального рога в слое I и II. Данные нейроны в свою очередь имеют большие числа Са каналов N типа в их пресинаптических терминалах, так как они функционально контактируют с нейронами второго и третьего порядка. Данный путь является очень важным в передаче болевой информации в головной мозг.

Боль может быть грубо разделена на три различных типа: острую, воспалительную и нейропатическую. Острая боль служит важной защитной функцией в поддержании организма в безопасности от стимулов, которые могут вызывать повреждение ткани. Сильные термические, механические или химические воздействия обладают потенциалом вызывать тяжелые повреждения организма, если их оставить без внимания. Острая боль служит для быстрого удаления индивидуума из причиняющей вред окружающей среды. Острая боль по своей природе обычно является длящейся недолго и интенсивной. Воспалительная боль, с другой стороны, может длиться в течение более длительных периодов времени, и ее интенсивность меняется более постепенно. Воспаление может происходить по многим причинам, включающим повреждение ткани, аутоиммунную ответную реакцию и патогенную инвазию. Воспалительная боль опосредуется “воспалительным супом”, который состоит из вещества Р, гистаминов, кислоты, простагландина, брадикинина, CGRP, цитокинов, АТР, и высвобождением нейротрансмиттера. Третий класс боли является нейропатической болью и включает нервное повреждение, которое приводит в результате к реорганизации нейронных белков и совершает цикл, который дает патологическое “с повышенной чувствительностью” состояние, которое может давать хроническую боль, длящуюся в течение многих лет. Данный тип боли не обеспечивает никакой адаптивной выгоды, и ее особенно трудно лечить существующими методами терапии.

Боль, особенно нейропатическая и боль, с трудом поддающаяся лечению, в огромной мере является нерешенной медицинской проблемой. Миллионы индивидуумов страдают от сильной боли, которая недостаточно регулируется существующими терапевтическими средствами. Современные лекарства, используемые для лечения боли, включают NSAID, ингибиторы COX2, опиоиды, трициклические антидепрессанты и антиконвульсивные средства. Нейропатическую боль особенно трудно лечить, так как она не отвечает достаточно на опиоиды до тех пор, пока не будут достигнуты высокие дозы. Габапентин является в настоящее время терапевтическим средством, которому оказывается предпочтение, для лечения нейропатической боли, хотя он срабатывает только у 60% пациентов, в случае которых он обнаруживает умеренную эффективность. Данное лекарство является однако очень безопасным, а побочные действия обычно переносимы, хотя облегчение достигается при более высоких дозах.

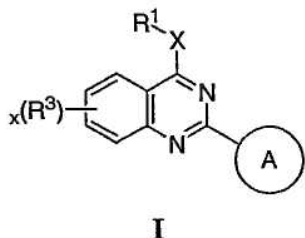
Са канал N типа у человека был задействован путем интратекального вливания

токсина зиконотида для лечения не поддающейся лечению боли, раковой боли, стойкой к опиоидам боли, и нейропатической и сильной боли. Данный токсин имеет 85% степень успеха для лечения боли у людей с большей силой действия, чем морфин. Орально доступный антагонист Са канала N типа составил бы гораздо большую долю на рынке средств от боли. Зиконотид вызывает дегрануляцию тучных клеток и дает дозозависимые центральные побочные эффекты. Они включают головокружение, нистагм, волнение и дисметрию. У некоторых пациентов при высоких дозах имеет место также ортостатическая гипотензия. Основной риск для данной мишени включает в себя побочные эффекты в ЦНС, наблюдаемые с зиконотидом при высокой дозировке. Они включают головокружение, нистагм, волнение и дисметрию. У некоторых пациентов при высоких дозах имеет место также ортостатическая гипотензия. Считается, что это может быть следствием вызываемой зиконотидом дегрануляции тучных клеток и/или его действия на симпатический ганглий, который как и спинномозговой ганглий также экспрессирует Са канал N типа. В зависимости от использования соединения, которые блокируют предпочтительно в более высокочастотном интервале >10 Гц, должны быть полезными в минимизации данных возможных побочных эффектов. Степень возбуждения у людей симпатических эфферентов находится в 0,3 Гц интервале. Нейроны CNS могут возбуждаться при более высоких частотах, но обычно это происходит только при коротких всплесках потенциалов действия. Даже с селективностью, придаваемой в зависимости от использования с внутренней присущей селективностью против кальциевого канала L типа, кальциевый канал все еще необходим, так как он вовлечен в сокращение сердечных и сосудистых гладких мышц.

К сожалению, как описывалось выше, эффективность используемых в настоящее время блокаторов натриевых каналов и блокаторов кальциевых каналов против болезненных состояний, описанных выше, в огромной степени ограничивается рядом побочных эффектов. Данные побочные эффекты включают различные нарушения CNS, такие как расплывчатое зрение, головокружение, тошнота и седативный эффект, также как и более возможно угрожающие жизни сердечные аритмии и сердечную недостаточность. Соответственно, остается потребность в разработке дополнительных антагонистов Na каналов и Са каналов, предпочтительно антагонистов более высокой силы действия и с меньшими побочными эффектами.

Краткое содержание изобретения

Было найдено, что соединения данного изобретения и их фармацевтически приемлемые композиции полезны в качестве ингибиторов потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов. Эти соединения имеют общую формулу I:



или представляют их фармацевтически приемлемые производные, где R^1 , X, R^3 , x и кольцо A имеют значения, определенные ниже.

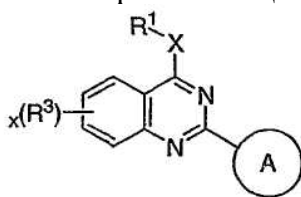
Данные соединения и фармацевтически приемлемые композиции полезны для лечения или снижения тяжести широкого ряда болезней, расстройств или состояний,

включающих, но не ограниченных ими, острую, хроническую, нейропатическую или воспалительную боль, артрит, мигрени, тригеминальную невралгию, герпетическую невралгию, общую невралгию, эпилепсию или эпилептические состояния, нейродегенеративные расстройства, психиатрические расстройства, такие как беспокойство и депрессия, миотонию, аритмию, расстройства движения, нейроэндокринные расстройства, атаксию, рассеянный склероз, синдром раздраженного кишечника, недержание, висцеральную боль, остеоартритную боль, постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию, корешковую боль, ишиалгию, спинную боль, головную и шейную боль, сильную или непреходящую боль, ноцицептивную боль, боль при разрывах тканей, постхирургическую боль или раковую боль.

Подробное описание изобретения

I. Общее описание соединений изобретения:

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, полезным в качестве ингибиторов потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов:



I

или к их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет O или NR²; R¹ и R² представляют каждый независимо необязательно замещенную группу, выбранную из водорода, C₁₋₆ алифатической группы или Су¹, где Су¹ представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, в котором Су¹ связана непосредственно с атомом азота или связана через необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или R¹ и R² взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода; где R¹ и R² или кольцо, образованное R¹ и R², взятыми вместе, каждый необязательно и независимо замещены при одном или более замещаемых атомах углерода, азота или серы z числом независимых заместителей R⁴, где z представляет 0-5; кольцо A представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода или серы, в котором кольцо А необязательно замещено числом у независимых заместителей $-R^5$, где у представляет 0-5, и дополнительно необязательно замещено числом q независимых случаев R^{5a} , где q представляет 0-2;

х представляет 0-4;

каждый из R^3 , R^4 и R^5 представляет независимо $Q-R^X$, где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденую цепь, где вплоть до двух несмежных метиленовых звеньев Q необязательно и независимо замещены группой $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ или $-POR-$;

каждый из R^X независимо выбран из $-R'$, $=O$, $=NR'$, галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$, или $-OPO(R')_2$

каждый из R^{5a} представляет независимо необязательно замещенную C_1-C_6 алифатическую группу галоген, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ или $-OPO(R')_2$ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R и R' , два из R, или два из R' взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно насыщенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых воплощениях соединений, непосредственно описанных выше:

i) когда х представляет 1 и R^3 представляет необязательно замещенный 6-фенил или 6-пиридил, и R^1 представляет водород, тогда R^2 не является Su^1 , и

ii) моногидрохлорид
1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуранилкарбонил)пиперазина и
1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-
[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)карбонил]пиперазин исключаются.

2. Соединения и определения:

Соединения данного изобретения включают соединения, описанные в общем выше, и далее иллюстрируются классами, подклассами и видами, раскрытыми в данном описании. В используемом здесь смысле следует применять следующие определения, если не указывается иное. Для целей данного изобретения химические

элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов в версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Дополнительно общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell,
 5 University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержание которых целиком включается в данное описание в виде ссылки.

Как описано здесь, соединения изобретения могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими, как в общем иллюстрируются выше, или
 10 показаны примерами классов, подклассов и видов изобретения. Следует понимать, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем термин «замещенный», предшествует ли ему термин “необязательно” или нет, относится к замещению водородных радикалов
 15 в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и, когда более чем одно положение в любой заданной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть или одинаковым, или различным в каждом
 20 положении. Комбинациями заместителей, предусматриваемыми данным изобретением, предпочтительно являются те, которые получаются в результате образования стабильных или химически возможных соединений. Термин “стабильный”, используемый здесь, относится к соединениям, которые по существу
 25 не изменяются, когда подвергаются действию условий, обеспечивающих возможность их получения, идентификации и предпочтительно их выделения, очистки и использования для одной или более целей, описанных здесь. Согласно некоторым воплощениям стабильным соединением или химически возможным соединением является соединение, которое по существу не меняется, когда хранится
 30 при температуре порядка 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий в течение, по крайней мере, недели.

Термин “алифатическая” или “алифатическая группа”, используемый здесь, обозначает неразветвленную (т.е. с нормальной цепью) или разветвленную,
 35 насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим (называемый здесь также как
 40 “карбоцикл”, “циклоалифатический” или “циклоалкил”), который имеет одно положение для присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. Согласно некоторым воплощениям алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других воплощениях алифатические группы содержат 1-8
 45 алифатических атомов углерода. В следующих воплощениях алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода и в следующих далее воплощениях алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В некоторых воплощениях “циклоалифатический(ая)” (или “карбоцикл” или “циклоалкил”) относится к моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или бициклическому
 50 C₈-C₁₂ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более звеньев с ненасыщением, но который не является

ароматическим, который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, где любое индивидуальное кольцо в указанной бициклической системе имеет 3-7 членов. Подходящие алифатические группы включают, но не
 5 ограничиваются указанными, линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и гибриды их, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

Термин “гетероалифатическая(ий)”, используемый здесь, обозначает алифатические группы, в которых один или два атома углерода независимо
 10 замещены одним или более атомами из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния. Гетероалифатические группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, циклическими или ациклическими и включают “гетероцикл(ическую)”, “гетероциклил(ьную)”, “гетероциклоалифатическую” или “гетероциклическую” группы.

Термин “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклоалифатический(ая)” или “гетероциклический(ая)” используемый здесь, обозначает неароматическую, моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевые системы, в которых один или более кольцевых членов являются независимо выбранным
 20 гетероатомом. В некоторых воплощениях “гетероцикл(ическая)”, “гетероциклил(ьная)”, “гетероциклоалифатическая” или “гетероциклическая” группа имеет три-четыренадцать кольцевых членов, в которой один или более кольцевых членов является гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы, азота или фосфора, и каждое кольцо в системе содержит 3-7 кольцевых членов.

Термин “гетероатом” обозначает один или более атомов из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемого азота гетероциклического кольца, например N (в виде
 30 3,4-дигидро-2H-пирролила), NH (в виде пирролидинила) или NR⁺ (в виде N-замещенного пирролидинила)).

Термин «ненасыщенный», используемый здесь, обозначает, что фрагмент имеет одно или более звеньев с ненасыщением.

Термин «алкокси» или «тиоалкил», используемый здесь, относится к алкильной
 35 группе, как определено ранее, присоединенной к главной углеродной цепи через атом кислорода («алкокси») или серы («тиоалкил»).

Термин «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси» обозначает алкил, алкенил или алкокси, и данный радикал может быть замещен одним или более
 40 атомами галогена. Термин «галоген» обозначает F, Cl, Br или I.

Термин «арил», используемый сам по себе или как часть более крупного фрагмента, как в случае «аралкила», «аралкокси» или «арилоксиалкила», относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевым системам, имеющим
 45 всего от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где, по крайней мере, одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит 3-7 кольцевых членов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». Термин «арил» относится также к гетероарильным кольцевым системам, как они определены здесь ниже.

Термин «гетероарил», используемый сам по себе или как часть более крупного фрагмента, как в случае «гетероаралкила» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевым системам, имеющим
 50 всего от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где, по крайней мере, одно кольцо

в системе является ароматическим, по крайней мере, одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов и где каждое кольцо в системе содержит 3-7 кольцевых членов. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или термином «гетероароматическое».

5 Арильная (включая аралкил, аралкокси, арилоксиалкил и аналогичные) или гетероарильная (включая гетероаралкил и гетероарилалкокси и аналогичные) группа может содержать один или более заместителей и, таким образом, может быть «необязательно замещенной». Если иное не определено выше и в данном описании
10 подходящие заместители у ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы обычно выбираются из галогена; $-R^{\circ}$; $-OR^{\circ}$; $-SR^{\circ}$; фенила (Ph), необязательно замещенного радикалом R° ; $-O(Ph)$, необязательно замещенного R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенного R° ; $-CH=CH(Ph)$,
15 необязательно замещенного R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-CO_2R^{\circ}$; $-C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; $-C(S)N(R^{\circ})_2$; $-OC(O)N(R^{\circ})_2$; $-OC(O)R^{\circ}$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-S(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_3R^{\circ}$; $-SO_2N(R^{\circ})_2$; $-S(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-PO(R^{\circ})_2$; $-OPO(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$; фенила (Ph),
20 необязательно замещенного радикалом R° ; $-O(Ph)$, необязательно замещенного R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенного R° ; или $-CH=CH(Ph)$, необязательно замещенного R° , где каждый из R° независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алифатического, ненасыщенного 5-6-членного гетероарила или гетероциклического кольца, фенила, $-O(Ph)$ или $CH_2(Ph)$, или, несмотря на
30 определения выше, два независимых случая из R° у одного и того же заместителя или различных заместителей, взяты вместе с атомом(ами), к которому присоединена каждая R° группа, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или
35 бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Необязательные заместители у алифатической группы R° выбраны из NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алифатической) группы, $NH(C_{1-4}$ алифатической) $_2$ группы, галогена,
40 C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4}$ алифатической) группы, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ алифатической) группы, $O(галогенC_{1-4}$ алифатической) группы или галоген C_{1-4} алифатической группы, где каждая из предшествующих
45 C_{1-4} алифатических групп группы R° является незамещенной.

Алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или более заместителей и, таким образом, могут быть «необязательно замещенными». Если иное не определено выше и в данном описании подходящие заместители у насыщенного углерода
50 алифатической или гетероалифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбираются из заместителей, перечисленных выше для ненасыщенного углерода арильной или гетероарильной группы, и дополнительно

включают следующие $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (алкил), $=NNHSO_2$ (алкил) или $=NR^*$, где каждый из R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы.

5 Если иное не определено выше и в данном описании необязательные заместители у азота неароматического гетероциклического кольца обычно выбираются из $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-NR^+SO_2R^+$, где R^+ представляет водород, 10 необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный $-O(Ph)$, необязательно замещенный $-CH_2(Ph)$, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенный $-CH=CH(Ph)$ 15 или незамещенное 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или, несмотря на определения выше, два независимых случая из R^+ у одного и того же заместителя или различных заместителей, взятые вместе с атомом(ами), к которому 20 присоединена каждая R^+ группа, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное, или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

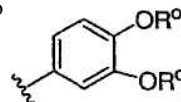
Необязательные заместители у алифатической группы или фенильного кольца 25 группы R^+ выбраны из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алифатической) группы, $-N(C_{1-4}$ алифатической) $_2$ группы, галогена, C_{1-4} алифатической группы, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ алифатической) группы, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической) группы, $-O$ (галоген C_{1-4} алифатической) группы или галоген(C_{1-4} алифатической) группы, где 30 каждая из предшествующих C_{1-4} алифатических групп группы R^+ является незамещенной.

Термин “алкилиденная цепь” относится к прямой или разветвленной углеродной 35 цепи, которая может быть полностью насыщенной или иметь одно или более звеньев с ненасыщением и имеет две точки присоединения к остальной части молекулы.

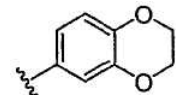
Как подробно говорилось выше, в некоторых воплощениях два независимых заместителя из R^0 (или R^+ , R , R' или любой другой переменной, определенных 40 аналогично выше), взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Примеры колец, которые образуются, когда два независимых заместителя из R^0 45 (или R^+ , R , R' или любой другой переменной, определенной аналогично выше) взяты вместе с атомом(ами), к которому присоединена каждая переменная, включают, но не ограничиваются ими, следующие: а) два независимых заместителя из R^0 (или R^+ , R , R' или любой другой переменной, определенной аналогично выше), которые 50 присоединены к одному и тому же атому и взяты вместе с данным атомом, образуя кольцо, например, $N(R^0)_2$, когда оба заместителя R^0 взяты вместе с атомом азота, образуя пиперидин-1-ильную, пиперазин-1-ильную или морфолин-4-ильную группу

и b) два независимых заместителя из R^0 (или R^+ , R, R' или любой другой переменной, определенной аналогично выше), которые присоединены к различным атомам и
 5 взяты вместе с обоими из данных атомов, образуя кольцо, например, когда фенильная группа замещена двумя заместителями из OR^0



заместителя R^0 взяты вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуя сконденсированное 6-членное кислородсодержащее кольцо

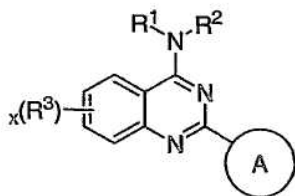


Следует понимать, что может образовываться множество других колец, когда два независимых заместителя из R^0 (или R^+ , R, R' или любой другой переменной, определенной аналогично выше) взяты вместе с атомом или атомами, к которым
 15 присоединена каждая из переменных, и примеры, подробно описанные выше, не предназначены для ограничения ими.

Если не указано иное, имеется также в виду, что структуры, изображенные здесь, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и
 20 геометрические (или конформационные)) формы структуры, например R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры с двойной связью и (Z) и (E) конформационные изомеры. Следовательно, объемом изобретения охватываются отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные,
 25 диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений. Если не указано иное, объемом изобретения охватываются все таутомерные формы соединений изобретения. Кроме того, если не указано иное, имеется в виду, что структуры, изображенные здесь, включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов.
 30 Например, соединения, имеющие настоящие структуры за исключением замещения водорода дейтерием или тритием, или замещения углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, охватываются объемом изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств или зондов или проб в биологических анализах.

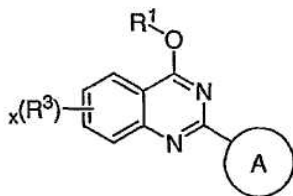
3. Описание типичных соединений:

Как описано в общем выше, для соединений изобретения X представляет O или NR
 2. Соответственно, в некоторых воплощениях X представляет NR^2 , и соединения имеют структуру формулы I-A:



I-A

В других воплощениях X представляет O, и соединения имеют структуру формулы I-B:

**I-B**

В некоторых воплощениях для соединений формулы **I-A** один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR-, или -NRSO₂- или представляет Sy^1 , где Sy^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Sy^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-.

В еще других воплощениях R^1 и R^2 каждый независимо выбран из Sy^1 , где Sy^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Sy^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR-, или -NRSO₂-; или из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-.

В других воплощениях для соединений формулы **I-A** один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 или R^2 представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-. Согласно другим воплощениям необязательно замещенная C_{1-4} алифатическая группа замещена группой Sy^1 , где Sy^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или

частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Su^1 необязательно замещен 0-5 независимыми заместителями $-R^5$. Согласно следующим воплощениям

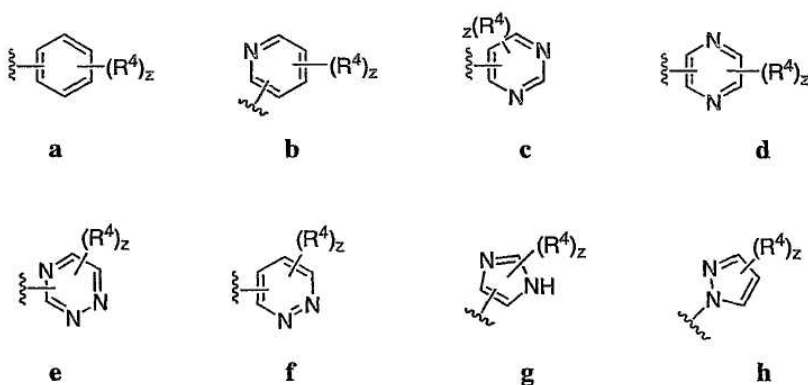
один из R^1 или

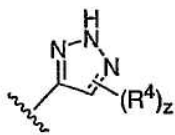
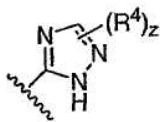
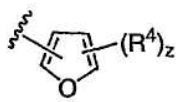
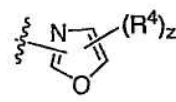
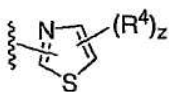
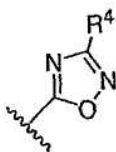
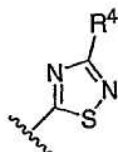
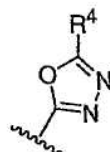
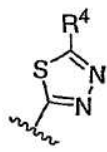
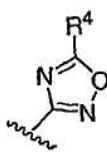
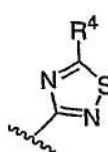
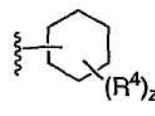
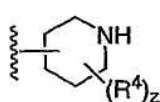
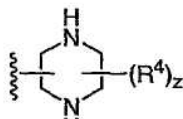
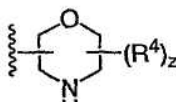
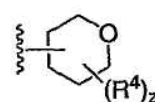
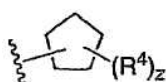
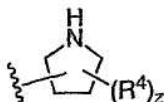
R^2 представляет водород или C_{1-4} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет $-CH_2-Su^1$.

В некоторых дополнительных воплощениях для соединений формулы **I-B** R^1 представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$ или $-NRSO_2-$.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** ни R^1 , ни R^2 не является водородом, и R^1 и R^2 каждый независимо выбран из Su^1 , где Su^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Su^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$, или $-NRSO_2-$; или из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$ или $-NRSO_2-$. Согласно другим воплощениям и R^1 , и R^2 представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$ или $-NRSO_2-$.

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы **I**, **I-A** или **I-B** Su^1 выбран из:



**i****j****k****l****m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x****y****z****aa****bb**

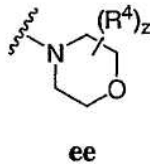
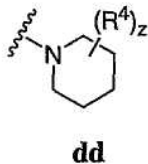
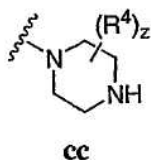
где R^4 имеет значения, определенные ранее, и z представляет 0-4. Другие примеры колец включают кольца, показанные ниже в таблице 2.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I**, **I-A** или **I-B** примерами групп R^1 и R^2 являются необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$,

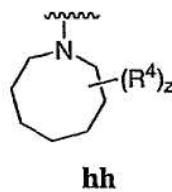
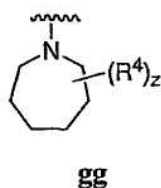
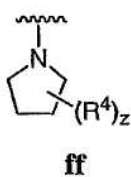
$CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутил. Другие примеры R^1 и R^2 групп включают группы, показанные ниже в таблице 2.

Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Согласно некоторым предпочтительным воплощениям R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, и образуют группу, выбранную из:

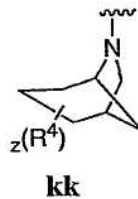
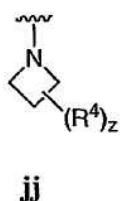
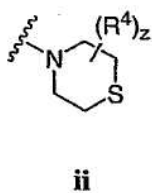
5



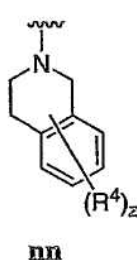
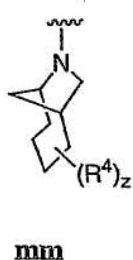
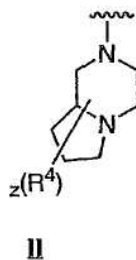
10



15



20



25

30

где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, необязательно замещено у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$ и z представляет 0-5.

35

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**), пиперазин-1-ил (**cc**) или морфолин-4-ил (**ee**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**),

40

пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**) или пиперазин-1-ил (**cc**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

50

Согласно некоторым воплощениям z представляет 0-2. Согласно другим воплощениям z представляет 0 и кольцо является незамещенным. Предпочтительные

R^4 группы, когда они присутствуют, каждая представляет независимо галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$,

-CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆ алкила, гетероарилC₁-C₆ алкила, циклоалифатического C₁-C₆ алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆ алкила. Другими примерами R⁴ групп являются Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенная группа, выбранная из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄ алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂ циклогексила, пиридила, -CH₂ пиридила или -CH₂ тиазолила. Еще другие примеры R⁴ групп включают группы, показанные ниже в таблице 2.

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 или 2, и, по крайней мере, один из R⁴ представляет -NRSO₂R', -NRCOOR', -NRCOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для

соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRSO₂R'.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOR'.

Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**), где z представляет 1 или 2 и R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' или -CH₂OR'.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 или 2 и по крайней мере, один из заместителей R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR', или CH₂OR', -NRCO₂R', -NRCOOR' или -OCON(R')₂.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R⁴ представляет F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' или -CH₂OR'. Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRSO₂R'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и

R⁴ представляет -NRCOOR'. Согласно еще другим воплощениям для соединений

формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 или 2, и, по крайней мере, один из заместителей R^4 представляет $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ или $-COOR'$.

5 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-SOR'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COOR'$.

10 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-CON(R')_2$. Согласно некоторым другим

15 воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-SO_2N(R')_2$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COR'$.

20 Как описано в общем выше, для соединений формулы **I**, **I-A** или **I-B** хиначолиновое кольцо может быть замещено независимыми заместителями R^3 в количестве вплоть до четырех. В некоторых воплощениях x представляет 0-2. В 25 других воплощениях x представляет 1 или 2. В еще других воплощениях x представляет 1 и R^3 является замещенным в 6- или положении 7 хиначолинового кольца. Когда хиначолиновое кольцо является замещенным (x представляет 1-4), R^3 группы представляют галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, 30 $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')$ 2 или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, 35 циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Согласно еще другим воплощениям, каждый заместитель R^3 представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , $-OCF_3$, Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, 40 $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONH$ (циклопропил), $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$ или 45 необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси. Согласно другим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа представляет независимо галоген, CN, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR' , $N(R')_2$, $CON(R')_2$

или $NRCOR'$. Согласно другим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, 50 $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH$ (циклопропил), $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R

R^3 находится в положении 6 хиначолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH$ (циклопропил),

$-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. Согласно следующим воплощениям х

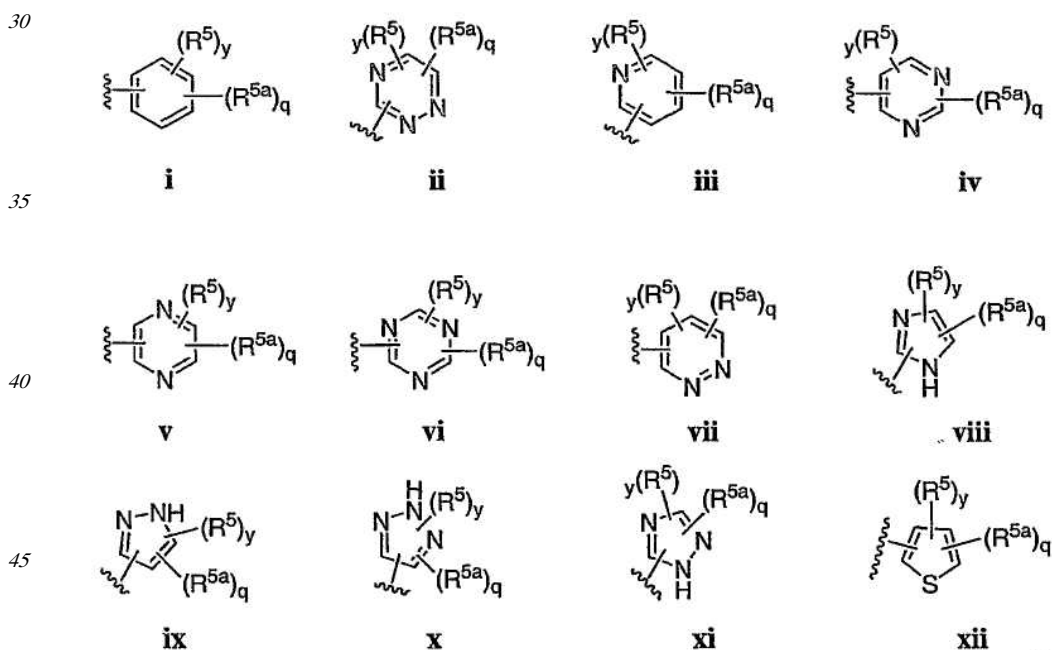
представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиазолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$,

5 $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. Согласно следующим далее воплощениям х представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Согласно следующим далее воплощениям х представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиазолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Согласно другим воплощениям х представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

15 Согласно другим воплощениям х представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиазолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2 \text{NRCOR}'$. Другие примеры R^3 групп включают группы, показанные ниже в таблице 2.

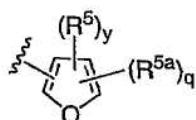
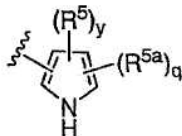
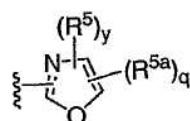
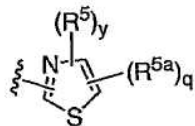
Как описано в общем выше, для соединений формулы I, I-A или I-B кольцо A представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо A необязательно замещено у числом независимых заместителей $-\text{R}^5$, где у представляет 0-5, и дополнительно необязательно замещено числом q независимых заместителей $-\text{R}^{5a}$, где q представляет 0-2.

Согласно некоторым воплощениям кольцо A выбрано из:

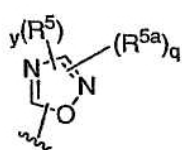
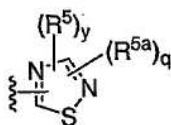
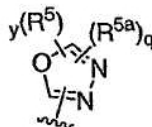
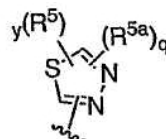


50

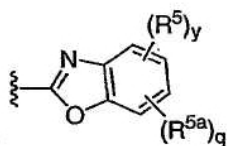
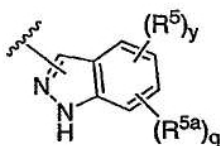
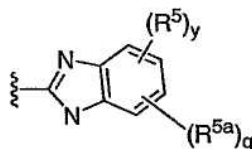
5

**xiii****xiv****xv****xvi**

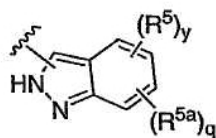
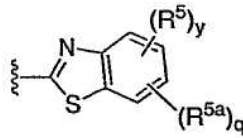
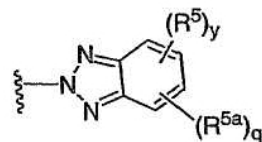
10

**xvii****xviii****xix****xx**

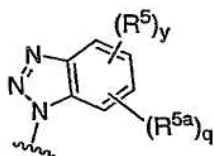
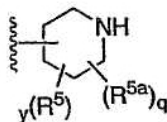
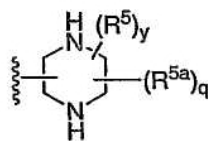
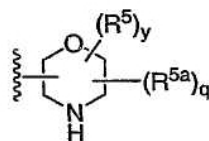
15

**xxi****xxii****xxiii**

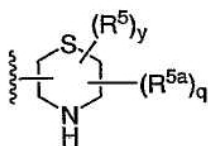
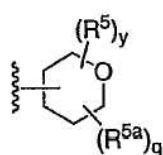
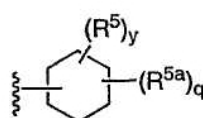
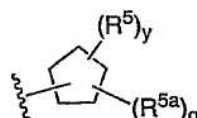
20

**xxiv****xxv****xxvi**

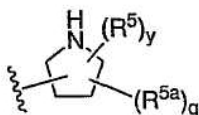
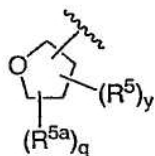
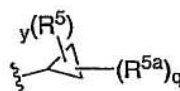
25

**xxvii****xxviii****xxix****xxx**

35

**xxxi****xxxii****xxxiii****xxxiv**

40

**xxxv****xxxvi****xxxvii**

45

50

Согласно некоторым воплощениям кольцо А выбрано из необязательно замещенного фенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила или пиррол-1-ила.

Согласно некоторым воплощениям у представляет 0-5, q представляет 0-2, R⁵ и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN,

NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную
 5 группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила,
 циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила,
 гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или
 гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Согласно другим воплощениям у представляет 0-5, q представляет 1 или 2 и
 каждый из R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 15 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCO}(\text{циклопентил})$, $-\text{COCH}_3$,
 необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

Согласно следующим воплощениям у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}
 20 представляет F. Согласно еще одним воплощениям у представляет 0, q
 представляет 1 и R^{5a} представляет OR' . Согласно еще одним воплощениям у
 представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно еще одним
 воплощениям у представляет 0, q представляет 2 и один из заместителей R^{5a}
 25 представляет OR' , а другой из заместителей R^{5a} представляет F. Согласно еще одним
 воплощениям у представляет 0, q представляет 2 и один из заместителей R^{5a}
 представляет OH, а другой из заместителей R^{5a} представляет F.

Согласно следующим далее воплощениям кольцо A представляет фенил, у
 30 представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} является F, замещенным в положении 2
 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям кольцо A представляет
 фенил, у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR' , замещенный в
 положении 2 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям кольцо A
 представляет фенил, у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} является OH
 35 замещенным в положении 2 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям
 кольцо A представляет фенил, у представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a}
 представляет OR' , а другой из R^{5a} представляет F, где OR' является замещенным в
 положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6
 40 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям кольцо A представляет
 фенил, у представляет 0, q представляет 2, и один из R^{5a} представляет OH, а другой
 из R^{5a} представляет F, где OH является замещенным в положении 2 фенильного
 кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

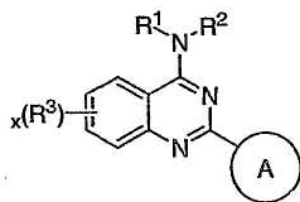
45 Другие примеры R^5 и R^{5a} групп включают группы, показанные ниже в таблице 2.

Что касается соединений, описанных в общем в данном разделе выше, отмечается,
 что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных каналов,
 предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов
 N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в
 50 качестве ингибиторов NaV1.8. Согласно другим воплощениям соединения
 изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. В других еще
 воплощениях соединения изобретения являются полезными в качестве
 ингибиторов CaV2.2. Согласно еще другим воплощениям соединения изобретения

полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7.

Некоторые дополнительные воплощения соединений, в общем описанных выше, описываются более подробно ниже.

I. Соединения формулы IA:



IA

или их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы z числом независимых заместителей $-R^4$, где z представляет 0-5;

кольцо A представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо A необязательно замещено числом u независимых заместителей $-R^5$, где u представляет 0-5, и дополнительно необязательно замещено числом q независимых заместителей R^{5a} , где q представляет 0-2;

x представляет 0-4;

каждый заместитель из R^3 , R^4 и R^5 представляет независимо $Q-R^X$, где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, где вплоть до двух несмежных метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены группой $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-NRCO-$, $-NRCO_2$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ или $-POR-$; и каждый из R^X независимо выбран из $-R'$, галогена, $=O$, $=NR'$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ или $-OPO(R')_2$;

каждый из R^{5a} представляет независимо необязательно замещенную C_1-C_6 алифатическую группу, галоген, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ или $-OPO(R')_2$ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу 3-8-членное насыщенное,

частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R и R', два из R или два из R' взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых воплощениях соединений, описанных непосредственно выше:

а. когда R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-членное моноциклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, тогда (4S)-3-[(3R,4R)-2-оксо-1-(2-фенил-4-хиназолинил)-4-[2-(3-пиридирил)этил]-3-азетидинил]-4-фенил-2-оксазолидинон исключается;

б. когда R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное моноциклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода тогда:

i. кольцо A не является необязательно замещенным гексагидро-1H-1,4-дiazепин-1-илом и

ii. (R)-2-метокси-5-[2-[[1-(2-фенил-4-хиназолинил)-3-пирролидинил]амино]этил]-бензолсульфонамид, бис(трифторацетат) и (S)-2-метокси-5-[2-[[1-(2-фенил-4-хиназолинил)-3-пирролидинил]амино]этил]-бензолсульфонамид, бис(трифторацетат) исключаются;

iii. 1-(2-фенил-4-хиназолинил)-3-пирролидинамин и (S)-1-(2-фенил-4-хиназолинил)-, (R)-3-пирролидинамин исключаются;

iv. когда R¹ и R², взятые вместе, представляют незамещенный пирролидин-1-ил, кольцо A представляет незамещенный фенил, и x равен 1, тогда R³ не является 6-ОМе или 6-ОН;

v. когда R¹ и R², взятые вместе, представляют незамещенный пирролидин-1-ил, кольцо A представляет незамещенный фенил, и x равен 2, тогда две R³ группы не являются 6-ОМе и 7-ОМе;

vi. когда R¹ и R², взятые вместе, представляют незамещенный пирролидин-1-ил, тогда кольцо A не является незамещенным пирролидин-1-илом, необязательно замещенным пиперазин-1-илом, незамещенным морфолин-1-илом или незамещенным пиперидин-1-илом;

vii. когда R¹ и R², взятые вместе, представляют пирролидин-1-ил, x равен 0 и кольцо A представляет незамещенный фенил, тогда пирролидин-1-ильная группа не является замещенной в положении 3 группой -ОН или 2-метокси-фенокси;

viii. когда R¹ и R², взятые вместе, представляют незамещенный пирролидин-1-ил, и x равен 0, тогда кольцо A не является 2,3-ксилилом, 3-метилфенилом, незамещенным

фенилом, 4-бромфенилом, 4-хлорфенилом, 3-нитрофенилом, незамещенным пирид-3-илом, 2,4-дихлорфенилом, 3,4-дихлорфенилом, 4-пропоксифенилом, 3-метилфенилом, 3,4,5-триметоксифенилом, 2-хлорфенилом, незамещенным пирид-4-илом, 2-гидроксифенилом или 4-(1,1-диметилэтил)фенилом;

с. когда R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 6-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, тогда:

i. когда R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют незамещенное морфолиновое кольцо и кольцо А представляет незамещенный фенил, тогда x не равен 0, или, если x равен 1 или 2, тогда R^3 не представляет 6-фтор, 6,7-диметокси, 6-нитро, 6- $AcHN$ -, 6-метокси, 6- NH_2 , 6- $OCHN$ -, 6-ОН, 6- $AcMeN$ -, 6- $TsHN$ -, 6- Me_2N -, 7-ОН, 6-аминотиазол-2-ил, 6- $NHCOCOOEt$ или 6-(4-фениламинотиазол-2-ил);

ii. когда R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют незамещенное морфолиновое кольцо и кольцо А представляет незамещенный циклогексил, незамещенный пирид-3-ил, незамещенный 2-фурил, 2-фторфенил, 3-тиенил, бензофуран, пиридазин, фенил, замещенный в одном или более из 3, 4 или 5-положений фенильного кольца, и x равен 1 или 2, тогда R^3 не представляет 6- NH_2 , 6- $OHCHN$ -, 6-ОН, 7-ОН, 6- $MsHN$ -, 6- $AcHN$ -, 6-фтор или 6-ОМе;

iii. когда R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют пиперид-4-он, пиперид-4-ол или тиоморфолино, или диметилзамещенное морфолиновое кольцо, кольцо А представляет незамещенный фенил и x равен 1, тогда R^3 не является 6-ОН;

iv. когда x равен 0 и А представляет незамещенный фенил, 3,4,5-триметоксифенил или 3,4-диметоксифенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным пиперидинилом или необязательно замещенным пиперазинилом;

v. когда x равен 2 или 3 и R^3 представляет 6,7-диОМе или 6,7,8-триОМе, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным пиперидин-1-илом, пиперазин-1-илом или морфолин-1-илом;

vi. когда x равен 0 и кольцо А представляет незамещенный фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным или сконденсированным пиперазинилом;

vii. когда x равен 0 и кольцо А представляет фенил, необязательно замещенный в одном или более из 3-, 4- или 5-положений фенильного кольца, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным пиперазин-1-илом или морфолин-1-илом;

viii. когда x равен 0 и кольцо А представляет 2- F -фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 4-(2- Cl -фенил)-пиперазин-1-илом,

4-(3- Cl -фенил)пиперазин-1-илом или незамещенным морфолин-1-илом;

ix. когда x равен 0 и кольцо А представляет 2- Cl -фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются незамещенным морфолин-1-илом, 4- Me -пиперазин-1-илом, 4- Et -пиперазин-1-илом, 4-фенилпиперазин-1-илом или 4- CH_2Ph -пиперазин-1-илом;

x. когда x равен 0 и кольцо А представляет 2-ОН-фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются незамещенным морфолин-1-илом, 4-(2-ОМе-фенил)пиперазин-1-илом, 4- CH_2Ph -пиперазин-1-илом,

4-Et-пиперазин-1-илом или 4-Ме-пиперазин-1-илом;

xi. когда x равен 0, x равен 1 и R^3 представляет 6-Br или x представляет 2 и R^3 представляет 6,7-диОМе и кольцо А является необязательно замещенным 2- или 3-тиенилом, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 4-Ph-пиперазин-1-илом, 4-(3-CF₃-фенил)пиперазин-1-илом, 4-(2-OEt-фенил)пиперазин-1-илом, 4-Ме-пиперазинилом или незамещенным морфолин-1-илом;

xii. когда x равен 0 и кольцо А представляет незамещенный пирид-3-ил или пирид-4-ил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным морфолин-1-илом или необязательно замещенным пиперазин-1-илом;

xiii. когда x равен 0 и кольцо А представляет необязательно замещенный 1Н-имидазол-2-ил или 1Н-имидазол-1-ил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются, незамещенным морфолин-1-илом, 4-Ме-пиперазин-1-илом или

4-CH₂CH₂ОН-пиперазин-1-илом;

xiv. когда x равен 0 и кольцо А представляет 5-NO₂-тиазол-2-ил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 4-Ме-пиперазин-1-илом;

xv. когда x равен 0 и кольцо А представляет 5-NO₂-2-фуранил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 4-CH₂CH₂ОН-пиперазин-1-илом, 4-Ме-пиперазин-1-илом или незамещенным морфолин-1-илом;

xvi. когда x равен 1, R^3 представляет 6-ОН и кольцо А представляет незамещенный фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются незамещенным морфолин-1-илом или 4-Ме-пиперазин-1-илом;

xvii. когда x равен 0 и R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют незамещенный пиперидинил, тогда кольцо А не представляет 2-ОН-фенил, 4-ОМе-фенил, 4-фторфенил, 4-NO₂-фенил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, 2-хлорфенил, 4-О_n Pr-фенил, 3,4-дихлорфенил, 2-F-фенил, 4-Br-фенил, 4-Cl-фенил, 3-NO₂-фенил или 2,4-дихлорфенил;

xviii. когда x равен 0, кольцо А представляет 4-Br-фенил, 2-F-фенил, 2-Cl-фенил, 4-Cl-фенил, 4-О_n Pr-фенил, 2,4-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-Ме-фенил, 3-Ме-фенил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, 2-ОН-фенил, 4-NO₂-фенил, 4-tBu-фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 2-Ме-пиперидин-1-илом, 4-CH₂-Ph-пиперидин-1-илом, 4-метилпиперидин-1-илом, 3-COOEt-пиперидин-1-илом, 4-COOEt-пиперидин-1-илом, 2-Et-пиперидин-1-илом, 3-Ме-пиперидин-1-илом, 3,5-диметилпиперидин-1-илом, 4-CONH₂-пиперидин-1-илом, (4-пиперидинил, 4-карбоксамид)пиперидин-1-илом, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканом, 3,4-дигидро-2(1Н)-изохинолинилом или пиперидин-4-оном;

xix. когда x равен 1, R^3 представляет 6-Br, 6-Cl, 6-ОН, 6-ОМе или 6-Ме и кольцо А представляет 4-бромфенил, 4-CH₂P(O)(ОН)(OEt)фенил или незамещенный фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным пиперидинилом;

xx. когда x равен 2, R^3 представляет 6,7-диметокси и А представляет незамещенный фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканом или 3,4-дигидро-2(1Н)-изохинолинилом;

xxi. когда x равен 3, три заместителя из R^3 представляют 5-ОАс, 6-ОАс и

8-пиперидинил и кольцо А представляет незамещенный фенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются незамещенным пиперидинильным кольцом;

ххii. когда x равен 3, три из R^3 представляют 6-Ме, 7-СООЕт и 8-Ме, кольцо А представляет 2-хлорфенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются 4-фенилпиперидин-1-илом, 4-(4-хлорфенил)-пиперазин-1-илом, незамещенным пиперазин-1-илом, 4- CH_2Ph -пиперазин-1-илом, 4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-илом или 4-СООЕт-пиперазин-1-илом;

с. когда R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 7-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, тогда:

i. бензолсульфонамид, 2-метокси-5-[2-[5-(2-фенил-4-хиназолинил)-2,5-диазабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]этил]- и бис(трифторацетат) 2,5- диазабицикло[2,2,1]гептан, 2-(2-фенил-4-хиназолинил)-исключаются;

ii. когда x равен 2, оба заместителя из R^3 представляют ОМе и кольцо А представляет 4-хлорфенил, тогда R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются незамещенным гексагидро-1Н-азепин-1-илом;

iii. когда x равен 0 и R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют незамещенный гексагидро-1Н-азепин-1-ил, тогда кольцо А не является незамещенным фенилом, 4-фторфенилом, 4-нитрофенилом, пирид-4-илом, 3,4-дихлорфенилом, 2-хлорфенилом, 2,4-дихлорфенилом, 2,4-дихлорфенилом, 3-нитрофенилом, 4-хлорфенилом, 4-О_n Pr-фенилом, 3-Ме-фенилом, 3,4-Оме-фенилом, 3,4,5-Оме-фенилом, пирид-3-илом или 2-ОН-фенилом;

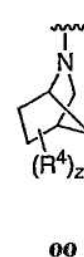
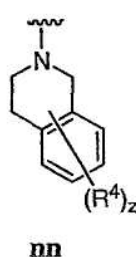
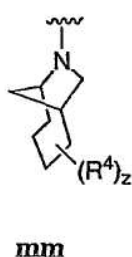
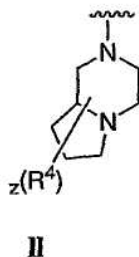
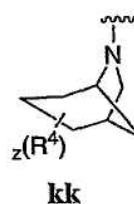
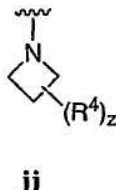
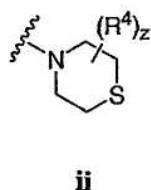
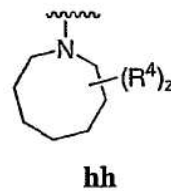
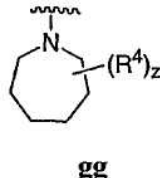
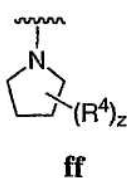
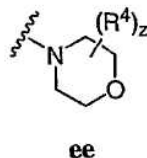
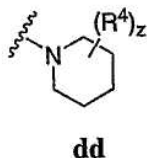
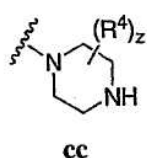
d. когда R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 8-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, тогда

i. 2-метокси-5-[2-[8-(2-фенил-4-хиназолинил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]этил]бензолсульфонамид, бис(трифторацетат), 3-(фенилметил)-8-(2-фенил-4-хиназолинил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октана, 8-(2-фенил-4-хиназолинил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан; моногидрохлорид 2-(3-метилфенил)-4-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)хиназолина; моногидрохлорид 2-(4-нитрофенил)-4-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)хиназолина; 2-(3-метилфенил)-4-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)хиназолин; 2-(4-метилфенил)-4-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)хиназолин и 2-(4-нитрофенил)-4-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)-хиназолин исключаются, и

е. когда R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 9-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, тогда

1-[4-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)-6,7-диметокси-2-хиназолинил]-4-(2-фуранилкарбонил)пиперазин исключается.

Согласно другим воплощениям для соединений, описанных непосредственно выше, кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, выбирается из:



где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$ и z равен 0-5.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**), пиперазин-1-ил (**cc**) или морфолин-4-ил (**ee**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**) или пиперазин-1-ил (**cc**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

Для соединений, описанных непосредственно выше, z представляет 0-5 и R^4

группы, когда они присутствуют, каждая представляет независимо галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂ или необязательно

5 замещенную группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆ алкила, гетероарилC₁-C₆ алкила, циклоалифатического C₁-C₆ алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆ алкила.

10 Согласно дополнительным другим воплощениям z представляет 0-5 и R⁴ группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃,
15 -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄ алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила
20 или -CH₂тиазолила.

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (jj), где z
25 представляет 1 или 2, и, по крайней мере, один заместитель из R⁴ представляет -NRSO₂R', -NRCOOR' или -NRCOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (jj), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRSO₂R'.

30 Согласно другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (jj), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (jj), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOR'.
35 Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (ff), где z представляет 1 или 2 и R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' или -CH₂OR'.

40 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (dd), где z представляет 1 или 2, и, по крайней мере один заместитель из R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR', -CH₂OR', -NRSO₂R', -NRCOOR' или -OCON(R')₂. Согласно
45 некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (dd), где z представляет 1, и R⁴ представляет F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' или CH₂OR'. Согласно другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе,
50 представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (dd), где z представляет 1, и R⁴ представляет -NRSO₂R'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно

замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1, и R^4 представляет $-NRCOOR'$.

Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z

5 представляет 1 или 2, и, по крайней мере, один заместитель из R^4 представляет $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ или $-COOR'$. Согласно некоторым другим воплощениям

для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1, и R^4 представляет $-SOR'$.

10 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COOR'$. Согласно некоторым другим

воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют

15 необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-CON(R')_2$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений

формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-SO_2N(R')_2$. Согласно

20 некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COR'$.

Для соединений, описанных непосредственно выше, согласно некоторым

25 воплощениям x представляет 0-4 и R^3 группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$,

$-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$,

$-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную

30 группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

35 Согласно другим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждый из R^3 представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , $-OCF_3$, Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$,

40 $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$,

$-CONH(циклопропил)$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

45 Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа представляет независимо галоген, CN, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR' , $N(R')_2$, $CON(R')_2$ или $NRCOR'$.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа

50 представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$,

$-CONH(циклопропил)$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF$

$_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

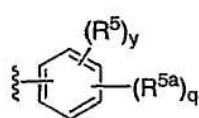
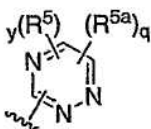
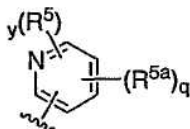
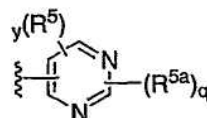
Согласно дальнейшим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

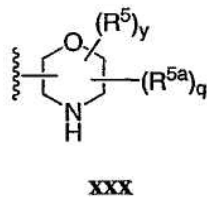
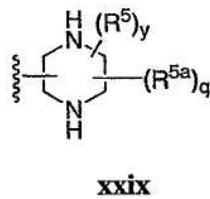
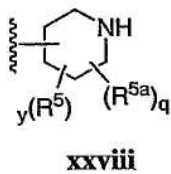
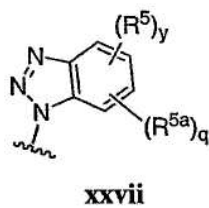
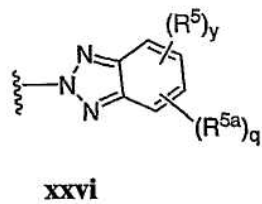
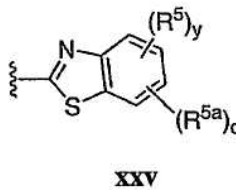
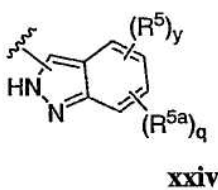
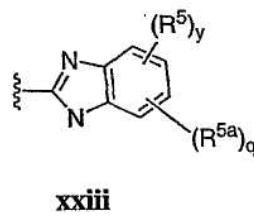
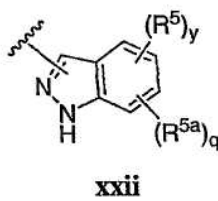
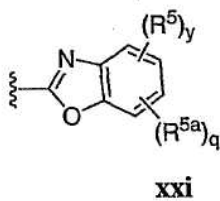
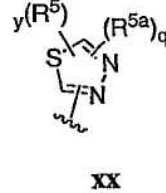
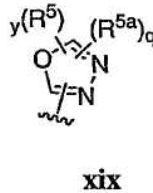
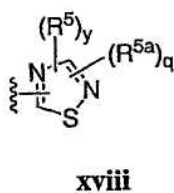
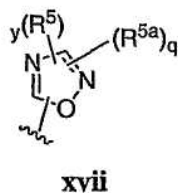
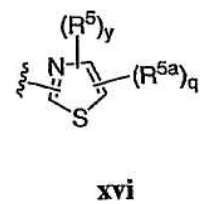
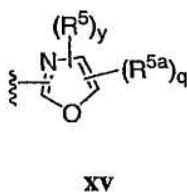
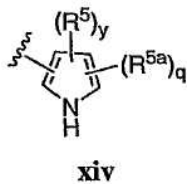
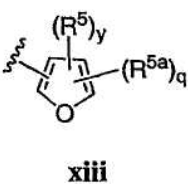
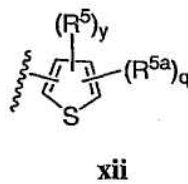
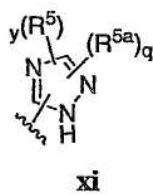
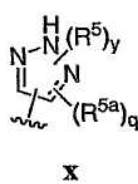
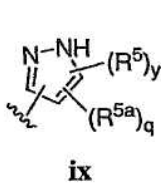
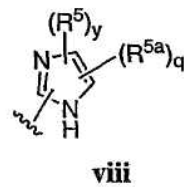
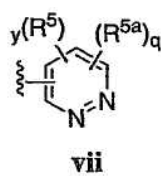
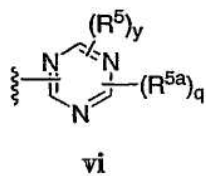
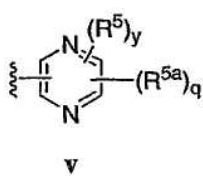
Согласно дальнейшим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

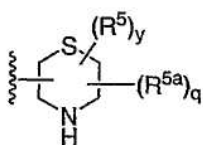
Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

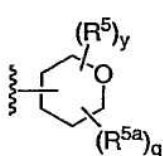
Для соединений, описанных непосредственно выше, согласно некоторым воплощениям кольцо А представляет группу, выбранную из:

**i****ii****iii****iv**

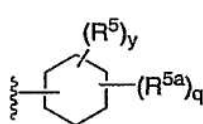




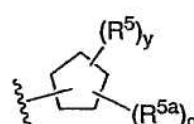
xxxi



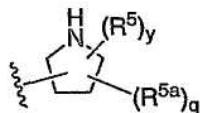
xxxii



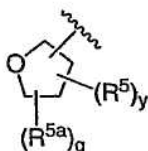
xxxiii



xxxiv



xxxv



xxxvi



xxxvii

Согласно другим воплощениям кольцо А представляет необязательно замещенный фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил или пиррол-1-ил.

Для соединений, описанных непосредственно выше, согласно некоторым

воплощениям у представляет 0-5, q представляет 0-2, R^5 и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$,

$-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$,

$-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила,

циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или

гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Согласно другим воплощениям у представляет 0-5, q представляет 1 или 2 и каждый из R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCO}(\text{циклопентил})$, $-\text{COCH}_3$, необязательно

замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

Согласно следующим воплощениям у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет F. Согласно еще одним воплощениям у представляет 0, q

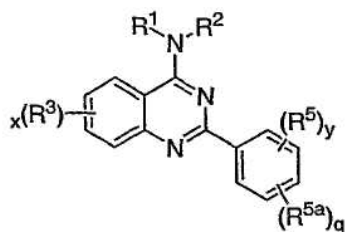
представляет 1 и R^{5a} представляет OR' . Согласно еще одним воплощениям у

представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно еще одним

воплощениям у представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OR' , а

другой из R^{5a} представляет F. Согласно еще одним воплощениям у представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OH, а другой из R^{5a} представляет F.

Согласно другим воплощениям кольцо А представляет необязательно замещенный фенил, и соединения имеют структуру IA-i:



IA-i

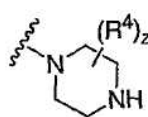
где у представляет 0-5;

q представляет 0-2 и

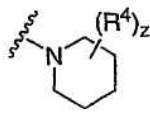
каждый заместитель из R^{5a} представляет независимо необязательно замещенную C_1-C_6 алифатическую группу, галоген, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$,

$-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ или $-OPO(R')_2$.

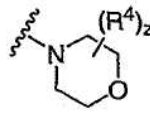
Согласно некоторым примерам воплощений кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, выбирается из:



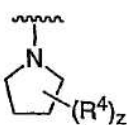
cc



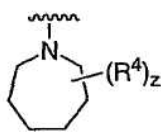
dd



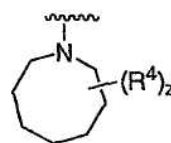
ee



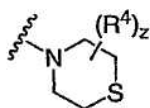
ff



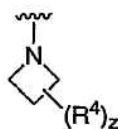
gg



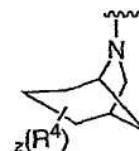
hh



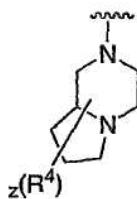
ii



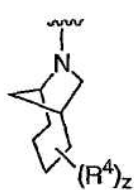
jj



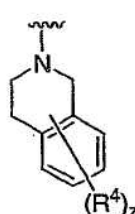
kk



ll



mm



nn



oo

где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$ и z равен 0-5.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**), пиперазин-1-ил (**cc**) или морфолин-4-ил (**ee**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**) или пиперазин-1-ил (**cc**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы

IA-i R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**). Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

Для соединений формулы **IA-i** z представляет 0-5 и R⁴ группы, когда они присутствуют, каждая представляет независимо галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆алкила, гетероарилC₁-C₆алкила, циклоалифатического C₁-C₆алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆алкила. Согласно другим воплощениям z представляет 0-5 и R⁴ группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила, или -CH₂тиазолила.

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 или 2, и, по крайней мере, один из R⁴ представляет -NRSO₂R', -NRCOOR' или -NRCOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRSO₂R'.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOR'.

Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**), где z

представляет 1 или 2 и R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR', или

-CH₂OR'. Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z

представляет 1 или 2 и по крайней мере один из R⁴ представляет Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' или -CH₂OR', -NRSO₂R', -NRCOOR' или -OCON(R')₂. Согласно

другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRSO₂R'. Согласно некоторым другим воплощениям для

соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно

замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOOR'.

Согласно еще другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z

представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один из R⁴ представляет -SOR',

-CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -COR' или -COOR'. Согласно некоторым другим воплощениям

для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -SOR'.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R²,

взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z

представляет 1 и R⁴ представляет -COOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют

необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R⁴

представляет -CON(R')₂. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный

пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R⁴ представляет -SO₂N(R')₂. Согласно

некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** R¹ и R², взятые

вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z

представляет 1 и R⁴ представляет -COR'.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** x

представляет 0-4 и R³ группы, когда они присутствуют, каждая независимо

представляет галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR',

-CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂

или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы,

арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической

группы, арилC₁-C₆ алкила, гетероарилC₁-C₆ алкила, циклоалифатического

C₁-C₆ алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆ алкила.

Согласно некоторым другим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждый из R³

представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂,
-N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃,
-OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂,

5 -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R³ группа
10 представляет независимо галоген, CN, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, OR', N(R')₂, CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R³ группа
представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃,
15 -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R³ находится в
положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,
20 -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R³ находится в
положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,
3 -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6
хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃
25 или -OCH₂CH₃.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7
хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃
30 или -OCH₂CH₃.

Согласно другим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6
хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7
хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

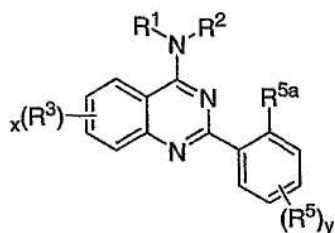
Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы IA-i y
представляет 0-5, q представляет 0-2 и R⁵ и R^{5a} группы, когда они присутствуют,
40 представляют каждая независимо галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR',
-SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R',
-OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR',
-PO(R')₂, -OPO(R')₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆
45 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы,
гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆ алкила, гетероарилC₁-C₆ алкила,
циклоалифатического C₁-C₆ алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆ алкила.

Согласно другим воплощениям y представляет 0-5, q представляет 1 или 2 и
50 каждый из R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂,
-N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃,
-OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃,

- $\text{OSOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $\text{OSOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OSO}(\text{циклопентил})$, $-\text{COCH}_3$, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

5 Согласно следующим воплощениям, когда кольцо А представляет фенил, у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} является фтор замещенным в положении 2 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям, когда кольцо А представляет фенил, у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} является OR' , замещенным в положении 2 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям, когда кольцо А представляет фенил, у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} является OH , замещенным в положении 2 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям, когда кольцо А представляет фенил, у представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OR' , а другой из R^{5a} представляет F, где OR' является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям, когда кольцо А представляет фенил, у представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OH , а другой из R^{5a} представляет F, где OH является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

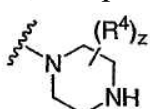
Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-i** q равен 1 и R^{5a} находится в положении 2 фенильного кольца, и соединения имеют структуру **IA-ii**:



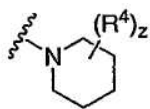
IA-ii

где

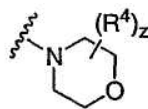
а) кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, выбирается из:



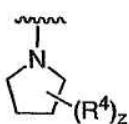
cc



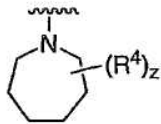
dd



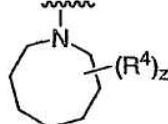
ee



ff

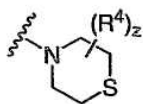


gg

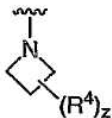


hh

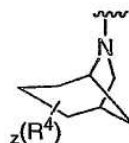
5



ii

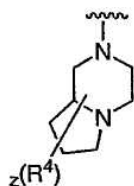


jj

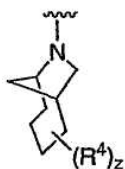


kk

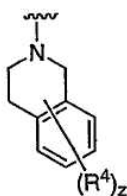
10



ll



mm



nn



oo

15

где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$ и z равен 0-5;

20

б) где z представляет 0-5 и R^4 группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1-C_6 алкила, гетероарил C_1-C_6 алкила, циклоалифатического C_1-C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1-C_6 алкила.

25

30

с) где x представляет 0-4 и R^3 группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1-C_6 алкила, гетероарил C_1-C_6 алкила, циклоалифатического C_1-C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1-C_6 алкила.

35

40

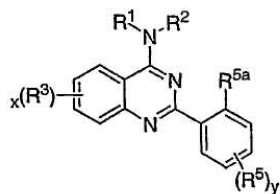
д) где y представляет 0-5 и R^5 группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$, $-OPO(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1-C_6 алкила, гетероарил C_1-C_6 алкила, циклоалифатического C_1-C_6 алкила, или гетероциклоалифатического C_1-C_6 алкила, и

45

50

е) R^{5a} представляет Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC(CH_3)_2$, $-OCOC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $OSCOH(CH_3)_2$, $OSCO$ (циклопентил), $-COCH_3$, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** q равен 1 и R^{5a} находится в положении 2 фенильного кольца, и соединения имеют структуру **IA-ii**:



IA-ii

где

а) R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенное кольцо, выбранное из азетидин-1-ила (**jj**), пирролидин-1-ила (**ff**), пиперидин-1-ила (**dd**) или пиперазин-1-ила (**cc**);

б) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C_{1-4} -алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-CH_2$ циклогексила, пиридила, $-CH_2$ пиридила, или $-CH_2$ тиазолила;

в) x представляет 1 или 2 и каждый из R^3 представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , $-OCF_3$, Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $CONH(циклопропил)$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

г) где y представляет 0-4 и R^5 группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC(CH_3)_2$, $-OCOC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $-OCOCH(CH_3)_2$, $OSO(циклопентил)$, $-COCH_3$, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси и

е) R^{5a} представляет Cl, F, CF_3 , Me, Et, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC(CH_3)_2$, $-OCOC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $OSOCH(CH_3)_2$, $OSO(циклопентил)$ или $-COCH_3$.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH(циклопропил)$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH(циклопропил)$,

-OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно еще одним воплощениям х представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно еще одним воплощениям х представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно другим воплощениям х представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно другим воплощениям х представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно следующим воплощениям R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, OR', -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃.

Согласно следующим далее воплощениям R^{5a} представляет OR'. Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет F.

Согласно другим примерам воплощений соединения имеют формулу **IA-ii**:



IA-ii

где

a) R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенное кольцо, выбранное из азетидин-1-ила (**jj**), пирролидин-1-ила (**ff**), пиперидин-1-ила (**dd**) или пиперазин-1-ила (**cc**);

b) z представляет 0-5 и R⁴ группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃,

-SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

c) x представляет 1 и каждый из R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -OH или -OCH₃;

d) y представляет 0 или 1 и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂ и

e) R^{5a} представляет F, -OR' или NHSO₂R'.

Согласно другим воплощениям для соединений, описанных непосредственно выше, x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃,
 5 -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно другим воплощениям x представляет 1, и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃,
 10 -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F,
 15 -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет OR', x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃,
 25 -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет OR', x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

Согласно другим воплощениям R^{5a} представляет OH, x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃,
 30 -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно другим воплощениям R^{5a} представляет OH, x представляет 1, и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет F, x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃,
 40 -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет F, x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**). Согласно
 45 другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно
 50 замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

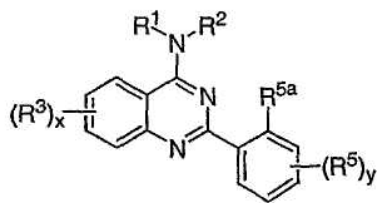
Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z

представляет 1 или 2, и по крайней мере один R^4 представляет $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$ или $-NRCOR'$. Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRSO_2R'$. Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRCOOR'$. Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRCOR'$. Согласно следующим далее воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**), где z представляет 1 или 2 и R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ или CH_2OR' . Согласно следующим далее воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ или CH_2OR' , $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$ или $-OCON(R')_2$. Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ или CH_2OR' . Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRSO_2R'$. Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRCOOR'$. Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один R^4 представляет $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ или $COOR'$. Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-SOR'$. Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COOR'$. Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-CON(R')_2$. Согласно следующим далее воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-SO_2N(R')_2$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-COR'$.

В отношении соединений, описанных в данном разделе в общем выше, отмечается, что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных

каналов, предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8. В других воплощениях соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. В других еще
5 воплощениях соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов CaV2.2. В еще других воплощениях соединения изобретения полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7.

10 II. Соединения формулы IA-ii:



15 **IA-ii**

где R¹ и R² представляют каждая независимо необязательно замещенную группу,
20 выбранную из C₁₋₆-алифатической группы, Су¹, где Су¹ представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное
25 моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C₁₋₄-алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄-алифатической группе необязательно заменены
30 группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-,

-NRCO-, -CONR-, SO₂NR- или -NRSO₂-, где R¹ и R² являются каждый
необязательно и независимо замещенными у одного или более замещаемых атомов
углерода, азота или серы числом z независимых заместителей -R⁴, где z
35 представляет 0-5;

x представляет 0-4;

y представляет 0-4;

каждый из R³, R⁴ и R⁵ представляет независимо Q-R^X, где Q представляет связь
или представляет C₁₋₆алкилиденовую цепь, где вплоть до двух несмежных
40 метиленовых звеньев группы Q необязательно и независимо заменены группой -NR-,
-S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-,
-NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-,
45 -PO₂-, -OP(O)(OR)- или -POR-; и каждый из R^X независимо выбран из -R', =O, =NR',
галогена, -NO₂-, -CN-, -OR', -SR', -N(R')₂-, -NR'COR', -NR'CON(R')₂-, -NR'CO₂R', -COR',
-CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂-, -OCON(R')₂-, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂-, -NR'SO₂R',
-NR'SO₂N(R')₂-, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂-, -P(O)(OR')₂-, -OP(O)₂OR',
50 -P(O)₂OR', -PO(R')₂ или -OPO(R')₂;

R^{5a} представляет необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу,
галоген, -OR', -SR', -N(R')₂-, -NR'COR', -NR'CON(R')₂-, -NR'CO₂R', -COR',

-CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R',
 -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR',
 -P(O)₂OR', -PO(R')₂ или -OPO(R')₂ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или R и R', два из R или два из R', взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше,

а. когда x равен 0, R¹ представляет водород и R^{5a} представляет Cl, Me, CF₃, Br или F, тогда R² не является группой -(CH₂)₂-4-Cy¹, -SO₂CH₂Cy¹ или -CH₂SO₂Cy¹, где Cy¹ представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

б. когда x равен 0 и R^{5a} представляет Cl, Me, NO₂ или OH, тогда:

i. когда R¹ представляет водород, R² не является группой Me iBu, nBu, -COCH₃, -CH₂COOEt, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂OH, iPr, -CH₂-пиридил, -CH₂Ph, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₂-морфолинил или -CH₂CH₂Ph;

ii. R¹ и R² не являются одновременно Et или Me и

iii. когда R¹ представляет Et, тогда R² не является группой 4-Ме-фенил, 4-ОМе-фенил или 2-Ме-фенил;

с. когда x равен 1 и R³ представляет 6-Cl, 7-F или x равен 0 и R^{5a} представляет -OPr_n или Cl, тогда, когда R¹ представляет водород, R² не является группой -(CH₂)₂-морфолино, -CH₂(бензофуран) и

d. когда x равен 2 и один из R³ представляет 6-ОМе, а другой R³ представляет 7-ОМе и R^{5a} представляет F, тогда, когда R¹ представляет водород, R² не является группой -(CH₂)₃N(CH₃)₂.

В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше,

а) один из R¹ или R² представляет водород, а другой из R¹ и R² выбран из:

i. Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно заменены

группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или

ii. необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно заменены

группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или

б) R¹ и R² каждый независимо выбран из Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую

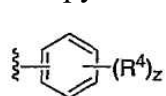
группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе

необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, где одно

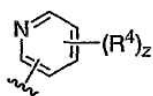
или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно

заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-.

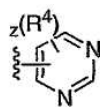
В других воплощениях Cy¹ представляет:



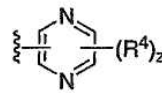
a



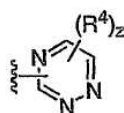
b



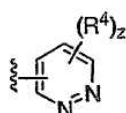
c



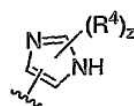
d



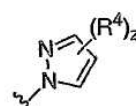
e



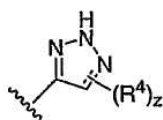
f



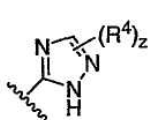
g



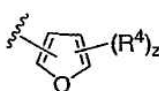
h



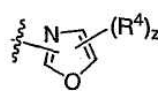
i



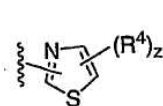
j



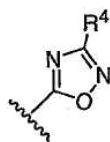
k



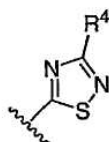
l



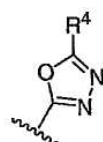
m



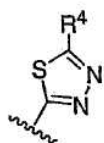
n



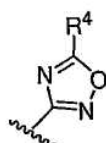
o



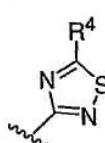
p



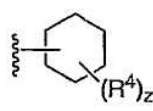
q



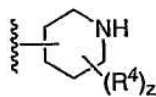
r



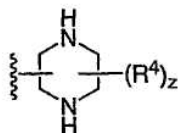
s



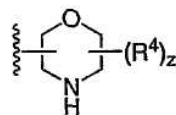
t



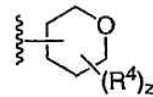
u



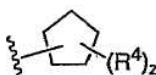
v



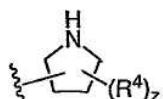
w



x



y



z

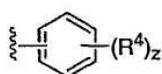


aa

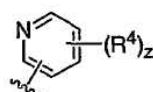


bb

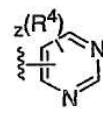
В еще одних воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше, R^1 представляет водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу и R^2 представляет $-CHR-Cu^1$, где R представляет водород или C_{1-4} алкил, и Cu^1 представляет:



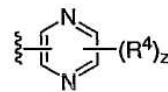
a



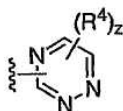
b



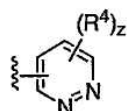
c



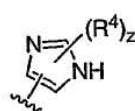
d



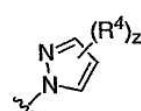
e



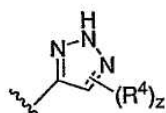
f



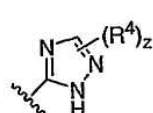
g



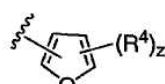
h



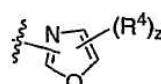
i



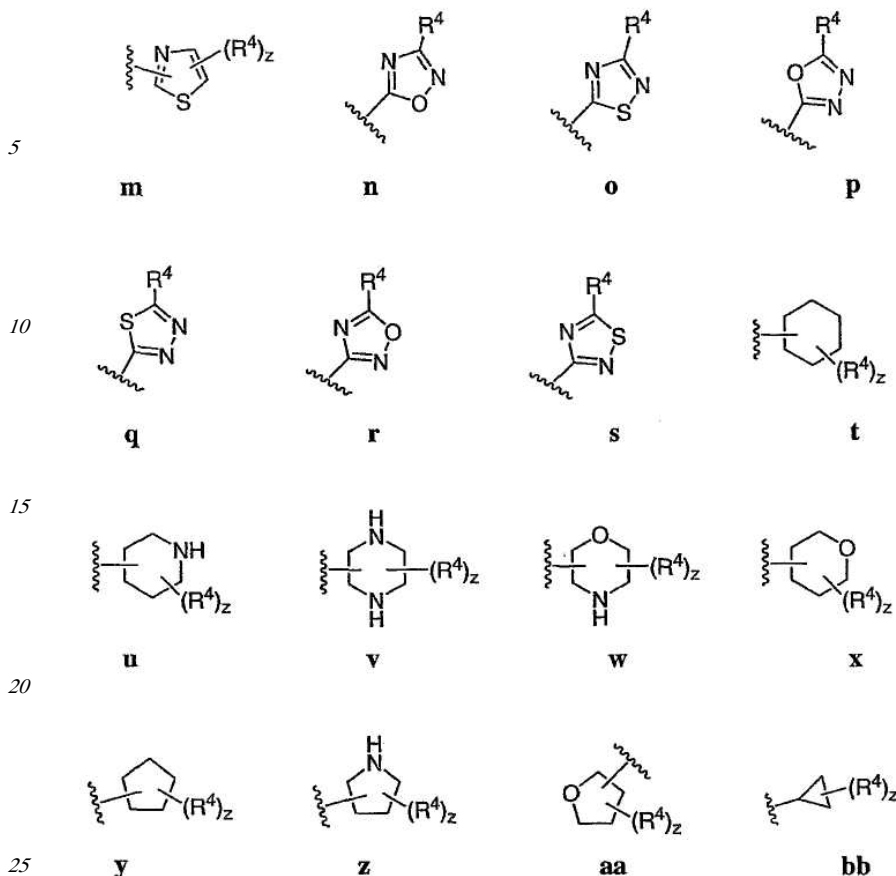
j



k



l



В других воплощениях R^1 и R^2 представляют каждый независимо необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, и каждый независимо выбран из

30 необязательно замещенного метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутила.

Для соединений, описанных непосредственно выше, z представляет 0-5 и R^4

35 группы, когда они присутствуют, каждая представляет независимо галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-C_6 алифатической группы, арила,

40 гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1-C_6 алкила, гетероарил C_1-C_6 алкила, циклоалифатического C_1-C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1-C_6 алкила.

Согласно другим воплощениям z представляет 0-5 и R^4 группы представляют

45 каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$,

50 $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-CH_2$ циклогексила, пиридила, $-CH_2$ пиридила

или $-\text{CH}_2$ тиазолила.

Согласно еще одним воплощениям для соединений, непосредственно описанных выше, x представляет 0-4 и R^3 группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN , NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Согласно следующим воплощениям для соединений, непосредственно описанных выше, x представляет 1 или 2 и каждый из R^3 представляет независимо Cl , Br , F , CF_3 , $-\text{OCF}_3$, Me , Et , CN , $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа представляет независимо галоген, CN , необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R^3 группа представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

Согласно следующим далее воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Согласно другим воплощениям R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

Согласно другим воплощениям x равен 1 и R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

Для соединений, описанных непосредственно выше, y представляет 0-4, q представляет 0-2 и R^5 и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN , NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$,

-CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂,
 -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂ или
 необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы,
 арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической
 группы, арилC₁-C₆ алкила, гетероарилC₁-C₆ алкила циклоалифатического
 C₁-C₆ алкила или гетероциклоалифатического C₁-C₆ алкила.

Согласно другим воплощениям у представляет 0-4, q представляет 1 или 2 и
 каждый из R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂,

-N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH,
 -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃,
 -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OSCOCH(CH₃)₂, OSCO(циклопентил), -COCH₃,
 необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

Согласно следующим воплощениям у представляет 0 и R^{5a} представляет F.

Согласно еще одним воплощениям у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}
 представляет OR'. Согласно еще одним воплощениям у представляет 0, q
 представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно еще одним воплощениям у
 представляет 1, R^{5a} представляет OR' и R⁵ представляет F, где OR' является
 замещенным в положении 2 фенильного кольца, и F является замещенным в
 положении 6 фенильного кольца. Согласно еще одним воплощениям у
 представляет 1, R^{5a} представляет OH и R⁵ представляет F, где OH является
 замещенным в положении 2 фенильного кольца, и F является замещенным в
 положении 6 фенильного кольца.

Согласно следующим воплощениям для соединений формулы IA-ii,
 непосредственно описанных выше,

а) один из R¹ или R² представляет водород, а другой из R¹ и R² выбран из Cy¹,
 где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно
 замещенную C₁₋₄ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄
 алифатической группе являются необязательно замененными группами -NR-, -O-,
 -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или необязательно
 замещенной C₁₋₄ алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄
 алифатической группе являются необязательно замененными группами -NR-, -O-,
 -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или R¹ и R² каждый
 независимо выбран из необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, где
 одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно
 заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-;
 или Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через
 необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую группу, где одно или более
 метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно заменены
 группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-;

б) z представляет 0-5 и R⁴ группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃,

CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃,
 3, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂,
 -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂,

5 -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃,
 -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную
 из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄ алкокси, фенила, фенилокси,
 бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила, или -CH₂тиазолила;

10 с) x представляет 0, 1 или 2 и каждый из R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃,
 -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃,
 -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂,
 15 -SO₂NH₂, CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно
 замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино,
 фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

d) где y равен 0-4, и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют каждая
 20 независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂,
 -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃,
 -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂,
 4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил), -СОСН₃, необязательно
 25 замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси и

e) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO
 2 NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂,
 4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил) или -СОСН₃.

30 Согласно другим воплощениям для соединений, непосредственно описанных
 выше, x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и
 представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃,
 -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно еще одним

35 воплощениям x представляет 1, и R³ находится в положении 7 хиразолинового
 кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃,
 -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно

40 еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6
 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃
 или -OCH₂CH₃. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в
 положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF
 45 3, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³
 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂
 или NRCOR'.

50 Согласно другим воплощениям x равен 1, и R³ находится в положении 7
 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно другим воплощениям R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH,
 -OCH₃, -OCH₂CH₃.

Согласно другим воплощениям у представляет 0 и R^{5a} представляет F. Согласно следующим воплощениям у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR'. Согласно следующим воплощениям у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}

5 представляет OH. Согласно другим воплощениям у представляет 1, R^{5a} представляет OR' и R^5 представляет F, где OR' является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца. Согласно другим воплощениям у представляет 1, R^{5a} представляет OH и R^5
10 представляет F, где OH является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **IA-ii**, непосредственно описанным выше,

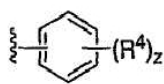
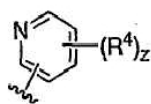
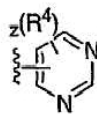
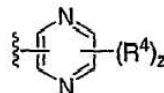
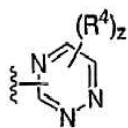
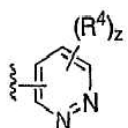
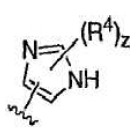
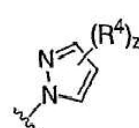
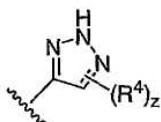
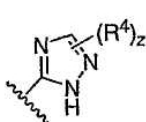
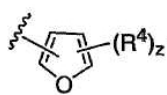
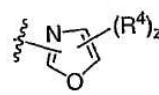
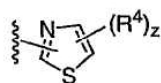
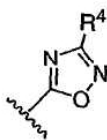
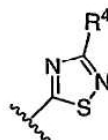
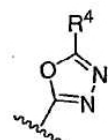
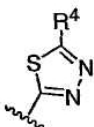
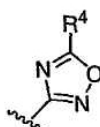
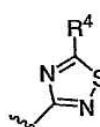
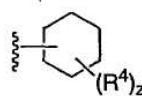
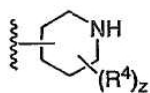
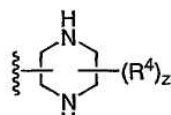
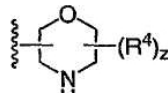
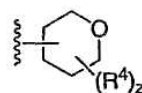
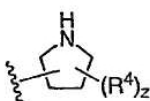
а) один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из Cy^1 ,
15 где Cy^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или необязательно замещенной
20 C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или R^1 и R^2 каждый независимо выбран из
25 необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или Cy^1 , где Cy^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно
30 замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; и Cy^1 выбран из:

35

40

45

50

**a****b****c****d****e****f****g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x****y****z****aa****bb**

или R^1 и R^2 представляют каждый независимо необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, и каждый независимо выбран из необязательно замещенного метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутила;

b) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl , Br , F , CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN , $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH$

$_3$, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄-алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

с) x представляет 0, 1 или 2 и каждый из R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

d) где y равен 0-4, и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OSOCH(CH₃)₂, OSO(циклопентил), -COCH₃, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси и

e) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OSOCH(CH₃)₂, OSO(циклопентил) или -COCH₃.

Согласно еще одним воплощениям для соединений, непосредственно описанных выше, x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1, и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно следующим воплощениям x равен 1, и R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. Согласно еще одним воплощениям R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃.

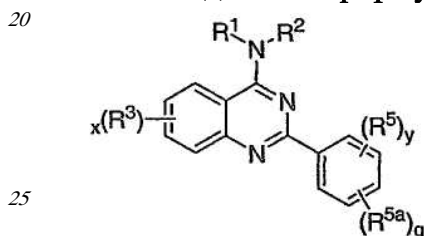
Согласно другим воплощениям y представляет 0 и R^{5a} представляет F. Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR'. Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}

представляет ОН. Согласно еще одним воплощениям у представляет 1, R^{5a} представляет OR' и R⁵ представляет F, где OR' является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

5 Согласно еще одним воплощениям у представляет 1, R^{5a} представляет ОН и R⁵ представляет F, где ОН является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

Для соединений, описанных в общем в данном разделе выше, отмечается, что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных каналов, предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8. Согласно другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. В других еще воплощениях соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов CaV2.2. Согласно еще другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7.

III. Соединения формулы IA-i:



IA-i

или их фармацевтически приемлемые соли,

30 где R¹ и R² представляют каждая независимо необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алифатической группы, Cy¹, где Cy¹ представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C₁₋₄-алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в

40 C₁₋₄-алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; где R¹ и R² являются каждый необязательно и независимо замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей -R⁴, где z представляет 0-5;

x представляет 1 и R³ является замещенным или в 6- или положении 7 хинолинового кольца;

y представляет 0-4;

50 q представляет 0, 1 или 2;

каждый из R³, R⁴ и R⁵ представляет независимо Q-R^x, где Q представляет связь или представляет C₁-C₆ алкилиденовую цепь, где вплоть до двух несмежных

метиленовых звеньев группы Q необязательно и независимо заменены группами -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, или -POR-; и каждый из R^X независимо выбран из -R', =O, =NR', галогена, -NO₂-, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂-, -NR'COR', -NR'CON(R')₂-, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂-, -OCON(R')₂-, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂-, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂-, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂-, -P(O)(OR')₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ или -OPO(R')₂

каждый из R^{5a} представляет независимо необязательно замещенную C₁-C₆ алифатическую группу, галоген, -OR', -SR', -N(R')₂-, -NR'COR', -NR'CON(R')₂-, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂-, -OCON(R')₂-, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂-, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂-, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂-, -P(O)(OR')₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ или -OPO(R')₂ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или R и R', два из R или два из R', взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше,

а) когда R³ находится в положении 7 хиназолинового кольца, тогда

i) когда R³ представляет Cl или Me, кольцо A представляет незамещенный нафтил, и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой -(CH₂)₃NMe₂;

ii) когда R³ представляет Cl, сумма q и y равна 1 и фенильное кольцо замещено в 4-положении Br, и R¹ представляет водород, тогда R² не является Cy¹, где Cy¹ связан с атомом азота через необязательно замещенную C₁₋₄ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄ алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-;

iii) когда R³ представляет Cl или OMe, сумма q и y равна 1 и фенильное кольцо замещено в 4-положении группой или OMe или Cl и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой -CH(CH₃)(CH₂)₃N(Et)₂;

iv) когда R³ представляет Me, OMe или NO₂, q и y равны 0, тогда R¹ и R² оба не являются метилами;

v) когда R³ представляет OMe, q и y равны 0 и R¹ представляет водород, тогда R² не является -SO₂(4-Me-фенил);

vi) когда R³ представляет F, сумма q и y равна 1, фенильное кольцо замещено в

положении 2 Cl и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой (-CH₂)морфолино, и

b) когда R³ находится в положении 6 хиназолинового кольца, тогда:

5 i) когда R³ представляет NH₂, Me, Cl, Br, -NHAc, сумма q и y равна 1, фенильное кольцо замещено в 4-положении F или кольцо A представляет нафтил и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой (-CH₃)₃-4N(R')₂;

10 ii) когда R³ представляет -OCH₂Ph или OH и q и y равны 0, тогда, когда R¹ представляет водород, R² не является группой Me, nBu или -(CH₂)морфолино или R¹ и R² одновременно не являются Me или Et;

15 iii) когда R³ представляет Me или Cl, и сумма q и y равна 1, тогда фенильное кольцо не замещено в 4-положении бромом;

iv) когда R³ представляет Cl, q и y равны 0 и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой -SO₂(4-Me-фенил);

20 v) когда R³ представляет OMe, q и y равны 0 и R¹ представляет водород, тогда R² не является группой -CH₂CH₂OH или -CH₂CH₂пирролидинил;

vi) когда R³ представляет Cl или Br, сумма q и y равна 1 и фенильное кольцо замещено в 4-положении группой -CH₂PO(OR')₂, тогда R¹ не является водородом, когда R² представляет -Me или R¹ и R² одновременно не являются Me или Et;

25 vii) когда R³ представляет OH и q и y равны 0, тогда R¹ и R² одновременно не являются -CH₂CH₂OMe;

viii) когда R³ представляет Cl, сумма q и y равна 1 фенильное кольцо замещено в положении 2 группой O_nPr и R¹ представляет водород, тогда R² не является -CH₂(1,3-бензодиоксолом);

30 ix) когда R³ представляет OMe, OH, Br, Cl, NO₂, Me, и q и y равны 0, тогда, когда R¹ представляет водород, R² не является Me, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂COOMe или -(CH₂)₃CH₃, или R¹ и R² не являются одновременно Me; и

x) когда R³ представляет Cl, сумма q и y равна 1 и фенильное кольцо замещено в 4-положении Cl, тогда R¹ и R² не являются одновременно Me или iPr.

40 В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

a) один из R¹ или R² представляет водород, а другой из R¹ и R² выбран из:

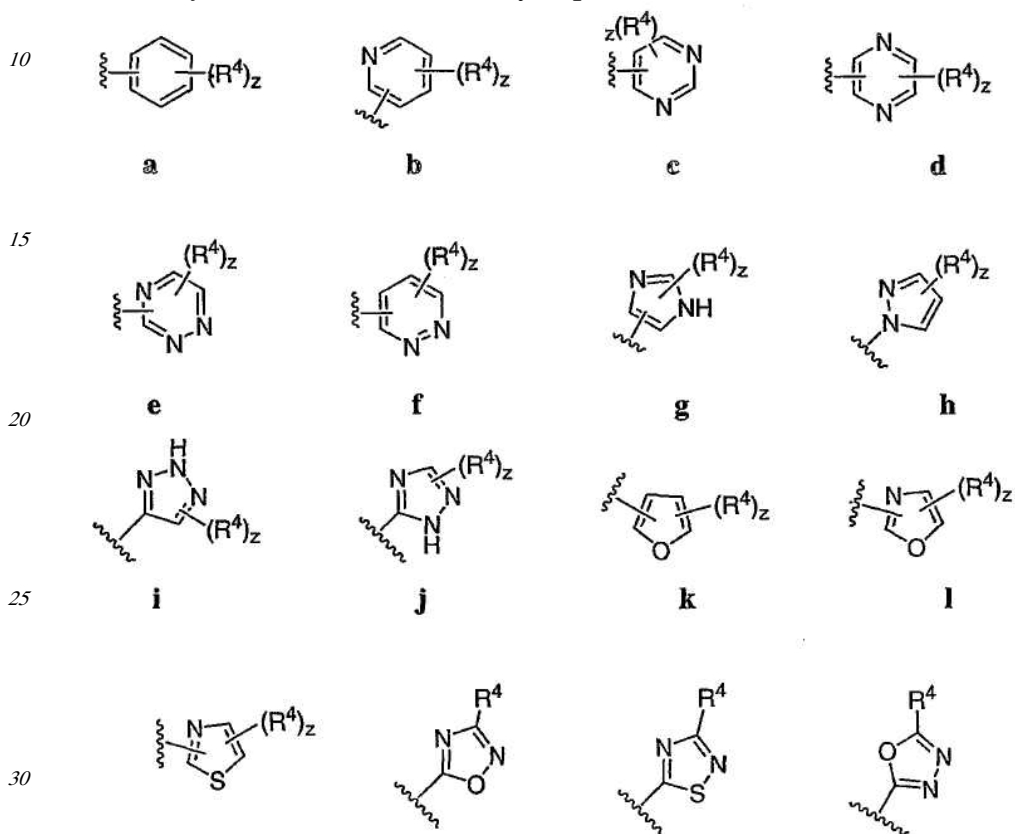
45 i) Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или присоединен через необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂- или

50 ii) необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C₁₋₄алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или

b) R¹ и R² каждый независимо выбраны из Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или присоединен через необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую

группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе
 необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR-,
 или -NRSO₂- или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно
 5 или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно
 заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-.

В следующих воплощениях Su^1 представляет:



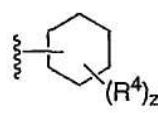
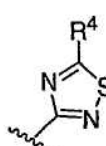
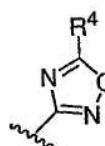
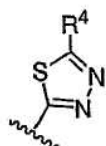
m

n

o

p

5



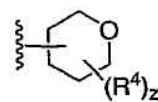
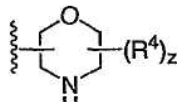
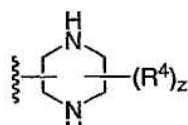
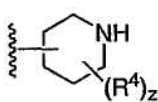
q

r

s

t

10



15

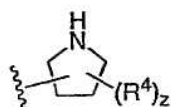
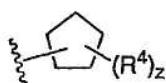
u

v

w

x

20



y

z

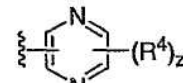
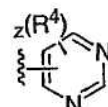
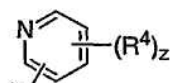
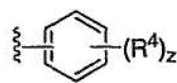
aa

bb

25

В других воплощениях R^1 представляет водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу и R^2 представляет $-CHR-Cu^1$, где R представляет водород или C_{1-4} алкил и Cu^1 представляет:

30



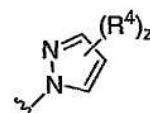
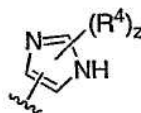
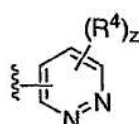
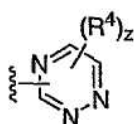
a

b

c

d

35



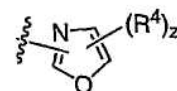
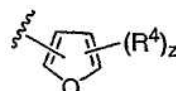
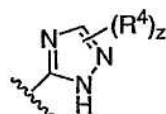
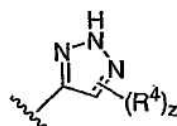
e

f

g

h

40



i

j

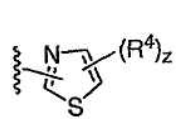
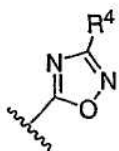
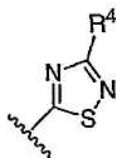
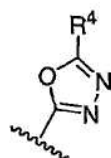
k

l

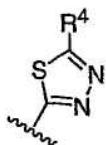
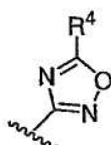
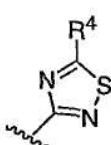
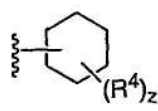
45

50

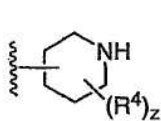
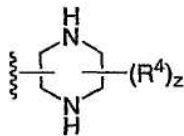
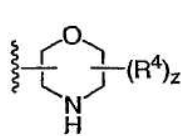
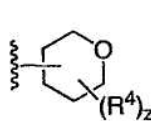
5

**m****n****o****p**

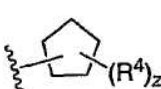
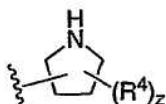
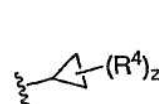
10

**q****r****s****t**

15

**u****v****w****x**

20

**y****z****aa****bb**

25

В других воплощениях R^1 и R^2 группы каждая независимо представляют
 30 необязательно замещенную C_1 - C_4 алифатическую группу и каждая независимо
 выбрана из необязательно замещенной метильной, этильной, циклопропильной,
 н-пропильной, пропенильной, циклобутильной, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$,
 $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутильной группы.

35

В следующих воплощениях для соединений описанных непосредственно выше, z
 представляет 0-5 и R^4 группы, когда они присутствуют, каждая представляет
 независимо галоген, CN , NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$,
 $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или

40

необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы,
 арила, гетероарила, циклоалифатической, гетероциклоалифатической группы,
 арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила, или
 гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

45

В следующих воплощениях z представляет 0-5 и R^4 группы каждая представляет
 независимо Cl , Br , F , CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN , $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$,
 $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$,
 $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$,
 50 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$,
 $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$, или необязательно замещенную
 группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C_1 - C_4 алкокси,

фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-\text{CH}_2$ циклогексила, пиридила, $-\text{CH}_2$ пиридила или $-\text{CH}_2$ тиазолила.

В следующих далее воплощениях, для соединений описанных непосредственно выше, R^3 группа представляет галоген, CN , NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

В других воплощениях R^3 представляет Cl , Br , F , CF_3 , $-\text{OCF}_3$, Me , Et , CN , $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

В следующих воплощениях R^3 группа представляет галоген, CN , необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' . В следующих далее воплощениях R^3 представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,

$-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. В следующих далее воплощениях, R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$,

$-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. В следующих далее воплощениях R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

В других воплощениях R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В других

воплощениях R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В других

воплощениях R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ NRCOR' . В других воплощениях R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

В других воплощениях для соединений, описанных непосредственно выше, у представляет 0-5, q представляет 0-2 и R^5 и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN , NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила,

циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

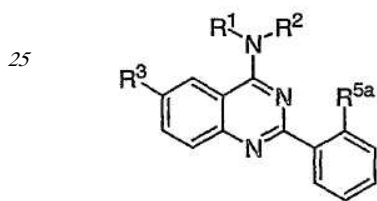
В других воплощениях у представляет 0-5, q представляет 1 или 2 и каждый R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,

5 $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC(CH_3)_2$, $-OCOC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $OSOCH(CH_3)_2$, $OSO(циклопентил)$, $-COCH_3$, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

10 В других воплощениях у представляет 0 и R^{5a} представляет F. Еще в другом воплощении у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR' . В других воплощениях у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH . В другом воплощении у представляет 1, R^{5a} представляет OR' и R^5 представляет F, где OR'

15 является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца. В другом воплощении у представляет 1, R^{5a} представляет OH и R^5 представляет F, где OH является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

20 В следующих воплощениях R^3 является замещенным в положении 6 хиразолинового кольца, q представляет 1, а у представляет 0, и соединения имеют формулу III:



30 III

В некоторых воплощениях соединений, описанных выше:

а) R^1 и R^2 каждый независимо представляют необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, Su^1 , где Su^1 представляет 5-7-членное

35 моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из

40 азота, кислорода или серы, где Su^1 присоединен непосредственно к атому азота или присоединен через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, SO_2NR- или $-NRSO_2-$,

45 где R^1 и R^2 каждый необязательно и независимо является необязательно замещенными у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$, где z равен 0-5;

б) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 ,

50 CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$,

-C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄-алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

с) R³ представляет Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

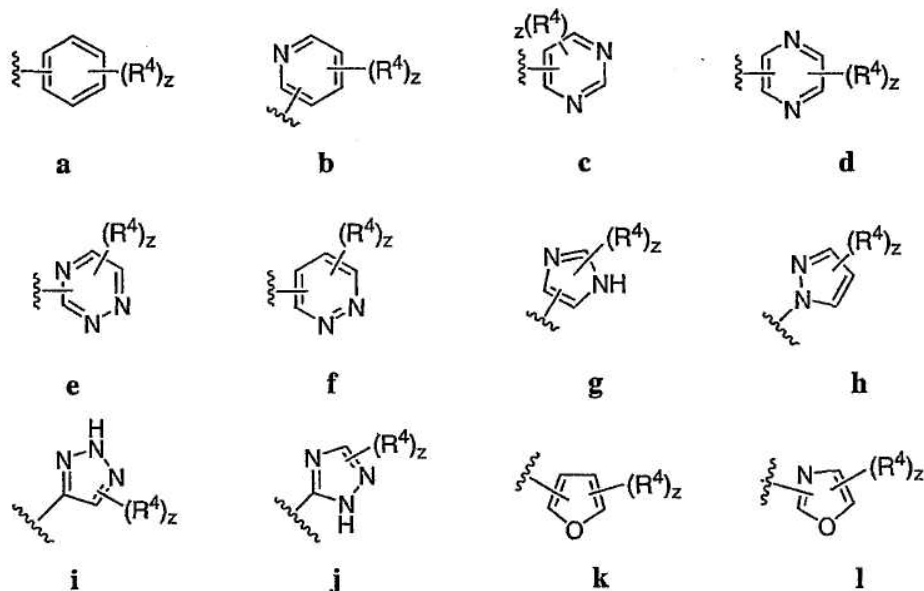
д) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил) или -COCH₃.

В некоторых других воплощениях для соединений, описанных непосредственно выше, R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. В более других воплощениях R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. В других воплощениях R³ представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. В других воплощениях R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃.

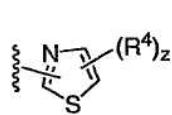
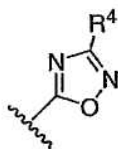
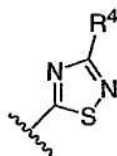
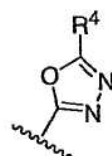
В еще одних воплощениях у представляет 0, а R^{5a} представляет F. В еще одних воплощениях у представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OR'. В следующих воплощениях у представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OH.

В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

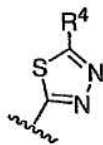
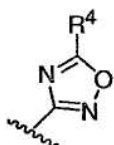
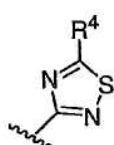
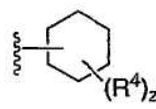
а) Cy¹ представляет:



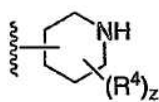
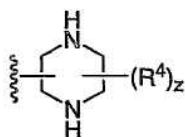
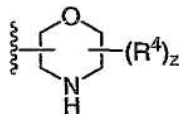
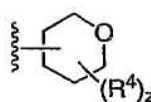
5

**m****n****o****p**

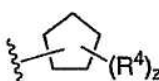
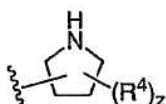
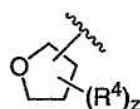
10

**q****r****s****t**

15

**u****v****w****x**

20

**y****z****aa****bb**

25

или R^1 и R^2 представляют каждый независимо необязательно замещенную
 30 C_{1-4} алифатическую группу и каждый независимо выбран из необязательно
 замещенного метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила,
 $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$
 или н-бутила;

35

b) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 ,
 CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$,
 $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$,
 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$,
 40 $-C(O)C(CH_3)_3$, $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$ или необязательно
 замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино,
 C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-CH_2$ циклогексила, пиридила,
 $-CH_2$ пиридила или $-CH_2$ тиазолила;

45

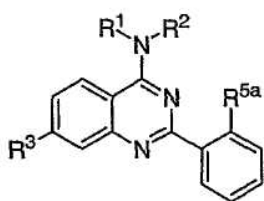
c) R^3 представляет Cl, Br, F, CF_3 , $-OCF_3$, Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$,
 $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$,
 $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONH(циклопропил)$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$ или
 50 необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила,
 морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси, и

d) R^{5a} представляет Cl, F, CF_3 , Me, Et, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO$

${}^2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $\text{OSOCN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OSO}(\text{циклопентил})$ или $-\text{COCH}_3$.

В некоторых воплощениях для соединений, описанных непосредственно выше, R^3
представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. В других воплощениях R^3
представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В других
воплощениях R^3 представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' . В еще одних воплощениях R^{5a}
представляет Cl , F , CF_3 , Me , Et , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В еще одних воплощениях, u
представляет 0, а R^{5a} представляет F . В следующих воплощениях u представляет 0, q
представляет 1, а R^{5a} представляет OR' . В следующих воплощениях u представляет 0,
 q представляет 1, а R^{5a} представляет OH .

В других воплощениях R^3 является замещенной в положении 7 хиназолинового
кольца, q представляет 1, а u представляет 0, и соединение имеет формулу IV:



IV

а) где R^1 и R^2 представляют каждая независимо необязательно замещенную
группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, Cu^1 , где Cu^1 представляет
5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое
арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота,
кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично
ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода или серы, где Cu^1 связан непосредственно с атомом
азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где
одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно
заменены группой $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$ или $-\text{NRSO}_2-$,
где R^1 и R^2 являются каждый необязательно и независимо замещенным у одного или
более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых
заместителей $-\text{R}^4$, где z представляет 0-5;

б) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl , Br , F , CF_3 ,
 CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CN , $-\text{COOH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOOCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ или необязательно
замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино,
 C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-\text{CH}_2$ циклогексила, пиридила,
 $-\text{CH}_2$ пиридила или $-\text{CH}_2$ тиазолила;

с) R^3 представляет Cl , Br , F , CF_3 , $-\text{OCF}_3$, Me , Et , CN , $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$,

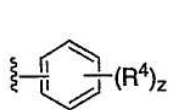
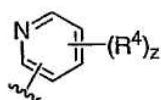
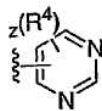
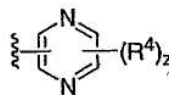
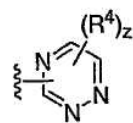
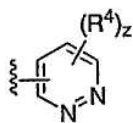
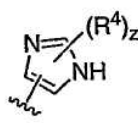
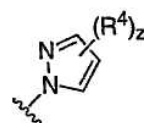
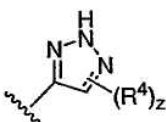
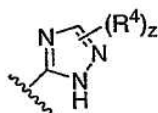
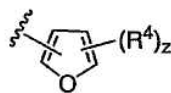
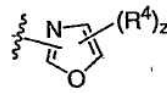
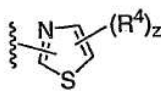
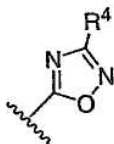
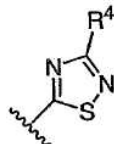
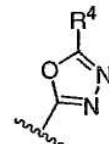
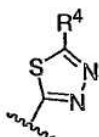
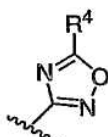
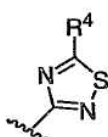
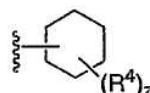
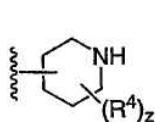
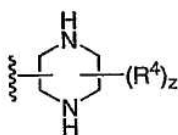
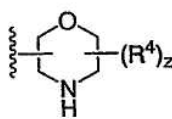
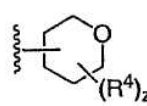
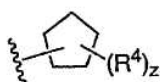
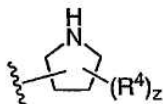
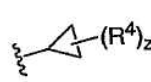
-N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси, и

d) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OCOCH(CH₃)₂, OCO(циклопентил) или -COCH₃.

В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше, R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃-NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. В других воплощениях R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. В еще одних воплощениях R³ представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. В еще одних воплощениях R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃. В следующих воплощениях u представляет 0, а R^{5a} представляет F. В следующих воплощениях y представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OR'. В следующих далее воплощениях u представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OH.

В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

a) Cu¹ представляет:

**a****b****c****d****e****f****g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x****y****z****aa****bb**

или R^1 или R^2 представляют каждый независимо необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу и каждый независимо выбран из необязательно замещенного метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутила;

b) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 ,

CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃,
 5 -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄-алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

10 c) R³ представляет Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или
 15 необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси, и

d) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂,
 20 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OCOCH(CH₃)₂, OCO(циклопентил) или -COCH₃.

В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше, R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃,

-CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. В других

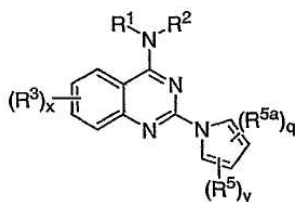
25 воплощениях R³ представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

В других воплощениях R³ представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. В еще более других воплощениях R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. В других

30 воплощениях у представляет 0, а R^{5a} представляет F. Еще в других воплощениях у представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OR'. В других воплощениях у представляет 0, q представляет 1, а R^{5a} представляет OH.

Для соединений, описанных в общем в данном разделе выше, отмечается, что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных каналов,
 35 предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8. Согласно другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. В других еще
 40 воплощениях соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов CaV2.2. Согласно еще другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7.

IV. Соединения формулы V:



V

где R¹ и R² представляют каждая независимо необязательно замещенную группу,

выбранную из C_{1-6} алифатической группы, Sy^1 , где Sy^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Sy^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, SO_2NR - или $-NRSO_2$ -, или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода, где R^1 и R^2 или кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, являются каждый необязательно и независимо замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей - R^4 , где z представляет 0-5;

х представляет 0-4;

у представляет 0-2;

каждый из R^3 , R^4 и R^5 представляет независимо $Q-R^X$, где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, где вплоть до двух несмежных метиленовых звеньев группы Q необязательно и независимо заменены группами -NR-, -S-, -O-, -CS-, $-CO_2$ -, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, $-NRSO_2$ -, $-NRSO_2$ -, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, $-NRSO_2NR$ -, -SO-, $-SO_2$ -, -PO-, $-PO_2$ -, $-OP(O)(OR)$ -, или -POR-; и каждый из R^X независимо выбран из -R', =O, =NR', галогена, $-NO_2$ -, -CN-, -OR', -SR', $-N(R')_2$ -, $-NR'COR'$ -, $-NR'CON(R')_2$ -, $-NR'CO_2R'$ -, -COR', $-CO_2R'$ -, -OCOR', $-CON(R')_2$ -, $-OCON(R')_2$ -, -SOR', $-SO_2R'$ -, $-SO_2N(R')_2$ -, $-NR'SO_2R'$ -, $-NR'SO_2N(R')_2$ -, -COCOR', $-COCH_2COR'$ -, $-OP(O)(OR')_2$ -, $-P(O)(OR')_2$ -, $-OP(O)_2OR'$ -, $-P(O)_2OR'$ -, $-PO(R')_2$ -, или -OPO(R') $_2$;

R^{5a} представляет необязательно замещенную C_1-C_6 алифатическую группу, галоген, -OR', -SR', $-N(R')_2$ -, $-NR'COR'$ -, $-NR'CON(R')_2$ -, $-NR'CO_2R'$ -, -COR', $-CO_2R'$ -, -OCOR', $-CON(R')_2$ -, $-OCON(R')_2$ -, -SOR', $-SO_2R'$ -, $-SO_2N(R')_2$ -, $-NR'SO_2R'$ -, $-NR'SO_2N(R')_2$ -, -COCOR', $-COCH_2COR'$ -, $-OP(O)(OR')_2$ -, $-P(O)(OR')_2$ -, $-OP(O)_2OR'$ -, $-P(O)_2OR'$ -, $-PO(R')_2$ -, или -OPO(R') $_2$ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или R и R', два из R или два из R', взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или

полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше, когда x представляет 1 и R^3 представляет 6-ОМе, R^1 представляет водород и y и q оба представляют 0, тогда R^2 не является $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ группой или монометансульфонатной солью.

В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

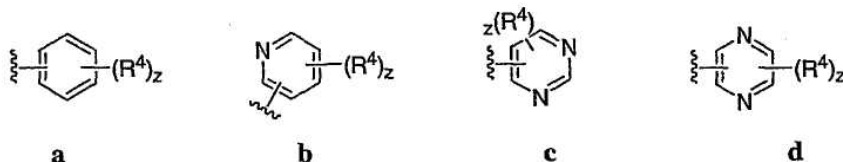
а) один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из:

i) Cy^1 , где Cy^1 связан непосредственно с атомом азота или присоединен через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$ или $-\text{NRSO}_2-$, или

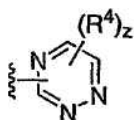
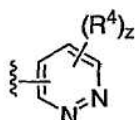
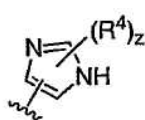
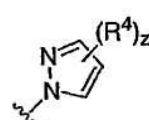
ii) необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$ или $-\text{NRSO}_2-$, или

б) R^1 и R^2 каждый независимо выбран из Cy^1 , где Cy^1 связан непосредственно с атомом азота или присоединен через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$, или $-\text{NRSO}_2-$, или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$ или $-\text{NRSO}_2-$.

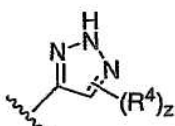
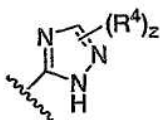
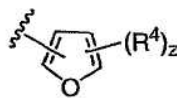
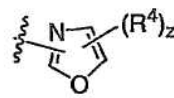
В других воплощениях Cy^1 представляет:



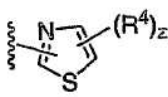
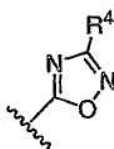
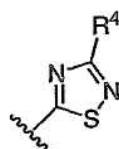
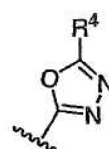
5

**e****f****g****h**

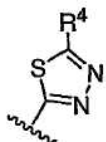
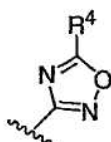
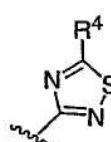
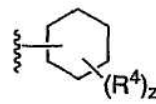
10

**i****j****k****l**

15

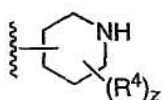
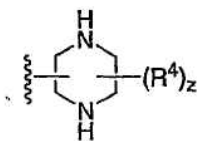
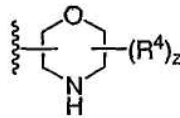
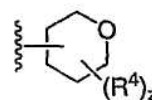
**m****n****o****p**

20

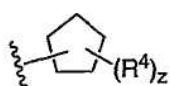
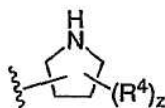
**q****r****s****t**

25

30

**u****v****w****x**

35

**y****z****aa****bb**

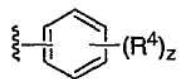
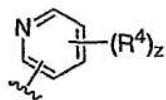
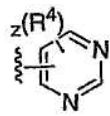
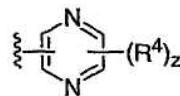
40

45

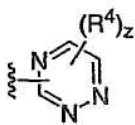
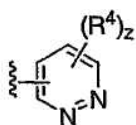
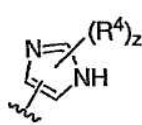
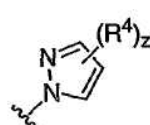
В других воплощениях R^1 представляет водород или необязательно замещенную C_1-C_4 алифатическую группу и R^2 представляет $-CHR-Cu^1$, где R представляет водород или C_1-C_4 алкил, и Cu^1 представляет:

50

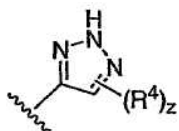
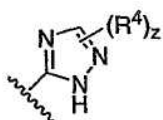
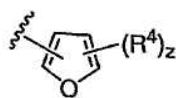
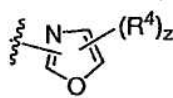
5

**a****b****c****d**

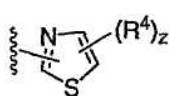
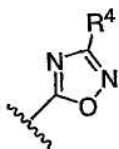
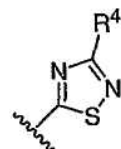
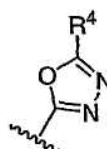
10

**e****f****g****h**

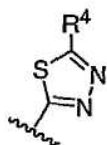
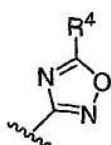
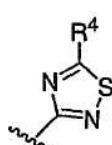
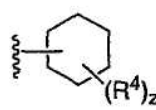
15

**i****j****k****l**

20

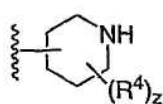
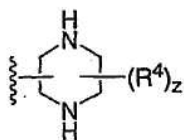
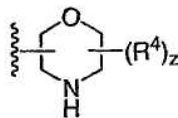
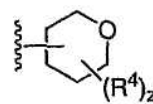
**m****n****o****p**

25

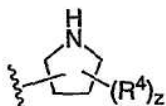
**q****r****s****t**

30

35

**u****v****w****x**

40

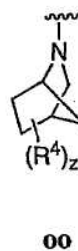
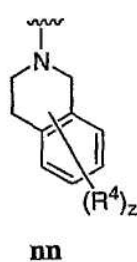
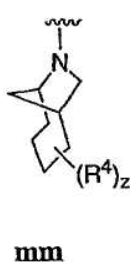
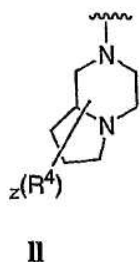
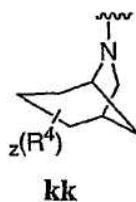
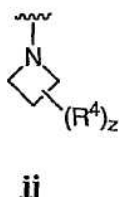
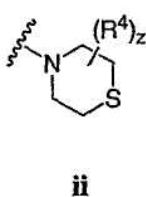
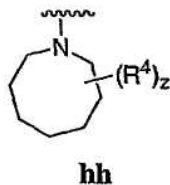
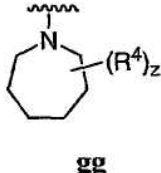
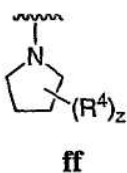
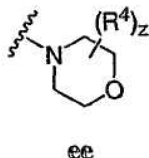
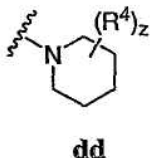
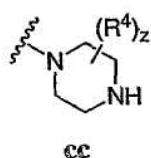
**y****z****aa****bb**

45

В других воплощениях R^1 и R^2 группы каждая независимо представляют
необязательно замещенную C_1 - C_4 алифатическую группу и каждая независимо
выбрана из необязательно замещенной метильной, этильной, циклопропильной,
н-пропильной, пропенильной, циклобутильной, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$,
 $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутильной группы.

В следующих воплощениях для соединений, описанных непосредственно выше,

группы R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-12-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, и образуют 3-12-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



где кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$, и z равен 0-5.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**), пиперазин-1-ил (**cc**) или морфолин-4-ил (**ee**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), пирролидин-1-ил (**ff**), пиперидин-1-ил (**dd**) или пиперазин-1-ил (**cc**). Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**). Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**). Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **I-A**, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

Для соединений, описанных непосредственно выше, z представляет 0-5 и R^4 группы, когда они присутствуют, каждая представляет независимо галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$,
 5 $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или
 10 гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Согласно дополнительным другим воплощениям z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$,
 15 $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$ или необязательно замещенную
 20 группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, $-CH_2$ циклогексила, пиридила, $-CH_2$ пиридила или $-CH_2$ тиазолила.

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые
 25 вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один из R^4 представляет $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$ или $-NRCOR'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно
 30 замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRSO_2R'$.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRCOOR'$. Согласно некоторым другим воплощениям для
 35 соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRCOR'$. Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**), где z
 40 представляет 1 или 2 и R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ или $-CH_2OR'$.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 или 2 и по крайней мере один из R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 ,
 45 CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$ или $-OCON(R')_2$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ или $-CH_2OR'$. Согласно
 50 некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-NRSO_2R'$. Согласно некоторым другим

воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (dd), где z представляет 1 и R⁴ представляет -NRCOOR'.

5 формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один из R⁴ представляет -SOR', -CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -COR' или -COOR'.

10 другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -SOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и

15 R⁴ представляет -COOR'. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -CON(R')₂.

20 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -SO₂N(R')₂.

25 Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -COR'.

Согласно другим воплощениям x представляет 0-4 и R³ группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляют галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂,
30 -OCON(R')₂, -COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆алкила, гетероарилC₁-C₆алкила, циклоалифатического C₁-C₆алкила или

35 гетероциклоалифатического C₁-C₆алкила. Согласно еще другим воплощениям x представляет 1 или 2 и каждый из R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃,
40 -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

45 Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 или 2 и каждая R³ группа представляет независимо галоген, CN, необязательно замещенный C₁-C₆алкил, OR', N(R')₂, CON(R')₂ или NRCOR'. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1

или 2, и каждая R³ группа представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,
50 -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,

-CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1, R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,

5 -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1, и R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃

или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится

10 в положении 7 хиразолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F,

-CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим далее воплощениям x

представляет 1, R³ находится в положении 6 хиразолинового кольца и

15 представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. Согласно следующим далее воплощениям x

представляет 1, R³ находится в положении 7 хиразолинового кольца и

представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Для соединений, описанных непосредственно выше, согласно еще одним

20 воплощениям y представляет 0-2, q представляет 0-2, R⁵ и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN, NO₂, -N(R')₂,

-CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂,

S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂,

25 -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂ или необязательно замещенную

группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы, арила, гетероарила,

циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арилC₁-C₆алкила,

гетероарилC₁-C₆алкила, циклоалифатического C₁-C₆алкила или

30 гетероциклоалифатического C₁-C₆алкила.

Согласно другим воплощениям y представляет 0-2, q представляет 1 или 2 и

каждый из R^{5a} представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH

35)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃,

-CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃,

-O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, OCOCN(CH₃)₂, OCO(циклопентил), -COCH₃,

необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

40 Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}

представляет F. Согласно еще одним воплощениям y представляет 0, q

представляет 1 и R^{5a} представляет OR'. Согласно другим воплощениям y

представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно еще одним

45 воплощениям y представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OR', а

другой из R^{5a} представляет F. Согласно еще одним воплощениям y представляет 0, q

представляет 2 и один из R^{5a} представляет OH, а другой из R^{5a} представляет F.

Согласно другим воплощениям:

50 а) R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенное кольцо,

выбранное из азетидин-1-ила (jj), пирролидин-1-ила (ff), пиперидин-1-ила (dd) или

пиперазин-1-ила (cc); один из R¹ или R² представляет водород, а другой из R¹ и R²

выбран из Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан через

необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-, или

5 необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или R¹ и R² каждый независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической
10 группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; или Cy¹, где Cy¹ связан непосредственно с атомом азота или связан
15 через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группами -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-;

b) z представляет 0-5 и R⁴ группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃,
20 CH₃-, -CH₂CH₃, CN-, -COOH-, -N(CH₃)₂-, -N(Et)₂-, -N(iPr)₂-, -O(CH₂)₂OCH₃-, -CONH₂-, -COOCH₃-,
3 -OH-, -CH₂OH-, -NHCOCH₃-, -SO₂NH₂-, -SO₂(CH₂)₃CH₃-, -SO₂CH(CH₃)₂-, -SO₂N(CH₃)₂-, -SO₂CH₂CH₃-,
25 -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂-, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂-, -NHCOOCH₃-,
-C(O)C(CH₃)₃-, -COO(CH₂)₂CH₃-, -C(O)NHCH(CH₃)₂-, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино,
C₁₋₄ алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила,
-CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

c) x представляет 0, 1 или 2 и каждый из R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃,
30 -OCF₃, Me, Et, CN-, -COOH-, -NH₂-, -N(CH₃)₂-, -N(Et)₂-, -N(iPr)₂-, -O(CH₂)₂OCH₃-,
-CONH₂-, -COOCH₃-, -OH-, -OCH₃-, -OCH₂CH₃-, -CH₂OH-, -NHCOCH₃-, -NHCOCH(CH₃)₂-,
-SO₂NH₂-, -CONH(циклопропил)-, -CONHCH₃-, -CONHCH₂CH₃ или необязательно
35 замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

d) где y равен 0-2, и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN-, -COOH-, -NH₂-, -N(CH₃)₂-, -N(Et)₂-, -N(iPr)₂-,
40 -O(CH₂)₂OCH₃-, -CONH₂-, -COOCH₃-, -OH-, -OCH₃-, -OCH₂CH₃-, -CH₂OH-, -NHCOCH₃-,
-SO₂NH₂-, -SO₂NHC(CH₃)₂-, -OCOC(CH₃)₃-, -OCOCH₂C(CH₃)₃-, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂-,
4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил) -СОСН₃, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси и

45 e) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH-, -OCH₃-, -OCH₂CH₃-, -CH₂OH-, -SO₂NH₂-, -SO₂NHC(CH₃)₂-, -OCOC(CH₃)₃-, -OCOCH₂C(CH₃)₃-, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂-,
4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил) или -СОСН₃.

50 Согласно другим воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (jj). Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (ff). Согласно еще одним

воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**). Согласно следующим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**).

Согласно некоторым воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один из R^4 представляет $-\text{NRSO}_2R'$, $-\text{NRCOOR}'$ или $-\text{NRCOR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{NRSO}_2R'$.

Согласно другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{NRCOOR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный азетидин-1-ил (**jj**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{NRCOR}'$.

Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (**ff**), где z представляет 1 или 2 и R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OR}'$ или $\text{CH}_2\text{OR}'$.

Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 или 2 и по крайней мере один из R^4 представляет Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{NRSO}_2R'$, $-\text{NRCOOR}'$ или $-\text{OCON}(\text{R}')_2$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет F, CF_3 , CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OR}'$ или $-\text{CH}_2\text{OR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{NRSO}_2R'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперидин-1-ил (**dd**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{NRCOOR}'$. Согласно еще одним воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 или 2 и, по крайней мере, один из R^4 представляет $-\text{SOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COR}'$ или $-\text{COOR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{SOR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{COOR}'$. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений формулы **I-A** R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (**cc**), где z представляет 1 и R^4 представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$. Согласно некоторым другим

воплощениям для соединений формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -SO₂N(R')₂. Согласно некоторым другим воплощениям для соединений

5 формулы I-A R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенный пиперазин-1-ил (cc), где z представляет 1 и R⁴ представляет -COR'.

Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,

10 -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиазолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃,

-CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN.

15 Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃

или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится

20 в положении 7 хиазолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F,

-CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно другим воплощениям x представляет 1

и R³ находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет -CON(R')₂

или NRCOR'. Согласно другим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в

25 положении 7 хиазолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно другим воплощениям R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃,

-OCH₂CH₃. Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a}

представляет F. Согласно еще одним воплощениям y представляет 0, q

30 представляет 1 и R^{5a} представляет OR'. Согласно следующим воплощениям y

представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно другим

воплощениям y представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OR', а

другой из R^{5a} представляет F. Согласно следующим воплощениям y представляет 0,

35 q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OH, а другой из R^{5a} представляет F.

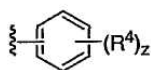
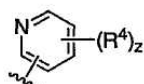
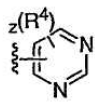
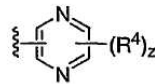
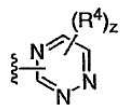
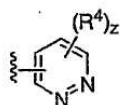
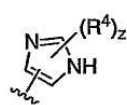
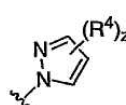
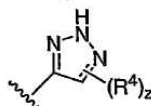
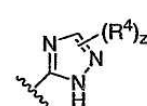
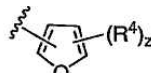
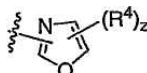
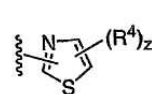
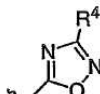
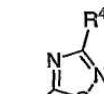
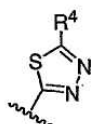
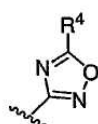
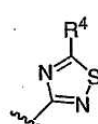
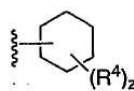
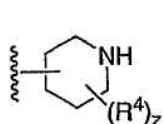
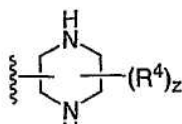
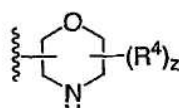
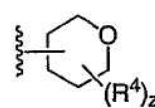
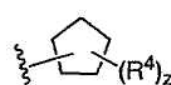
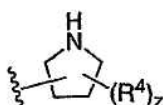
В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

а) Су¹ представляет:

40

45

50

**a****b****c****d****e****f****g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x****y****z****aa****bb**

или R^1 и R^2 представляют каждый независимо необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу и каждый независимо выбран из необязательно замещенного метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутила;

b) z представляет 0-5 и R^4 группы представляют каждая независимо Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$,

-C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄-алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

с) x представляет 0, 1 или 2, и каждое положение R³ представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси;

d) y представляет 0-5, R⁵ группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил), -СОСН₃, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси и

e) R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, ОСОСН(CH₃)₂, -ОСОСН₂С(СН₃)₃, -О(СН₂)₂N(CH₃)₂, 4-СН₃-пиперазин-1-ил, ОСОСН(CH₃)₂, ОСО(циклопентил) или -СОСН₃.

Согласно другим воплощениям для соединений, непосредственно описанным выше, x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно другим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ или -CN. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно еще одним воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃. Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 6 хиназолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'.

Согласно следующим воплощениям x представляет 1 и R³ находится в положении 7 хиназолинового кольца и представляет -CON(R')₂ или NRCOR'. Согласно другим воплощениям R^{5a} представляет Cl, F, CF₃, Me, Et, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃. Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1, и R^{5a} представляет F.

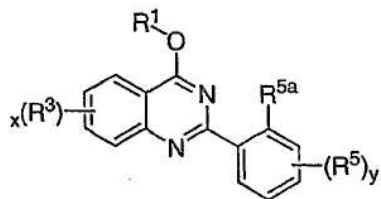
Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR'. Согласно другим воплощениям y представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH. Согласно еще одним воплощениям y представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a} представляет OR', а другой из R^{5a} представляет F.

Согласно еще одним воплощениям y представляет 0, q представляет 2 и один из R^{5a}

представляет ОН, а другой из R^{5a} представляет F.

Для соединений, описанных в общем в данном разделе выше, отмечается, что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных каналов, предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8. Согласно другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. В других воплощениях соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов CaV2.2. Согласно еще одним воплощениям соединения изобретения полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7.

V. Соединения формулы I-B-i:



I-B-i

или их фармацевтически приемлемые соли,

где группа R^1 выбрана из C_{1-6} алифатической группы, Su^1 , где Su^1 представляет 5-7-членное моноциклическое арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, или представляет 3-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Su^1 связан непосредственно с атомом азота или связан через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR- или -NRSO₂-; где R^1 является необязательно замещенной у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей -R⁴, где z представляет 0-5;

x представляет 0-4;

y представляет 0-4;

каждый из R^3 , R^4 и R^5 представляет независимо Q-R^X, где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденую цепь, где вплоть до двух несмежных метиленовых звеньев группы Q необязательно и независимо заменены группами -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, или -POR-, и каждый из R^X независимо выбран из -R', =O, =NR', галогена, -NO₂-, -CN-, -OR', -SR', -N(R')₂-, -NR'COR', -NR'CON(R')₂-, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂-, -OCON(R')₂-, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂-, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂-, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂-, -P(O)(OR')₂-, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ или -OPO(R')₂;

каждый из R^{5a} представляет независимо необязательно замещенную C_1-C_6 алифатическую группу, галоген, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ или $-OPO(R')_2$ и

каждый из R представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу и каждый из R' представляет независимо водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы или R и R' , два из R или два из R' , взяты вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуя необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Для соединений, непосредственно описанных выше, в некоторых воплощениях:

- а) когда R^{5a} представляет Me , Cl или OMe и x представляет 0, тогда R^1 не представляет Et или Me ;
- б) когда R^{5a} представляет Cl , x представляет 3 и три положения группы R^3 представляют 6- Me , 7- $COOEt$ и 8- Me , тогда R^1 не представляет $-(CH_2)_2$ пиперидин-1-ил;
- в) когда R^{5a} представляет Me , x представляет 1 и R^3 представляет NO_2 , тогда R^1 не представляет Et ;
- г) когда R^{5a} представляет OH , $NHMe$ или $N(NO)Me$ и x представляет 0, тогда R^1 не представляет Et или Me или $-CH_2CH=CH_2$;
- е) когда R^{5a} представляет NH_2 и x представляет 0, тогда R^1 не представляет $-COCH_3$;
- ф) когда R^{5a} представляет Cl или Me и y представляет 0 или 1 и когда y представляет 1, R^5 представляет 4- Cl и x представляет 0, тогда R^1 не представляет 4- CN -фенил, 4- Me -фенил, 4- OMe -фенил, 4- Cl -фенил, 4- NO_2 -фенил, $-CH_2CH_2NHMe$, Et , Me , 4- $COOMe$ -фенил, $-CH_2Ph$, iPr , 2- Me -фенил, 4-фенил-фенил или $-CH_2CH=CH_2$.

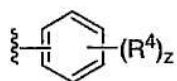
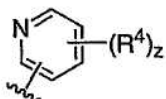
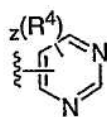
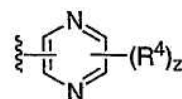
В некоторых других воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше:

- а) R^1 выбран из:
 - і) Su^1 , где Su^1 связан непосредственно с атомом азота или присоединен через необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены группой $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, SO_2NR- или $-NRSO_2-$; или
 - іі) необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более метиленовых звеньев в C_{1-4} алифатической группе необязательно заменены

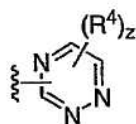
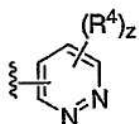
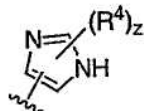
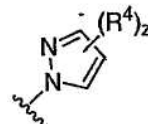
группой -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, $\text{SO}_2\text{NR-}$ или $\text{-NRSO}_2\text{-}$.

В некоторых воплощениях для соединений, непосредственно описанных выше, Cu^1 представляет:

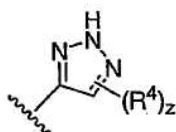
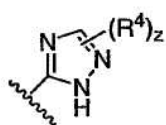
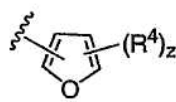
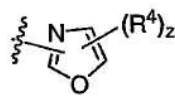
5

**a****b****c****d**

10

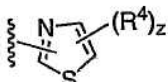
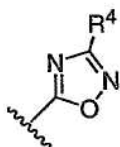
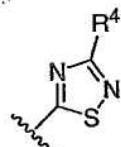
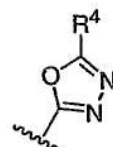
**e****f****g****h**

15

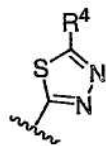
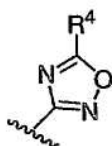
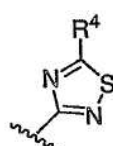
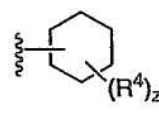
**i****j****k****l**

20

25

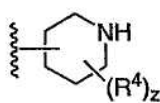
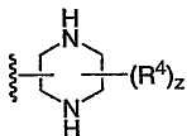
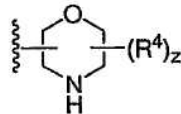
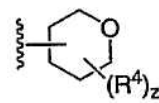
**m****n****o****p**

30

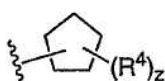
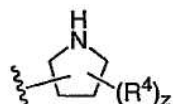
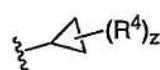
**q****r****s****t**

35

40

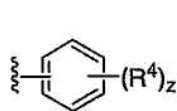
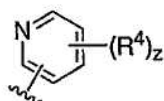
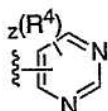
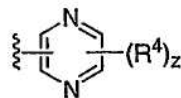
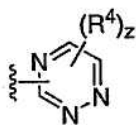
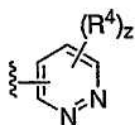
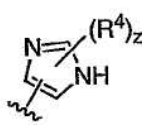
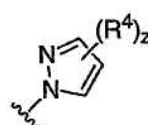
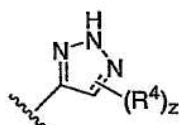
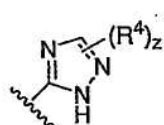
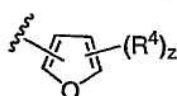
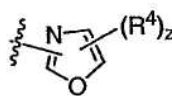
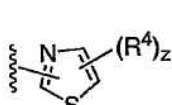
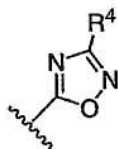
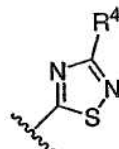
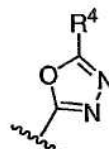
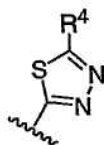
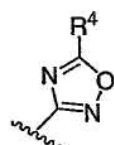
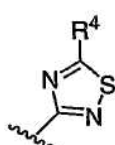
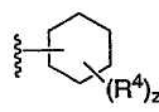
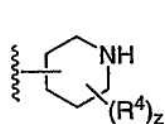
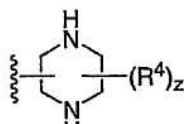
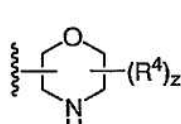
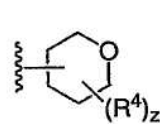
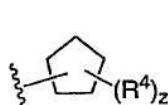
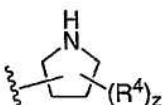
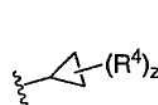
**u****v****w****x**

45

**y****z****aa****bb**

50

В других воплощениях R^1 представляет -CHR-Cu^1 , где R представляет водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил и Cu^1 представляет:

**a****b****c****d****e****f****g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x****y****z****aa****bb**

В еще одних других воплощениях R^1 представляет необязательно замещенную C_1 - C_4 алифатическую группу и каждая независимо выбрана из необязательно замещенной метильной, этильной, циклопропильной, н-пропильной, пропенильной, циклобутильной, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или н-бутильной группы.

В других воплощениях z представляет 0-5 и R^4 группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$,

5 $-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или
10 гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

В еще одних воплощениях z представляет 0-5 и R^4 группы, каждая представляет независимо Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$,
15 $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$,
15 $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$,
 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$,
 $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$ или необязательно замещенную
20 группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, бензилокси, CH_2 циклогексила, пиридила, $-CH_2$ пиридила или $-CH_2$ тиазолила.

В других воплощениях R^3 группа представляет галоген, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')$
25 $_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$,
 $-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила,
30 циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Еще в одних воплощениях R^3 представляет Cl, Br, F, CF_3 , $-OCF_3$, Me, Et,
35 CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$,
 $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$,
CONH(циклопропил), $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$ или необязательно замещенную
группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, фенила, фенилокси,
40 бензила или бензилокси.

В следующих воплощениях R^3 группа представляет галоген, CN, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR' , $N(R')_2$, $CON(R')_2$ или $NRCOR'$. В следующих
воплощениях R^3 представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$,
45 $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH(циклопропил)$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$. В
следующих далее воплощениях, R^3 находится в положении 6 хиазолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$,
50 $-CONH(циклопропил)$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$. В следующих далее
воплощениях R^3 находится в положении 7 хиазолинового кольца и представляет $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$,
 $-CONH(циклопропил)$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$ или $-CN$. В следующих далее

воплощениях R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В других воплощениях R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В других воплощениях R^3 находится в положении 6 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' . В других воплощениях R^3 находится в положении 7 хиразолинового кольца и представляет $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или NRCOR' .

Еще в одних воплощениях для соединений, описанных непосредственно выше, у представляет 0-5, q представляет 0-2 и R^5 и R^{5a} группы, когда они присутствуют, представляют каждая независимо галоген, CN , NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, арила, гетероарила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, арил C_1 - C_6 алкила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила.

Еще в одних воплощениях у представляет 0-5, q представляет 1 или 2 и каждое положение R^{5a} представляет независимо Cl , Br , F , CF_3 , Me , Et , CN , $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3 -пиперазин-1-ил, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCO}(\text{циклопентил})$, $-\text{COCH}_3$, необязательно замещенный фенокси или необязательно замещенный бензилокси.

В следующих воплощениях у представляет 0, R^{5a} представляет F . В других воплощениях у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OR' . В еще одних других воплощениях у представляет 0, q представляет 1 и R^{5a} представляет OH . Еще в одних воплощениях у представляет 1, R^{5a} представляет OR' и R^5 представляет F , где OR' является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца. Еще в одних воплощениях у представляет 0, q представляет 1, R^{5a} представляет OH и R^5 представляет F , где OH является замещенным в положении 2 фенильного кольца и F является замещенным в положении 6 фенильного кольца.

Для соединений, описанных в общем в данном разделе выше, отмечается, что соединения являются полезными в качестве ингибиторов ионных каналов, предпочтительно потенциалозависимых натриевых каналов и кальциевых каналов N-типа. В некоторых примерах воплощений соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 . Согласно другим воплощениям соединения изобретения полезны в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2 . В других еще воплощениях соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов CaV2.2 . Согласно еще одним воплощениям соединения изобретения полезны в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 или NaV1.7 .

Типичные примеры соединений, как описано здесь и выше, представлены далее

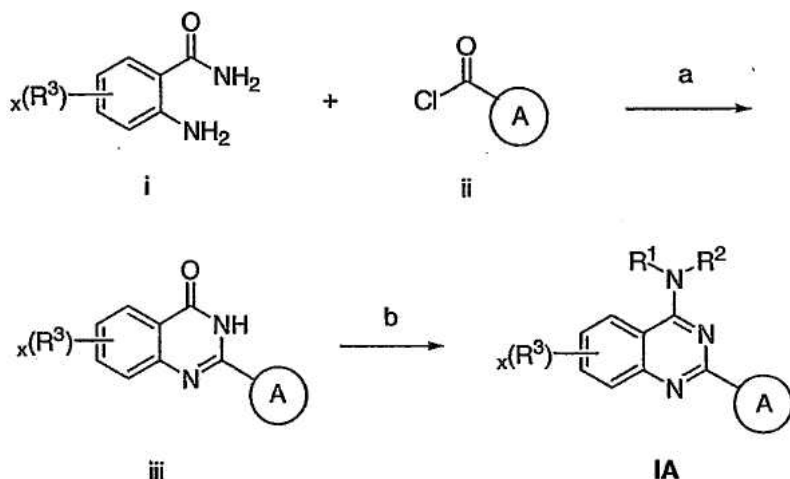
ниже в таблице 2 (см. в конце описания).

4. Общая методология синтеза:

Соединения данного изобретения могут быть получены в основном способами, известными в данной области для аналогичных соединений, как показано в общей схеме ниже и препаративных примерах, которые следуют.

Схема А ниже отображает общие условия синтеза соединений формулы **IA**, где X представляет NR^2 . В основном, полезное промежуточное соединение **iii** может получаться путем конденсации бензоилхлорида с антралиламидом.

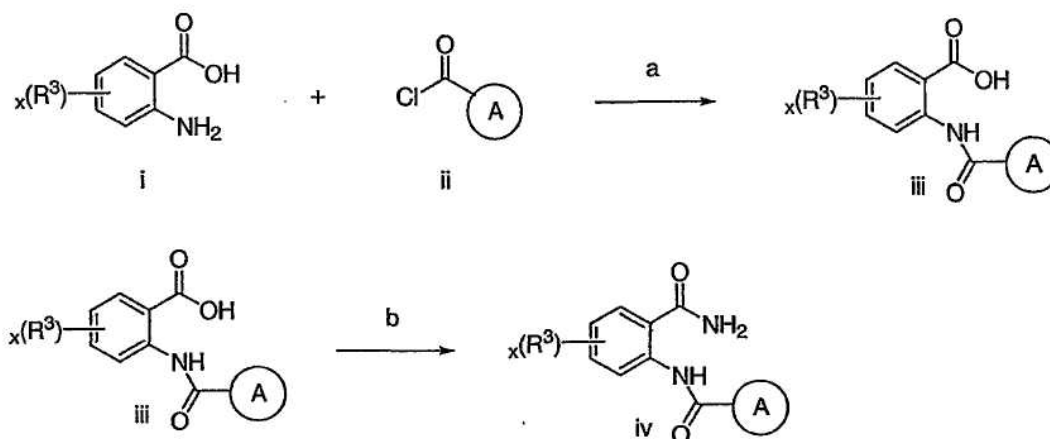
Схема А:

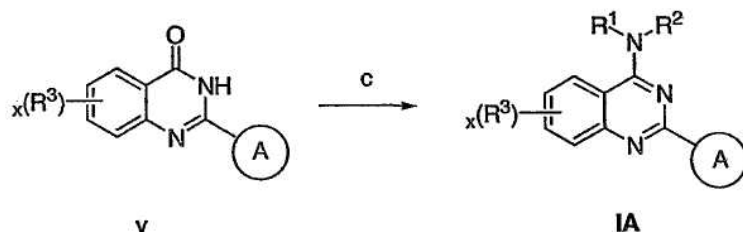


Реакция соединений **i** и **ii** (стадия **a**) с использованием K_2CO_3 и простого эфира при кипении с обратным холодильником и последующая обработка 5% водным NaOH при кипении с обратным холодильником дает промежуточное соединение **iii**. Реакция промежуточного соединения **iii** с POCl_3 для получения 4-хлорпроизводного и последующее взаимодействие с **i**) N,N -диметиланилином в бензоле при кипении с обратным холодильником; **ii**) BBr_3 , CH_2Cl_2 при -78°C и **iii**) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ в смеси ТГФ/ CH_2Cl_2 при комнатной температуре дает требуемый продукт **IA**.

Схема В:

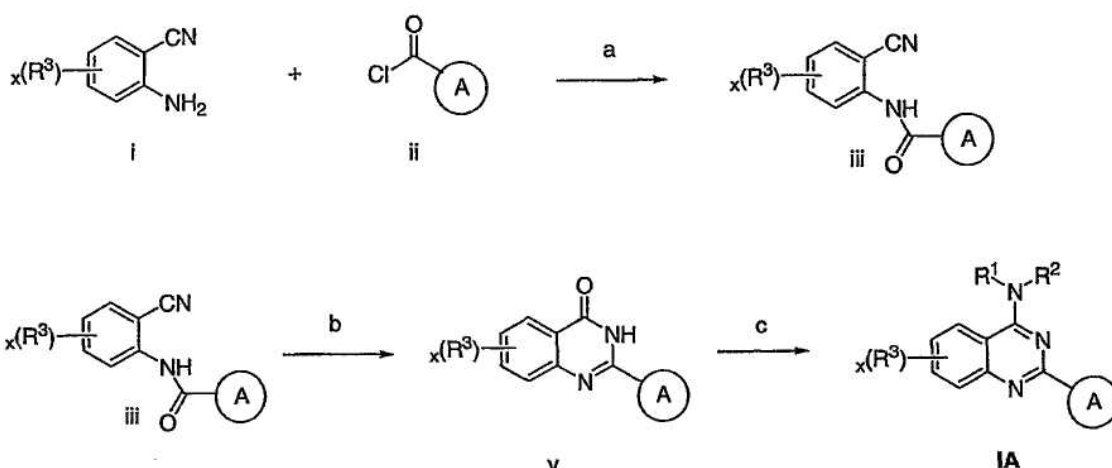
Схема В отображает альтернативный синтез для соединений формулы **IA**:





Реакция соединений i и ii (стадия а) с использованием триэтиламина и 1,4-диоксана в условиях окружающей среды дает промежуточное соединение iii. Реакционную смесь промежуточного соединения iii (стадия b) с 0,5М раствором аммиака в 1,4-диоксане, триэтиламино и реагентом ВОР перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов, что дает промежуточное соединение iv. Обработка промежуточного соединения iv 5% водным NaOH при кипении с обратным холодильником дает промежуточное соединение v. Обработка промежуточного соединения v POCl₃ для получения 4-хлорпроизводного и последующее взаимодействие с i) N,N-диметиланилином в бензоле при кипении с обратным холодильником; ii) VBr₃, CH₂Cl₂ при -78°C и iii) R¹R²NH в смеси ТГФ/CH₂Cl₂ при комнатной температуре дает требуемый продукт **IA**.

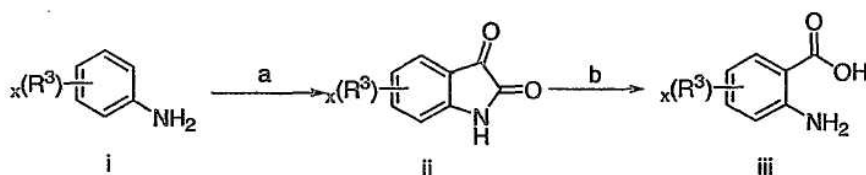
Схема С:



Реакция соединений i и ii (стадия а) с использованием пиридина дает промежуточное соединение iii. Обработка промежуточного соединения iii 5% водным NaOH при кипении с обратным холодильником дает промежуточное соединение iv. Реакция промежуточного соединения iv с POCl₃ для получения 4-хлорпроизводного и последующее взаимодействие с i) N,N-диметиланилином в бензоле при кипении с обратным холодильником; ii) VBr₃, CH₂Cl₂ при -78°C и iii) R¹R²NH в смеси ТГФ/CH₂Cl₂ при комнатной температуре дает требуемый продукт **IA**.

Схемы D и E ниже отображают синтез разновидности полезных антранилимидов.

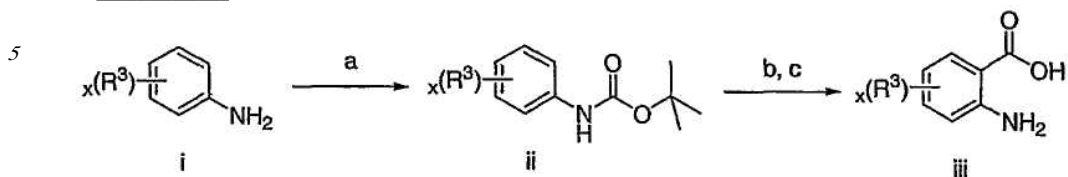
Схема D:



Реакция соединения i (стадия а) с хлоральгидратом в присутствии гидрохлорида

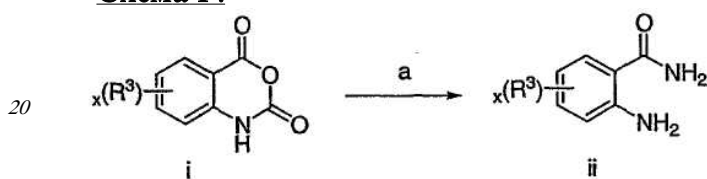
гидроксиламина дает изатин ii. Обработка соединения ii основной перекисью водорода дает соединение iii (стадия b), как показано в схеме D.

Схема Е:



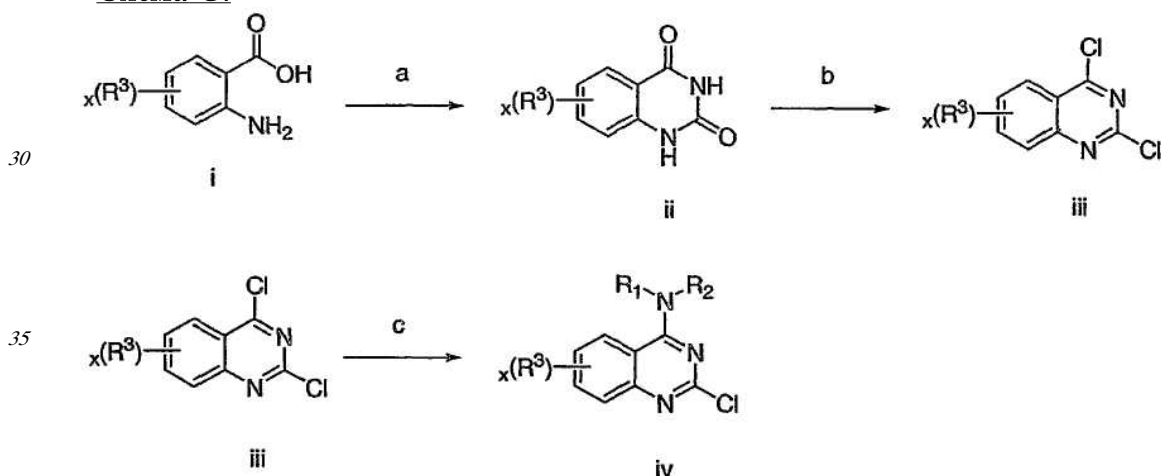
10 Реакция соединения i (стадия a) с Вос ангидридом дает соединение ii.
Последующее замещение металлом водорода, соединенного с углеродным атомом
соединения ii, с помощью бутиллития при низкой температуре и взаимодействие с CO
2 дает N-защищенную антраниловую кислоту (стадия b). Удаление Вос с
15 помощью TFA (трифторуксусная кислота) дает антраниловую кислоту iii, как
показано в схеме E.

Схема F:



Реакция изатинового ангидрида i (стадия а) с водным гидроксидом аммония дает соединение ii, как показано в схеме F.

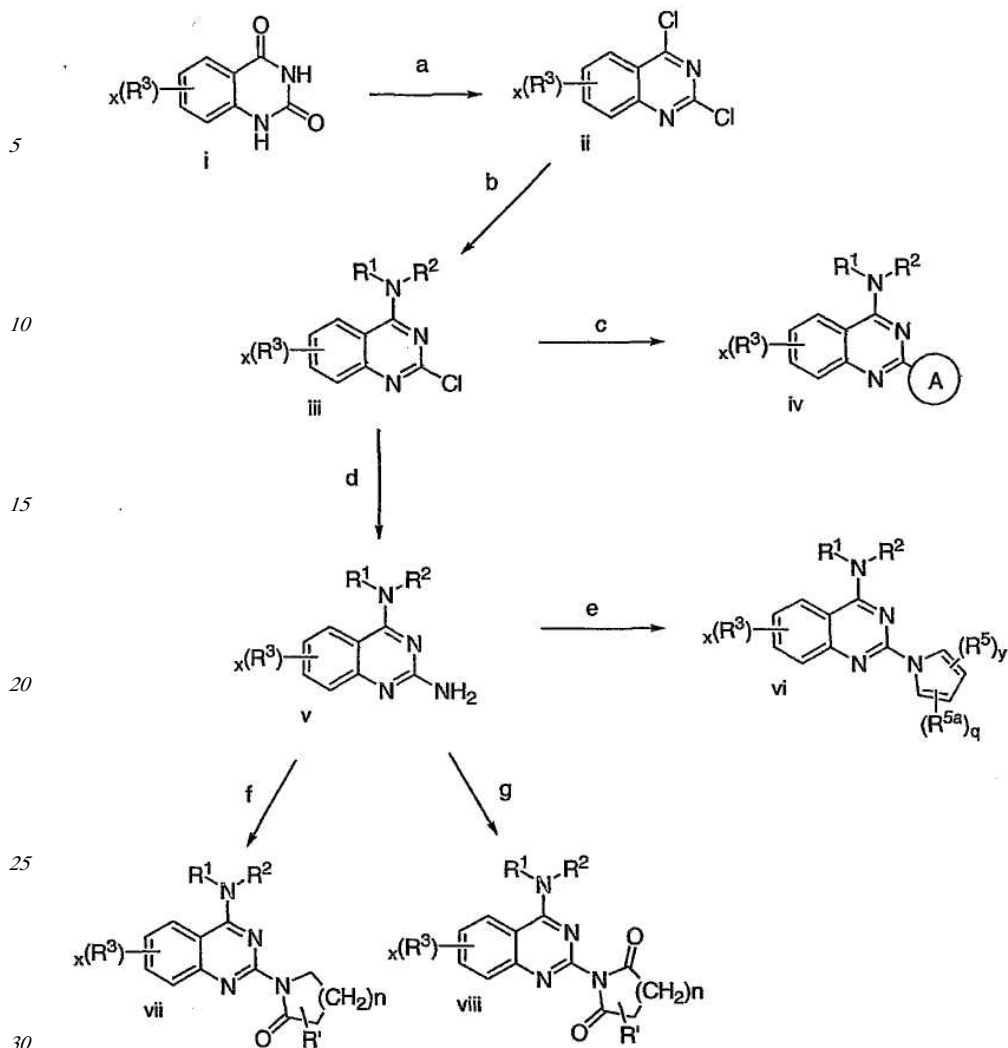
Схема G:



40 Стадия а.

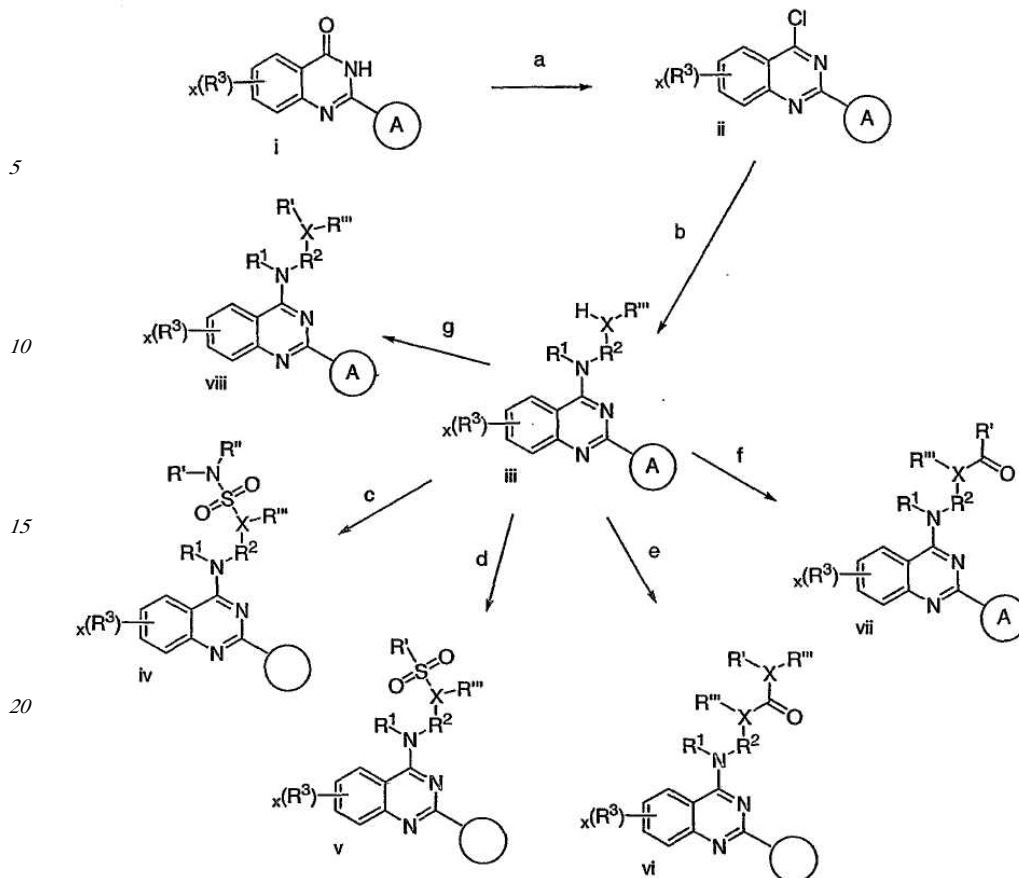
i) Обработка соединения i AsOH и KOCN в водной среде при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 24 часов и последующая реакция с ii) NaOH с последующим подкислением соляной кислотой дает промежуточное соединение ii (стадия b). Обработка соединения ii POCl_3 и триэтиламиноом при кипении с обратным холодильником дает промежуточное соединение iii (стадия c). Обработка соединения iii $\text{mR}^1\text{R}^2\text{NH}$ в смеси ТГФ/ CH_2Cl_2 при температуре от 0°C до комнатной температуры дает промежуточное соединение iv.

Схема Н:



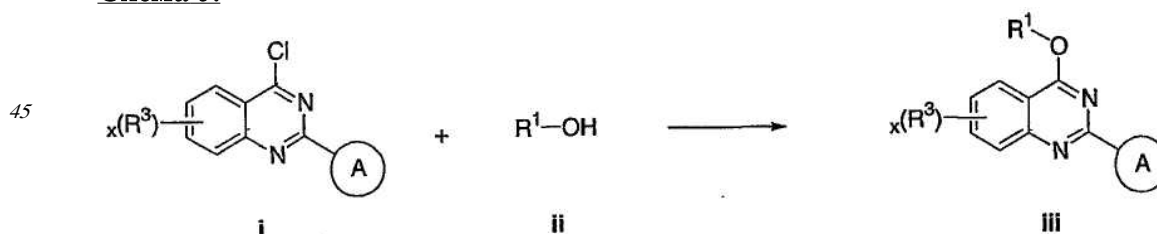
Реакция промежуточного соединения **i** (стадия а) с $POCl_3$ дает 2,4-дихлорпроизводное **ii**. Реакция промежуточного соединения **ii** (стадия b) с R^1-NH-R^2 и Et_3N в CH_2Cl_2 дает амин **iii**. Реакция промежуточного соединения **iii** (стадия c) с NH-содержащим гетероциклом, NaN и ТГФ приводит к соединению **iv**. Реакция промежуточного соединения **iii** (стадия d) с $LiHMDS$, $Pd_2(dba)_3$, 2-(дициклогексил)фосфинобифенилом и ТГФ дает диамин **v**. Реакция промежуточного соединения **v** (стадия e) с замещенным 2,5-диметокситетрагидрофураном в $AcOH$ дает соединение **vi**. Реакция промежуточного соединения **v** (стадия f) с $ClCO-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-Cl$, Et_3N и п-диоксаном дает соединение **vii**. Реакция промежуточного соединения **iii** (стадия g) с циклическим ангидридом и п-диоксаном приводит к соединению **viii**.

Схема I:



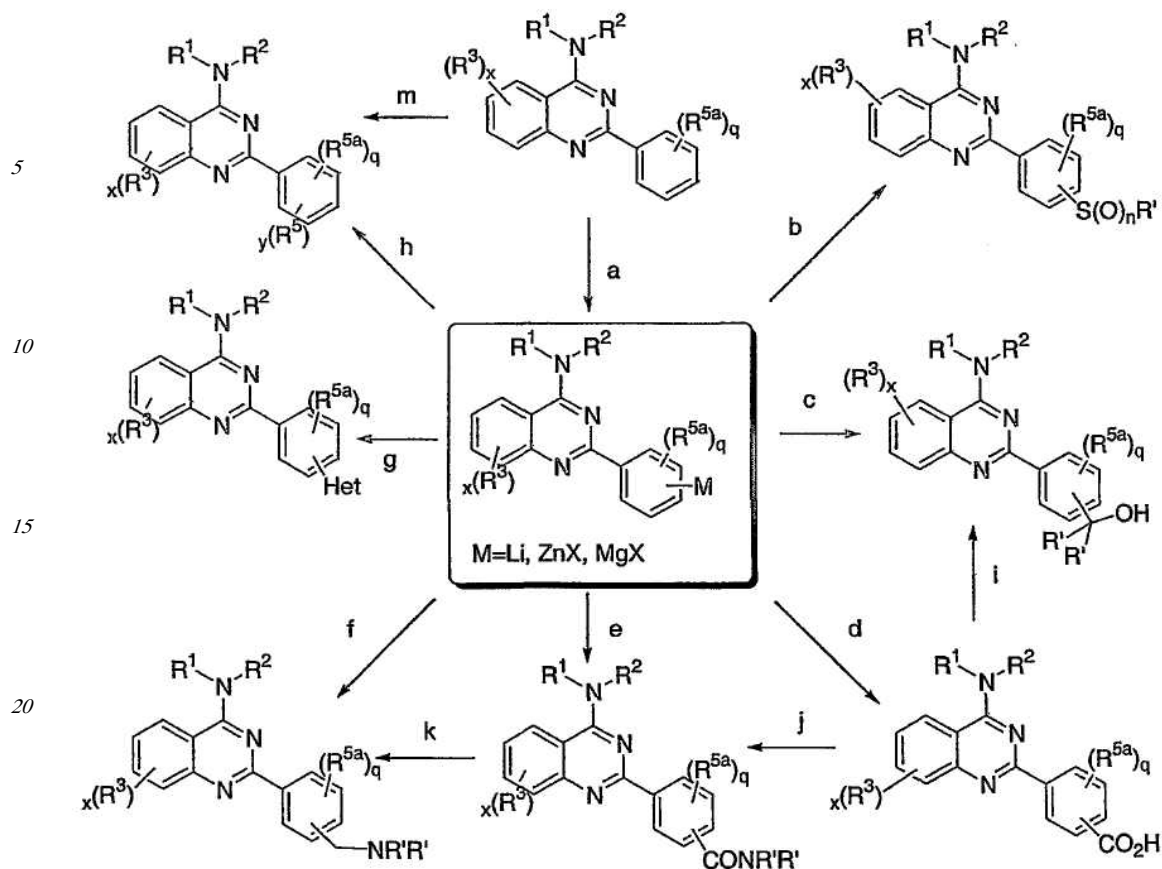
Реакция промежуточного соединения i (стадия a) с POCl_3 и последующая обработка BBr_3 , CH_2Cl_2 при -78°C дает 4-хлорпроизводное ii. Реакция промежуточного соединения ii (стадия b) с $\text{R}^1\text{-NH-R}^2\text{-X(R}^3\text{)H}$ и Et_3N в CH_2Cl_2 дает соединение iii. По реакции промежуточного соединения iii (стадия c) с $\text{R}^1\text{N(R}^2\text{)X-SO}_2\text{Cl}$ и Et_3N в CH_2Cl_2 образуется соединение iv. Реакция промежуточного соединения iii (стадия d) с $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ и Et_3N в CH_2Cl_2 дает соединение v. Реакция промежуточного соединения iii (стадия e) с $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{Cl}$ и Et_3N в CH_2Cl_2 или с фосгеном, и $\text{R}^1\text{(R}^2\text{)XH}$ образует соединение vi. Реакция промежуточного соединения iii (стадия f) с R^1COCl и Et_3N в CH_2Cl_2 дает соединение vii. Реакция промежуточного соединения iii (стадия g) с электрофилами в присутствии Et_3N (органические галогенидные электрофилы) или NaBH(OAc)_3 (альдегидные или кетоновые электрофилы) дает соединение viii.

Схема J:



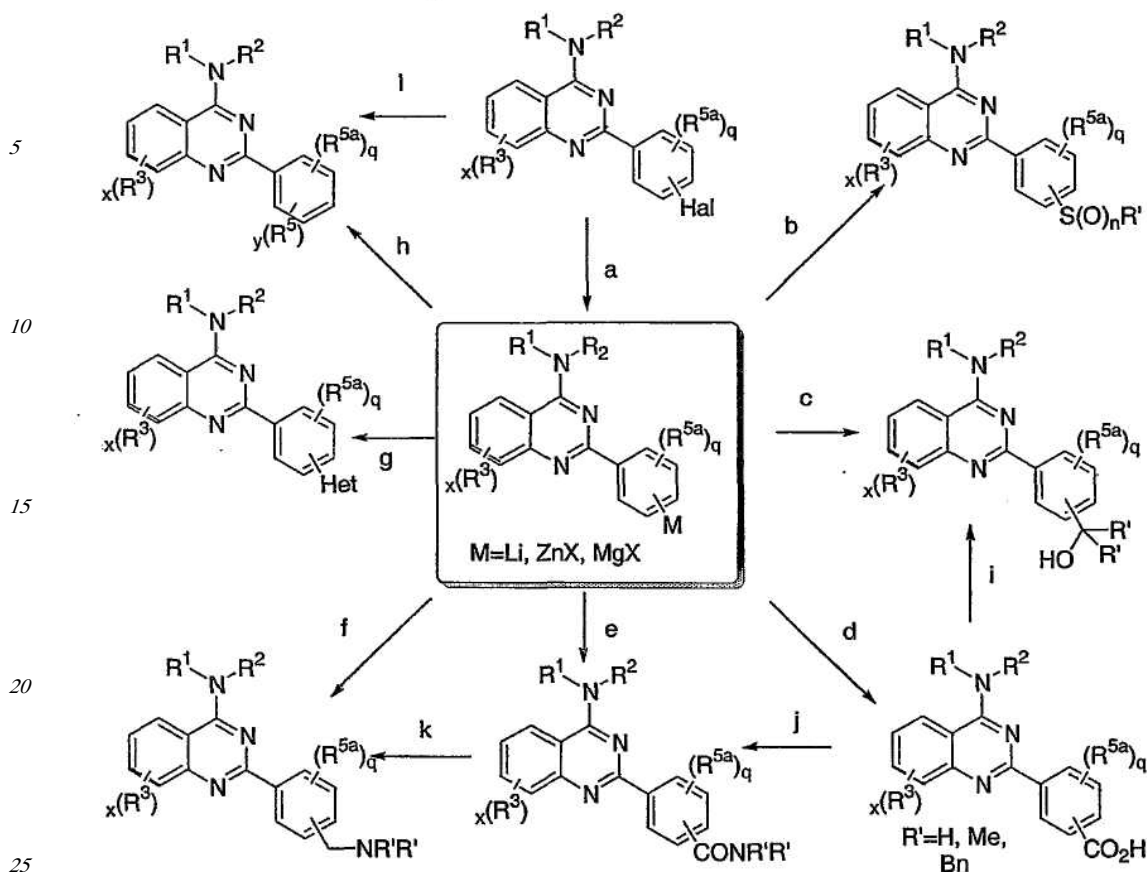
Взаимодействие соединений i и ii в дихлорметане в условиях микроволнового облучения при 150°C дает продукт iii.

Схема K:



Условия: (a) для $M=Li$: втор-BuLi, TMEDA, ТГФ, $-78^\circ C$; для $M=ZnX$: i. втор-BuLi, TMEDA, ТГФ, $-78^\circ C$; ii. $ZnCl_2$; для $M=MgX$: Mg, ТГФ, кипячение с обратным холодильником. (b) i. RSSR; ii. H_2O_2 ($n=1$) или $KMnO_4$ ($n=2$). (c) $R^1R^2C=O$, ТГФ, от $-78^\circ C$ до комнатной температуры. (d) CO_2 , ТГФ, от $-78^\circ C$ до комнатной температуры. (e) для $R^1=H$: R^2NCO ; другие: R^1R^2COCl , ТГФ. (f) i. $H_2C=O$; ii. PBr_3 ; iii. R^1R^2NH . (g) $Het-OTf$, $Ni(acac)_2$, PPh_3 , $MeMgBr$, ТГФ, комнатная температура. (h) i. $B(OMe)_3$; ii. ArX ($X=$ галоген), $Pd(PPh_3)_4$, $NaOEt$, толуол, $80^\circ C$. (i) i. $SOCl_2$, CH_2Cl_2 ; ii. $R^1Sn(R)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, толуол; iii. R^1MgX , ТГФ. (j) i. $SOCl_2$, CH_2Cl_2 ; ii. R^1R^2NH , ТГФ. (k) $LiAlH_4$, ТГФ.

Схема L:



Условия: (a) для $M=Li$: втор-BuLi, TMEDA, ТГФ, $-78^\circ C$; для $M=ZnX$: i. втор-BuLi, TMEDA, ТГФ, $-78^\circ C$; ii. $ZnCl_2$; для $M=MgX$: Mg, ТГФ, кипячение с обратным

30 холодильником. (b) i. RSSR; ii. H_2O_2 ($n=1$) или $KMnO_4$ ($n=2$). (c) $R^1R^2C=O$, ТГФ, от $-78^\circ C$ до комнатной температуры. (d) CO_2 , ТГФ, от $-78^\circ C$ до комнатной

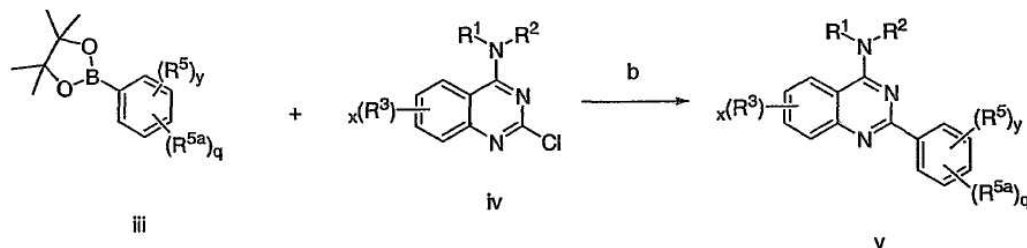
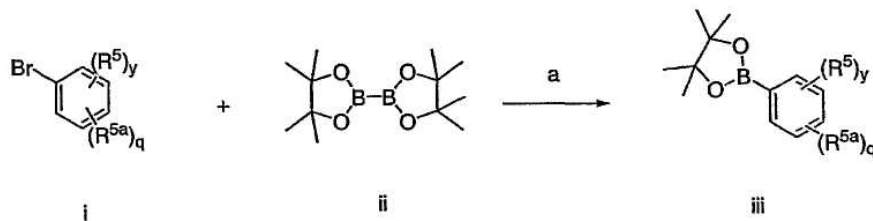
температуры. (e) Для $R^1=H$: R^2NCO ; другие: R^1R^2COCl , ТГФ. (f) i. $H_2C=O$; ii. PBr_3 ; iii. R

35 R^1R^2NH . (g) Het-OTf, $Ni(acac)_2$, PPh_3 , MeMgBr, ТГФ, комнатная температура. (h) Для $R^1=арил$:

i. $B(OMe)_3$; ii. ArX ($X=галоген$), $Pd(PPh_3)_4$, NaOEt, толуол, $80^\circ C$. Для $R^1=алкил$: R^1I , ТГФ, от $-78^\circ C$ до комнатной температуры. (i) i. $SOCl_2$, CH_2Cl_2 ; ii. $R^1Sn(R)_3$, $Pd(PPh_3)_4$,

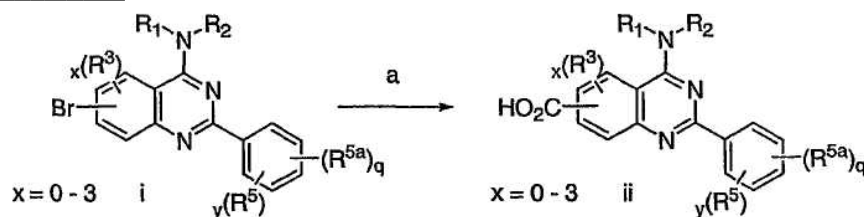
40 толуол; iii. R^2MgX , ТГФ. (j) i. $SOCl_2$, CH_2Cl_2 ; ii. R^1R^2NH , ТГФ. (k) $LiAlH_4$, ТГФ. (l) $ArXB(OR)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, NaOEt, толуол, $80^\circ C$.

Схема М:



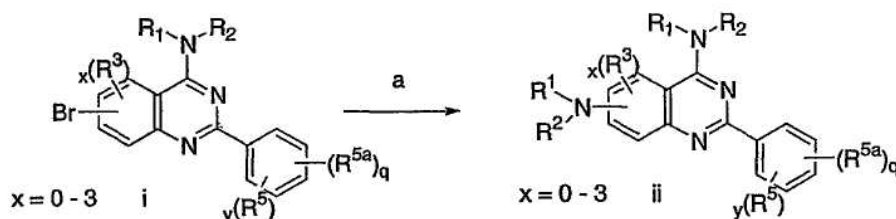
Обработка соединения i соединением ii при катализе палладием (стадия а) Pd(dppf)Cl_2 , KOAc в ДМСО или ДМФ при 84°C в течение 2-6 часов дает промежуточное соединение iii. Реакция промежуточного соединения iii с соединением iv с использованием условий катализируемого палладием перекрестного сочетания (стадия b) Pd(dppf)Cl_2 или $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, K_2CO_3 , ДМФ: H_2O (4:1) в условиях микроволнового облучения при 170°C в течение 6 минут дает соединение v.

Схема N:



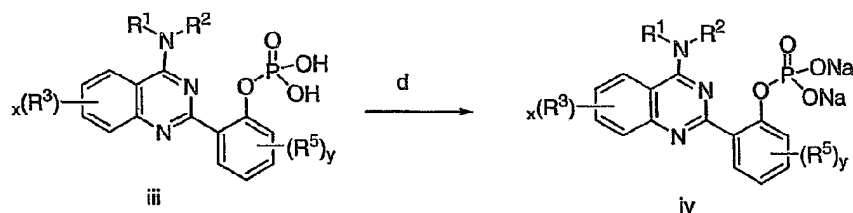
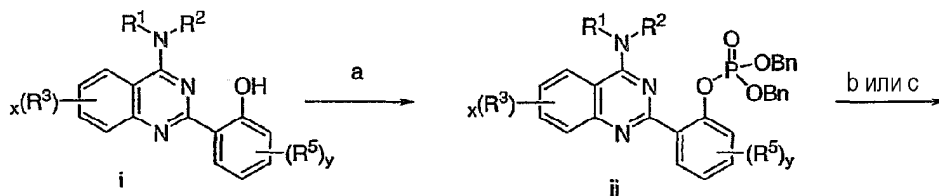
Обработка соединения i трет-бутиллитием при -78°C с последующим добавлением твердого CO_2 и нагреванием до комнатной температуры дают карбоксилатное соединение ii. Карбоксилат в соединении ii может сохраняться или использоваться для характерных реакций функциональной группы.

Схема 0:

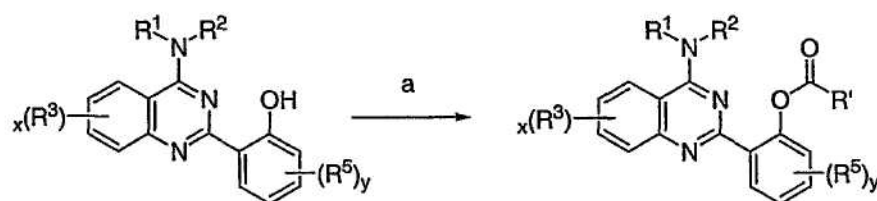


Катализируемое палладием перекрестное сочетание соединения i с соответствующим амином в толуоле (80°C) дает соединение ii.

Схема Р:

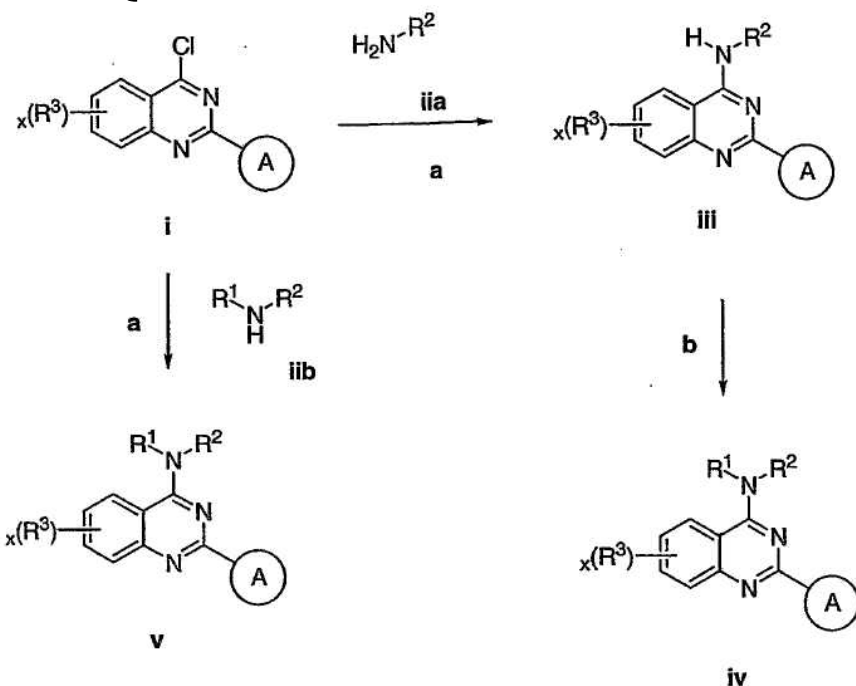


15 а) Дибензилфосфит, DMAP, DIEA, CCl_4 , CH_3CN , от 0°C до комнатной температуры; б) TMSBr , CH_2Cl_2 , при комнатной температуре; с) H_2 , Pd/C , MeOH ; д) NaOMe , MeOH , при комнатной температуре.



25 Условия: (а) R^4COCl , пиридин, CH_2Cl_2 , 0°C , затем при комнатной температуре.

Схема Q:



35 Реакция соединения i с соединением iia или iib (стадия а), обработка триэтиламинем в смеси ТГФ/ CH_2Cl_2 при комнатной температуре дает соединения iii и v соответственно. Обработка соединения iii (стадия б) i) NaN в ТГФ при 0°C , затем взаимодействие с электрофилами при от 0°C до комнатной температуры дает соединение iv.

45 Несмотря на то, что некоторые воплощения примеров отображены и описаны

здесь и выше, следует отметить, что соединения изобретения могут быть получены в соответствии с методами, описанными в целом выше с использованием соответствующих исходных веществ, и в соответствии с методами известными в данной области. Например, в некоторых воплощениях, соединениях, как описано
 5 здесь, в которых R^1 представляет водород и R^2 представляет пиразолил, процедуры примеров и соединения могут быть обнаружены в WO 02/22607, WO 02/22604, WO 02/066461, WO 02/22601, WO 02/22603, WO 02/22608, WO 02/22605 или WO 02/22602.

5. Применения, готовая форма и введение

10 Фармацевтически приемлемые композиции

Как описано выше, настоящее изобретение предоставляет соединения, которые являются ингибиторами потенциалозависимых натриевых ионных каналов и/или кальциевых каналов, и таким образом настоящие соединения являются полезными
 15 для лечения заболеваний, расстройств и состояний, включающих, не ограничиваясь перечисленными, острую, хроническую, нейропатическую или воспалительную боль, артрит, мигрени, тригеминальную невралгию, невралгию при опоясывающем лишае, общие невралгии, эпилепсию или эпилептические состояния, нейродегенеративные расстройства, психиатрические расстройства, такие как беспокойство и депрессия,
 20 миотонию, аритмию, расстройства движения, нейроэндокринные расстройства, атаксию, рассеянный склероз, синдром раздраженного кишечника и недержание. Соответственно, согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляются фармацевтически приемлемые композиции, причем данные
 25 композиции включают любое из соединений, описанных здесь, и необязательно включают фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или средство переноса. Согласно некоторым воплощениям данные композиции необязательно далее включают один или более дополнительных терапевтических агентов.

Очевидно, понятно также, что некоторые из соединений настоящего изобретения
 30 могут существовать в свободной форме для лечения или, когда это уместно, в виде их фармацевтически приемлемых производных. Согласно настоящему изобретению фармацевтически приемлемые производные включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, соли таких эфиров или любой
 35 другой аддукт или производное, которое после введения пациенту, нуждающемуся в нем, способно давать непосредственно или косвенно соединение, описанное здесь иначе, или метаболит или его остаток.

Использованный здесь термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к тем солям, которые, по медицинскому признанию, являются подходящими для
 40 применения в контакте с тканями человека или более низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и аналогичных реакций и соизмеримы с разумным соотношением польза или выгода/риск. “Фармацевтически приемлемая соль” обозначает любую нетоксичную соль или соль сложного эфира соединения данного изобретения, которая после введения
 45 реципиенту способна давать или непосредственно, или косвенно соединение данного изобретения или ингибиторно активный метаболит или его остаток. Используемый здесь термин “ингибиторно активный метаболит или его остаток” обозначает, что данный метаболит или его остаток также является ингибитором
 50 потенциалозависимых каналов ионов натрия или кальциевых каналов.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al. описывают подробно фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, введенном сюда для сведения.

Фармацевтически приемлемые соли соединений данного изобретения включают соли, являющиеся производными подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, серная и перхлорная кислоты, или с органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, лимонная, янтарная или малоновая кислоты, или с использованием других методов, 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, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, 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, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератная соль и аналогичные. Соли, производные соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммонийные и

$N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ соли. Данное изобретение охватывает также кватернизацию любых содержащих основной азот групп соединений, описанных здесь. С помощью такой кватернизации могут быть получены водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты. Характерные представители солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и аналогичные. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, когда это соответствует, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминовые катионы, образуемые с использованием противоионов, такие как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или средство, которое, как оно используется здесь, включает любые и все растворители, разбавители или другие жидкие средства, вспомогательные дисперсионные или суспензионные агенты, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консервирующие агенты, твердые связующие, смазочные агенты и аналогичные, подходящие для конкретной желаемой дозировочной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co, Easton, Pa., 1980) раскрываются разнообразные носители, используемые при приготовлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные приемы для их получения. За исключением случаев, когда какая-либо среда носителя является несовместимой с соединениями изобретения, таких как получение нежелательного биологического эффекта или иное взаимодействие пагубным образом с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, подразумевается, что его использование охватывается объемом данного изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники,

окись алюминия или глинозем, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, кислый динатрийфосфат, кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, шерстяной жир, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; подсолнечное масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; свободную от пирогенов воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатно-буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазочные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также подкрашивающие агенты, агенты, способствующие высвобождению, покрывные агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консервирующие агенты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, согласно суждению фармацевта.

Использование соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Согласно еще одному аспекту предоставляется способ лечения или уменьшения тяжести острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигреней, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, таких как беспокойство и депрессия, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, висцеральной боли, остеоартритной боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, ишиалгии, спинной боли, головной или шейной боли, тяжелой или резистентной боли, ноцицептивной боли, боли при разрыве тканей, постхирургической боли или раковой боли, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции, включающей соединение, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых воплощениях представляется способ лечения или уменьшения тяжести острой, хронической или воспалительной боли, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых других воплощениях представляется способ лечения или уменьшения тяжести корешковой боли, ишиалгии, спинной боли, головной боли или шейной боли, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, нуждающемуся в этом. В еще некоторых других воплощениях представляется способ лечения или уменьшения тяжести сильной или трудноизлечимой боли, острой боли, постхирургической боли, спинной боли или раковой боли, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции

субъекту, нуждающемуся в этом.

Согласно некоторым воплощениям настоящего изобретения “эффективным количеством” соединения или фармацевтически приемлемой композиции является количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одной или более острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, таких как беспокойство и депрессия, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, висцеральной боли, остеоартритной боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, ишиалгии, спинной боли, головной или шейной боли, тяжелой или резистентной боли, ноцицептивной боли, боли при разрыве тканей, постхирургической боли или раковой боли.

Соединения и композиции согласно способу настоящего изобретения могут вводиться с использованием любого количества и любого способа введения эффективного для лечения или уменьшения тяжести одной или более острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, таких как беспокойство и депрессия, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, висцеральной боли, остеоартритной боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, ишиалгии, спинной боли, головной или шейной боли, тяжелой или резистентной боли, ноцицептивной боли, боли при разрыве тканей, постхирургической боли или раковой боли. Точное требуемое количество будет меняться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного агента, способа его введения и аналогичных факторов. Соединения изобретения предпочтительно формируются в виде форм дозированных единиц или единичных доз для легкости введения и единообразия дозы. Выражение “форма дозированных единиц или единичная доза”, используемое здесь, относится к физически дискретной единице агента, соответствующей для подвергаемого лечению пациента. Должно быть понятно, однако, что общая суточная доза использования соединений и композиций настоящего изобретения устанавливается лечащим врачом с учетом известных суждений медиков. Конкретный эффективный уровень доз для любого конкретного пациента или организма зависит от широкого разнообразия факторов, включающих подвергаемое лечению расстройство, тяжесть расстройства, конкретно применяемое активное соединение; применяемой конкретной композиции; возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и питания пациента; времени введения, способа введения и степени экскреции конкретно применяемого соединения; длительности лечения; лекарств, применяемых в сочетании или одновременно с конкретно применяемым соединением, и аналогичных факторов, хорошо известных в области медицины. Термин “пациент”, используемый здесь, означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человек.

Фармацевтически приемлемые композиции данного изобретения могут вводиться людям и другим животным орально, ректально, парентерально, интрацистернально,

интравагинально, внутривагинально, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде оральных или назальных спреев или аналогичных в зависимости от тяжести подвергаемой лечению инфекции. Согласно некоторым воплощениям соединения изобретения могут вводиться орально или парентерально на дозировочном уровне примерно 0,01 мг/кг - 50 мг/кг и предпочтительно примерно от 1 мг/кг до 25 мг/кг веса тела субъекта в день, один и более раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие дозировочные формы для орального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, например воду или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, земляного ореха, кукурузное, масло проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сорбитановые сложные эфиры жирных кислот, и их смеси. Кроме инертных разбавителей оральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Инъецируемые препараты, например стерильные инъецируемые водные или маслянистые суспензии, могут приготавливаться в соответствии с известными приемами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильным инъецируемым препаратом может быть также стерильный инъецируемый раствор, суспензия или эмульсия в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых средств переноса и растворителей, которые можно применять, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворяющей или суспендирующей среды обычно применяют стерильные, фиксированные масла. Для данной цели можно применять любое пресное фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъецируемых композиций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъецируемые готовые формы могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через бактериостатический фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут перед использованием растворяться или диспергироваться в стерильной воде или другой стерильной инъецируемой среде.

Для того чтобы продлить действие соединения настоящего изобретения, часто желательно замедлить абсорбцию соединения от подкожной или внутримышечной инъекции. Это может достигаться использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой водорастворимостью.

Скорость абсорбции соединения зависит тогда от его степени растворимости, что в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно задержанная абсорбция формы вводимого парентерально соединения достигается растворением или суспендированием соединения в масляном

носителе. Инъектируемые формы производятся формированием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы применяемого конкретно полимера может регулироваться скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъектируемые готовые формы для хранения приготавливаются также путем захвата соединения липосомами или микроэмульсиями, которые совместимы с тканями тела.

Композициями для ректального или вагинального введения являются предпочтительно суппозитории, которые могут получаться с помощью смешения соединений данного изобретения с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы для орального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано с, по крайней мере, одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или экстендерами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь акации, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, задерживающими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитная глина, и i) смазочными агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма может также включать буферизирующие агенты.

Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликолей с высокой молекулярной массой и аналогичными. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут приготавливаться с покрытиями и скорлупой, такими как энтерические покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области техники изготовления фармацевтических готовых форм. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут также быть в композиции, из которой они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры внедряющих композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции похожего типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликолей с высоким молекулярным весом и аналогичных.

Активные соединения могут быть также в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, отмеченными выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут приготавливаться с покрытиями и скорлупой, такими как энтерические покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области техники изготовления фармацевтических готовых форм. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано с, по крайней мере, одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут также включать, в качестве обычной практики, дополнительные вещества, иные, чем инертные разбавители, например таблетирующие смазочные агенты и другие таблетирующие вспомогательные средства, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также включать буферирующие агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут также быть в композиции, из которой они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры внедряющих композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения данного изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные средства или повязки. Активное соединение может смешиваться в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервирующими агентами или буферами, если может потребоваться. Офтальмические готовые формы, ушные капли и глазные капли также предусматриваются в объеме данного изобретения. В дополнение к изложенному настоящее изобретение охватывает использование трансдермальных повязок, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения регулируемой доставки соединения в тело. Такие дозированные формы приготавливаются растворением или диспергированием соединения в соответствующей среде. Могут также использоваться усилители абсорбции для увеличения растекания соединения по коже. Степень может регулироваться или предоставлением регулирующей скорость мембраны, или диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Как описано в общем выше, соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов потенциалозависимых натриевых ионных каналов или кальциевых каналов, предпочтительно кальциевых каналов N-типа. Согласно одному воплощению соединения и композиции изобретения являются ингибиторами одного или более NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2 и, таким образом, без относительно к какой-либо конкретной теории, соединения и композиции являются особенно полезными для лечения или уменьшения тяжести заболевания, состояния или расстройства, когда в заболевание, состояние или расстройство вовлечена активизация или гиперактивность одного или более из NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2. Когда в конкретное заболевание, состояние или расстройство вовлечена активизация или гиперактивность NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2, данное заболевание, состояние или расстройство может также называться "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 или

NaV1.9-опосредованное заболевание, состояние или расстройство” или “CaV2.2-опосредованное заболевание, состояние или расстройство”.

Соответственно, согласно другому аспекту настоящее изобретение предоставляет способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, состояния или расстройства, когда в данное состояние заболевания вовлечена активизация или гиперактивность одного или более из NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2.

Активность соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2, может быть оценена в соответствии с методами, описанными в общем здесь в примерах, или в соответствии с методами, доступными обычному специалисту в данной области.

Согласно некоторым примерам воплощений соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов NaV1.8. Согласно другим воплощениям соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов NaV1.8 и CaV2.2. Согласно другим воплощениям соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов CaV2.2. Согласно еще одним воплощениям соединения изобретения являются полезными в качестве двойных ингибиторов NaV1.8 и ТТХ-чувствительных ионных каналов, таких как NaV1.3 и NaV1.7.

Очевидно понятно также, что соединения и фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения могут применяться в комбинационной терапии, то есть соединения и фармацевтически приемлемые композиции могут вводиться параллельно, до или после одного или более других желаемых терапевтических средств или медицинских процедур. Конкретное сочетание терапий (терапевтических средств или процедур) в режиме сочетания следует принимать во внимание с учетом совместимости желаемых терапевтических средств и/или процедур и достигаемого желательного терапевтического эффекта. Очевидно понятно также, что применяемые методы терапии могут достигать желаемого эффекта для одного и того же расстройства (например, соединение изобретения может вводиться параллельно с еще одним агентом для лечения того же расстройства) или они могут достигать различных эффектов (например, контроля любых пагубных действий). Как они используются здесь, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводятся для лечения или профилактики какого-либо конкретного заболевания или состояния, известны как “подходящие или соответствующие для подвергаемого лечению заболевания или состояния”.

Например, примеры дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодоллак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон; оксикамы, такие как пироксикам; пара-аминофенольные производные, такие как ацетаминофен; пропионовые кислоты, такие как фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрий, оксaproзин; салицилаты, такие как аспирин, холин-магний-трисалицилат, дифлунизал; фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота; пиразолы (такие как фенилбутазон) или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, миперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Дополнительно в сочетании с введением одного или более соединений изобретения

могут использоваться нелекарственные анальгетические приемы. Например, могут также использоваться анестезиологические (интраспинальное вливание, невральная блокада), нейрохирургические (невролиз CNS путей), нейростимуляторные (чрескожная электростимуляция нерва, стимуляция дорзального столба), физиотерапевтические (физиотерапия, ортопедические аппараты, диатермия) или психологические методы (когнитивные методы - гипноз, биологическая обратная связь или поведенческие методы). Дополнительные соответствующие терапевтические агенты или подходы описаны в общем в The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, и Food and Drug Administration website, www.fda.gov, содержание которых целиком включено в описание для сведения.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях данного изобретения, составляет не более, чем количество, которое обычно вводилось бы в композицию, включающую данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в описанных сейчас композициях будет составлять примерно от 50% до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, включающей данный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Соединения данного изобретения или их фармацевтически приемлемые композиции могут также быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских средств, таких как протезы, искусственные клапана, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, согласно еще одному аспекту настоящее изобретение включает композицию для покрытия имплантируемых средств, включающую соединение настоящего изобретения, описанную в общем выше и в классах и подклассах в данном описании, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого средства. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение включает имплантируемое средство, покрытое композицией, включающей соединение настоящего изобретения, описанное в общем выше и в классах и подклассах в данном описании, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого средства. Подходящие покрытия и общее изготовление имплантируемых средств с покрытием раскрываются в патентах США 6099562; 5886026 и 5304121. Покрытиями в типичном случае являются биосовместимые полимерные материалы, такие гидрогельные полимеры, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия могут быть необязательно дополнительно покрыты подходящим верхним покрытием из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их сочетаний для придания характеристик регулируемого высвобождения в композиции.

Еще один аспект изобретения относится к ингибированию активности NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2 в биологическом образце или у пациента, данный метод включает введение пациенту или введение в контакт указанного биологического образца с соединением формулы I или композицией, включающей указанное соединение. Термин "биологический образец", используемый здесь, включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости тела или их экстракты.

Ингибирование активности одного или более NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2 в биологическом образце полезно для широкого ряда целей, которые известны специалистам в данной области. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, исследование

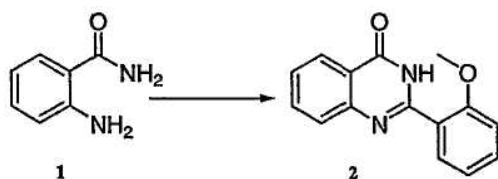
натриевых ионных каналов при биологических и патологических явлениях и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых ионных каналов.

Для того чтобы изобретение, описанное здесь, могло быть более полностью понятно, приводятся следующие примеры. Следует понимать, что данные примеры

ПРИМЕРЫ

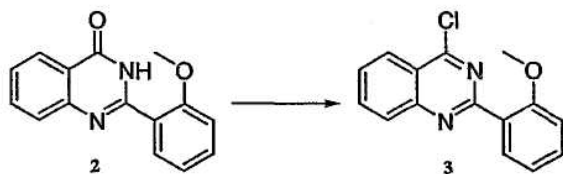
СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ ПРИМЕРОВ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1:



В 2-литровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной верхней мешалкой и обратным холодильником, в 1 л безводного эфира суспендировали антраниламид **1** (20,0 г, 147 ммоль) и карбонат калия (28,4 г, 206 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником. К нагреваемой с обратным холодильником смеси медленно добавили хлористый о-анизоил (32,5 г, 191 ммоль). Через 3 часа кипения с обратным холодильником реакционной смеси давали возможность остыть до комнатной температуры, эфир удаляли при пониженном давлении, полученный остаток фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество затем суспендировали в 600 мл 5% водного раствора NaOH и кипятили в течение 1 часа. Реакционной смеси давали возможность остыть до комнатной температуры, затем ее нейтрализовали уксусной кислотой, после чего хиназолинон **2** осаждался. Продукт **2** отфильтровали, промывали водой и сушили в течение ночи в вакууме, получая 27 г (73%) чистого соединения **2**.

ЖХ/МС (10-99%) M/Z 253,0 время удерживания 3,22 мин; ¹H-ЯМР (ДМСО) δ 3,86 (с, 3H), 7,09 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 8,14 (д, 1H), 12,11 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО) δ 55,75, 111,86, 120,89, 120,97, 122,74, 125,75, 126,45, 127,26, 130,41, 132,13, 134,32, 148,97, 152,48, 157,12, 161,35.

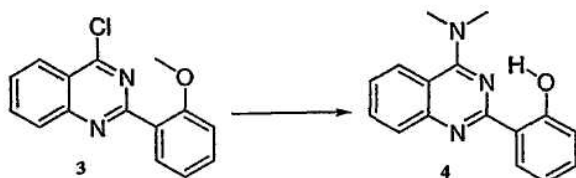


Хиназолинон **2** (20,0 г, 79,3 ммоль) суспендировали в 500 мл безводного бензола в 1-литровой круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником. Добавляли N,N-диметиланилин (14,4 г, 119 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут в среде азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляли оксохлорид фосфора (12,2 г, 79,3 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 3 часов в среде азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед и нейтрализовали насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия. Раствор затем экстрагировали 4 раза толуолом и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме до красновато-коричневого твердого вещества. Полученный 4-хлорхиназолин **3** очищали флэш-хроматографией (40% гексаны, 60% дихлорметан), давая 20 г (93%) **3** в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (40-99%) M/Z 271,4 время удерживания 2,49 мин;

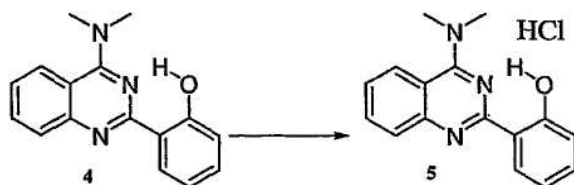
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,89 (с, 3H), 7,06 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,30 (д, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 56,3 (д), 112,15 (д), 121,0 (с), 122,29 (с), 125,97 (с), 126,76 (с), 127,25 (д), 128,71 (д), 132,10 (м), 135,26 (с), 151,16 (с), 158,19 (с), 161,02 (с), 162,58 (с).



В 500-мл двухгорлую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, в атмосфере азота загружали 4-хлорхиназолин **3** (5,00 г, 18,5 ммоль) и 80 мл безводного дихлорметана. Смесь охлаждали до -78°C и через капельную воронку, по каплям, добавляли 92 мл 1М трехбромистого бора в дихлорметане. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C и медленно нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 3 раза экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая желтое твердое вещество. Остаток сразу же растворяли в 30 мл смеси 2:1 безводный ТГФ/ CH_2Cl_2 , затем обрабатывали 2М раствором диметиламина в ТГФ (46,3 мл, 92,5 ммоль). Через 30 минут растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток распределяли между дихлорметаном и водой, водный раствор экстрагировали 4 раза дихлорметаном. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме до оранжевого твердого вещества. Перекристаллизация из этанола давала 2,61 г (53%) желтого кристаллического вещества **4**.

ЖХ/МС (10-99%) M/Z 266,0 время удерживания 2,59 мин; ^1H -ЯМР (DMSO) δ 3,32 (с), 3,45 (с, 6H), 6,93 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,78 (м, 2H), 8,21 (д, 1H), 8,43 (д, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO) δ 41,62, 113,77, 117,18, 118,25, 118,97, 124,75, 126,15, 126,51, 128,96, 132,36, 133,11, 149,09, 159,22, 160,74, 161,69.

Соль HCl:

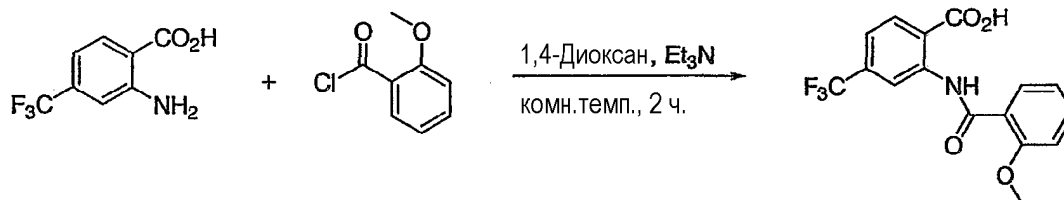


В 250-мл круглодонную колбу загружали хиназолин **4** (1,0 г, 3,8 ммоль), 100 мл безводного эфира, 11 мл безводного метанола, затем колбу закрывали мембраной и помещали в ультразвуковую установку с температурой бани 43°C . После завершения растворения соединения **4** добавляли эфирный раствор HCl (1,9 мл, 3,8 ммоль),

вызывая немедленное осаждение соединения **5**. Растворитель удаляли в вакууме, соль дважды ресуспендировали в безводном эфире, концентрировали и сушили в вакууме. После сушки в вакууме в течение ночи получали 1,13 г (98%) соединения **5** в виде бледно-желтого твердого вещества.

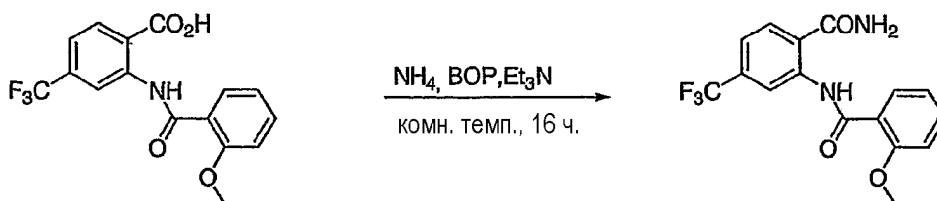
M/Z 266,0 время удерживания 2,59 мин; ^1H -ЯМР (ДМСО) δ 3,59 (с, 6H), 7,02 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,35 (д, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО) δ 42,37, 112,07, 117,19, 119,23, 121,09, 126,15, 127,48, 130,45, 134,01, 134,67, 155,37, 158,61, 160,97.

Пример 2: Синтез 2-(2-метоксифенил)-7-трифторметил-3H-хиназолин-4-она



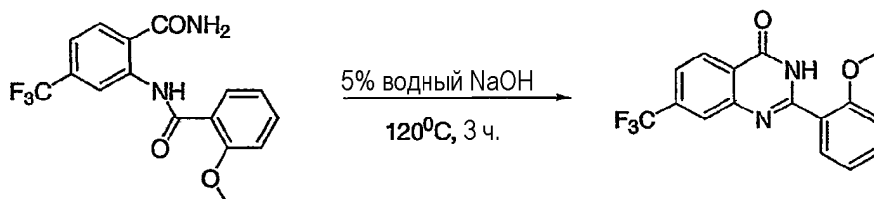
2-(2-Метоксибензоиламино)-4-трифторметилбензойная кислота

2-Амино-4-трифторбензойную кислоту (3,84 г, 18,73 ммоль) растворяли в 30 мл безводного 1,4-диоксана с последующим медленным добавлением хлористого о-анизоила (3,3 мл, 24,35 ммоль), затем триэтиламина (7,85 мл, 56,19 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и органический слой распределяли между водой и EtOAc, pH доводили до 3 соляной кислотой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества. Выделяли 6,35 г, 100% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 339,9, время удерживания 3,58 мин.



2-(2-Метоксибензоиламино)-4-трифторметилбензамид

2-(2-Метоксибензоиламино)-4-трифторметилбензойную кислоту (7,04 г, 20,77 ммоль) суспендировали в 0,5М растворе аммиака в 1,4-диоксане (125 мл, 62,31 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (5,78 мл, 41,54 ммоль) и затем BOP реагента (12 г, 27,0 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Продукт выделяли вакуумным фильтрованием и промывали водой. Желаемый продукт сушили в лиофилизаторе в течение 24 часов. Выделяли 3,8 г в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 339,1, время удерживания 2,93 мин.

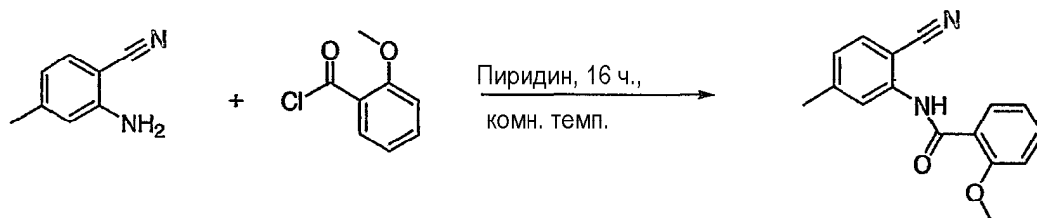


2-(2-Метоксифенил)-7-трифторметил-3H-хиназолин-4-он

2-(2-Метоксибензоиламино)-4-трифторметилбензамид (3,8 г, 11,24 ммоль)

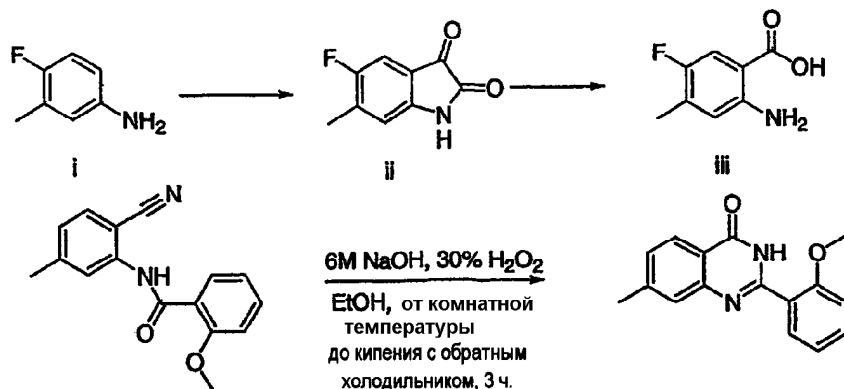
суспендировали в 145 мл 5% водного раствора NaOH, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH довели до 4, при этом желаемый продукт выпадал в осадок из раствора. Твердое вещество выделяли вакуумным фильтрованием в виде белого твердого вещества и сушили на лиофилизаторе в течение 24 часов. Белое твердое вещество 2,7 г, 75% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 321,1, время удерживания 3,25 мин.

Синтез 2-(2-Метоксифенил)-7-метил-3Н-хиназолин-4-она



N-(2-Циано-5-метилфенил)-2-метоксибензамид

2-Амино-4-метилантронитрил (50,0 г, 378,3 ммоль) растворяли в 1 л безводного пиридина и охлаждали до 0°C. В течение 40 мин по каплям добавляли хлористый о-анизоил (63,0 мл, 453,96 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали на 2 л льда и продукт образовывал осадок. Продукт выделяли вакуумным фильтрованием и сушили в течение 3 дней, получали желаемый продукт в виде хлопьев рыжевато-коричневого твердого вещества. Выделяли 92,0 г, 91% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 267,2, время удерживания 3,34 мин.



2-(2-Метоксифенил)-7-метил-3Н-хиназолин-4-он

N-(2-Циано-5-метилфенил)-2-метоксибензамид (47,0 г, 176,5 ммоль) суспендировали в 1 л этанола с последующим добавлением 6М водного раствора NaOH (326 мл) и затем 30% раствора H₂O₂ (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и выливали на равный объем льда. pH раствора довели до 3,5, и продукт осаждался из раствора. Желаемый продукт выделяли вакуумным фильтрованием и сушили в лиофилизаторе в течение 24 часов. Выделяли 22,4 г, 48% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 267,0, время удерживания 2,54 мин.

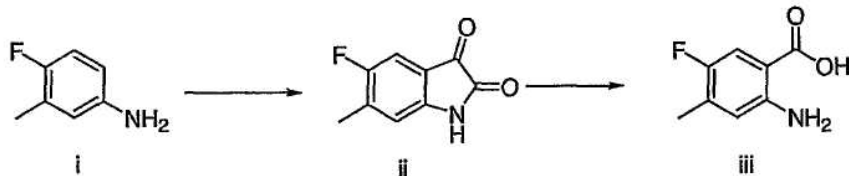
5-Фтор-4-метиламинобензойная кислота

2-Амино-5-фтор-4-метилбензойная кислота

Хлоралгидрат (76 г) растворяли в 1 л воды и далее добавляли 1 кг Na₂SO₄, 94,1 г H₂NOH·HCl и 51,3 г 4-фтор-3-метиланилина в 250 мл 5% водной HCl. Суспензию

нагревали до кипения и поддерживали кипящей 1 минуту. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали и промывали дважды теплой водой (40°C). Выход после высушивания в течение ночи при 60°C в вакууме составлял 275 г вещества, которое использовали без дальнейшей очистки и сушки.

275 г сырого продукта медленно вливали в 500 мл концентрированной H_2SO_4 при 50°C так, чтобы температура держалась ниже 75°C. После завершения добавления темный фиолетовый раствор нагревали до 85°C в течение 15 минут. После охлаждения до комнатной температуры раствор вливали в 2 л ледяной воды и оставляли стоять в течение получаса. Красное твердое вещество отфильтровывали и дважды промывали холодной водой. Далее, твердое вещество сушили в вакууме при 70°C. Выход 69,9 г (количественно из 4-фтор-3-метиланилина) смеси двух региоизомеров: 5-фтор- и 3-фтор-3-метилизатина в соотношении примерно 55:45. Смесь изатинов (69,4 г) растворяли в 1 л 1н. водного NaOH и затем, по каплям, добавляли 100 мл 30% водной H_2O_2 , при поддержании температуры ниже 30°C. После завершения добавления смесь нагревали до 45°C до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подкисляли ледяной уксусной кислотой. Образовывался осадок, который отфильтровывали, дважды промывали водой и сушили на воздухе при 45°C. Выход 29,4 г 5-фтор-4-метиламинобензойной кислоты iii.



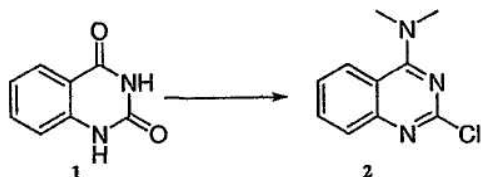
2-Амино-5-трифторметилбензойная кислота

4-(Трифторметил)анилин (25 г, 0,15 моль) растворяли в ТГФ (275 мл), затем обрабатывали Вос ангидридом (41 г, 0,19 моль), Et_3N (19 г, 0,19 моль) и 4-(диметиламино)пиридином (0,1 г, 0,8 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, растворитель удаляли в вакууме, органический остаток растворяли в этилацетате, промывали 1М NaOH, затем 1М HCl, а затем сушили и концентрировали. Полученный продукт перекристаллизовывали из гептана, получая 39 г конечного продукта в виде белого твердого вещества. Твердое вещество (0,15 моль) растворяли в ТГФ (350 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота, затем по каплям обрабатывали BuLi (1,6М в гексане, 282 мл, 0,45 моль). Через 1 час раствор нагревали до 0°C и выдерживали так в течение 1,5 часов. Смесь выливали на избыток твердого CO_2 и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После распределения против 1М HCl ТГФ слой выпаривали и остаток растворяли в этилацетате, промывали 1М HCl, затем сушили и концентрировали. Твердый продукт растирали с гексаном, получая конечный продукт в виде белого твердого вещества (15,8 г). ЖХ/МС время удерживания 2,70 мин, M/Z (obs, $M-H$)=304,1. Окончательно Вос антранилат (11,3 г) растворяли в CH_2Cl_2 (26 мл) и обрабатывали TFA (21 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор сушили в вакууме, полученный остаток растворяли в толуоле (100 мл), концентрировали досуха и процесс растворения/высушивания повторяли еще дважды, получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (10,8 г). ЖХ/МС время удерживания 1,2 мин, M/Z (obs, $M-H$)=204,0.



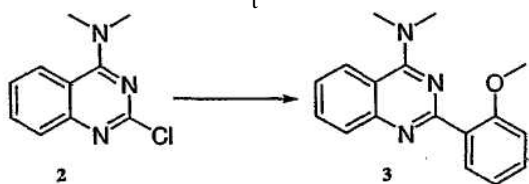
2-Амино-5-бромбензамид

Изатиновый ангидрид (15 г, 0,062 моль) объединяли с 1М водным NH_4OH (340 мл) и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Твердый продукт отфильтровывали и сушили в вакууме (6,6 г). ЖХ/МС время удерживания 2,47 мин, M/Z obs=215,2.



К суспензии бензоиленимочевинны **1** (10,0 г, 61,7 ммоль) и оксохлорида фосфора (20 мл), перемешиваемой в 500-мл трехгорлой круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, в один прием добавляли N,N-диметиланилин (7,80 мл, 61,7 ммоль). Суспензию нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов и медленно образовывался светло-красный раствор. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток выливали на лед (100 г). Раствор подщелачивали до pH 9,0 концентрированным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Органическую часть сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном ТГФ (75 мл) и охлаждали до 0°C . В течение 30 мин при перемешивании по каплям добавляли диметиланилин (67,7 мл, 135 ммоль, 2,0М в ТГФ). Раствор затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси (70% гексан, 30% этилацетат), получая соединение **2** (7,90 г, 38,1 ммоль, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,43 (с, 6H), 7,40 (т, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,02 (д, 1H); $M+1$ (obs)=208,0; R_t =2,26.



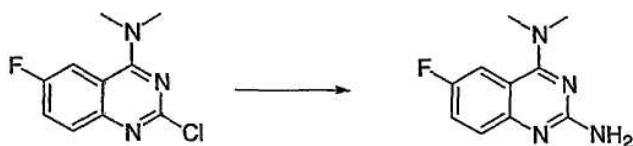
В 5-мл микроволновый реакционный сосуд загружали смесь соединения **2** (100 мг, 0,48 ммоль), 2-метоксифенилбороновой кислоты (96 мг, 0,63 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (55 мг, 0,048 ммоль), карбоната натрия (1,20 мл, 0,48 ммоль, 0,40М водный раствор) и ацетонитрила (1,20 мл). Сосуд закупоривали и нагревали с перемешиванием при 170°C в течение 10 минут с помощью микроволнового излучения. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси (80% гексан, 20% этилацетат), получая соединение **3** (120 мг, 0,43 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,32 (с, 6H), 3,81 (с, 3H), 6,89-7,02 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,95 (д, 1H); M+1 (обс)=280,2; R_f=2,46.



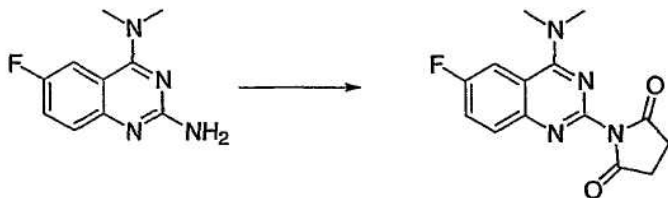
Метилловый эфир 2-хлор-4-диметиламинохиназолин-7-карбоновой кислоты

Суспензию метилового эфира 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (12,2 г, 55,4 ммоль), N,N-диметиланилина (14,0 мл, 110,8 ммоль) и POCl₃ (25 мл), при перемешивании в атмосфере азота, нагревали при 100°C в течение 15 минут. Раствор выпаривали досуха при пониженном давлении и остаточное масло выпаривали в смесь лед-вода (800 мл). Смесь делали сильно щелочной добавлением 50% водного раствора NaOH при 0°C. Смесь распределяли между CH₂Cl₂ и H₂O и органическую часть выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 70% гексана/30% этилацетата, получая промежуточный хлорид в виде белого твердого вещества (5,1 г, 19,8 ммоль). Полученное промежуточное соединение растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением Et₃N (5,5 мл, 39,6 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (1,6 г, 19,8 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 70% гексана/30% этилацетата, давая желаемый амин в виде белого твердого вещества (3,3 г, 12,4 ммоль, 11% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 268,0, время удерживания 2,85 мин.



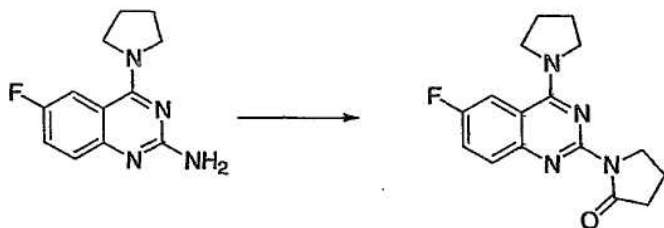
6-Фтор-N4,N4-диметилхиназолин-2,4-диамин

Смесь (2-хлор-6-фторхиназолин-4-ил)диметиламина (50 мг, 0,22 ммоль), бис(триметилсилил)амида лития (260 мкл, 0,26 ммоль, 1,0M в гексане), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,022 ммоль), 2-(дициклогексил)фосфинобифенила (19 мг, 0,053 ммоль) и ТГФ (1,0 мл) при перемешивании нагревали в закупоренной трубке с помощью микроволнового излучения при 65°C в течение 1,5 часов. Добавлялся 1,0н. водный раствор HCl (3,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь распределяли между H₂O и EtOAc. Органическую часть выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 95% CH₂Cl₂/5% MeOH, получая требуемый амин в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (40 мг, 19,4 ммоль, 88% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 206,9, время удерживания 1,18 мин.



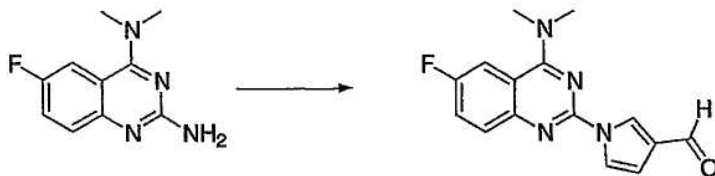
1-(4-Диметиламино-6-фторхиназолин-2-ил)пирролидин-2,5-дион

Смесь 6-фтор-N₄,N₄-диметилхиназолин-2,4-диамина (30,0 мг, 0,13 ммоль), янтарного ангидрида (12 мг, 0,12 ммоль) и п-диоксана (500 мкл) при перемешивании нагревали в закупоренной трубке с помощью микроволнового излучения при 170°C в течение 20 минут. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемый сукцинат в виде соли TFA (40 мг, 0,10 ммоль, 76% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 289,3, время удерживания 2,01 мин.



1-(6-Фтор-4-пирролидин-1-илхиназолин-2-ил)пирролидин-2-он

Смесь 6-фтор-4-пирролидин-1-илхиназолин-2-иламина (30,0 мг, 0,14 ммоль), 4-хлорбутирилхлорида (17 мкл, 0,15 ммоль), Et₃N (42 мкл, 0,30 ммоль) и п-диоксана (500 мкл) при перемешивании нагревали в закупоренной трубке с помощью микроволнового излучения при 170°C в течение 20 минут. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемый лактам в виде соли TFA (45 мг, 0,11 ммоль, 81% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 301,2, время удерживания 2,24 мин.



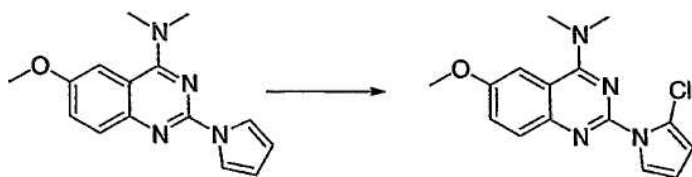
1-(4-Диметиламино-6-фторхиназолин-2-ил)-1H-пиррол-3-карбальдегид

Смесь 6-фтор-N₄,N₄-диметилхиназолин-2,4-диамина (20,0 мг, 0,10 ммоль), 2,5-диметокси-3-тетрагидрофуранкарбоксальдегида (43 мкл, 0,30 ммоль) и АсОН (500 мкл) при перемешивании нагревали при 90°C в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 70% гексана/30% этилацетата, получая требуемый альдегид в виде белого твердого вещества (15 мг, 0,05 ммоль, 50% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 285,1, время удерживания 3,23 мин.

(6-Метокси-2-пиррол-1-илхиназолин-4-ил)диметиламин

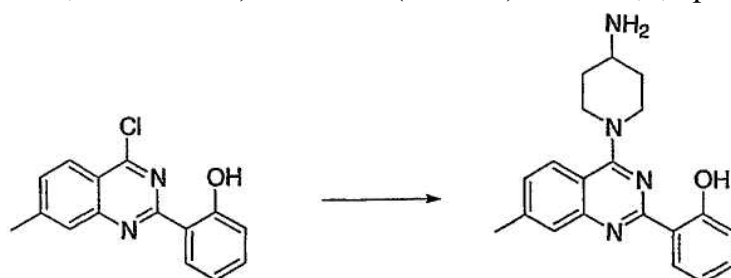
К раствору пиррола (310 мг, 4,6 ммоль) и ДМФ (диметилформамид) (5,0 мл) при перемешивании в атмосфере азота добавляли NaN (170 мг, 4,2 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут. К данному раствору добавляли (2-хлор-6-метоксихиназолин-4-ил)диметиламин (1,0 г, 4,2 ммоль). Смесь нагревали в закупоренной трубке с помощью микроволнового излучения при 220°C в течение 20 минут. Смесь выпаривали досуха и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 70%

гексана/30% этилацетата, получая требуемый альдегид в виде белого твердого вещества (15 мг, 0,05 ммоль, 50% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 269,0, время удерживания 2,39 мин.



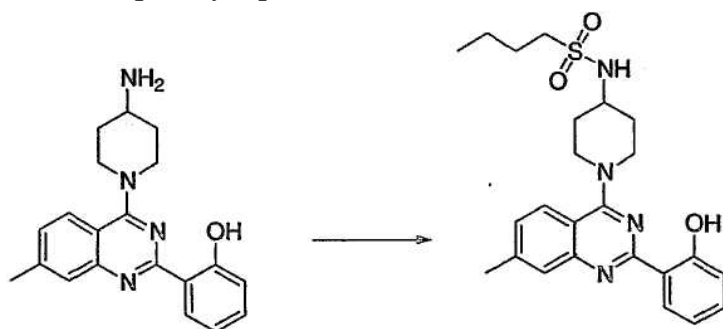
10 **[2-(2-Хлорпиррол-1-ил)-6-метоксихиназолин-4-ил]диметиламин**

При перемешивании к раствору (6-метокси-2-пиррол-1-илхинозаолин-4-ил)диметиламина (25 мг, 0,09 ммоль) и ТГФ (2,0 мл) в атмосфере азота добавляли N-хлорсукцинимид (13 мг, 0,09 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемый хлорпиррол в виде соли TFA (23 мг, 0,06 ммоль, 62% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 303,0, время удерживания 2,71 минуты.



2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-7-метилхинозаолин-2-ил]фенол

При перемешивании к раствору 2-(4-хлор-7-метилхинозаолин-2-ил)фенола (100 мг, 0,35 ммоль), Et₃N (72 мкл, 0,52 ммоль) и CH₂Cl₂ (300 мкл) в атмосфере азота добавляли 4-аминопиперидин (54 мкл, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 98% CH₂Cl₂/2% MeOH, получая требуемый амин в виде белого твердого вещества (11 мг, 0,31 ммоль, 89% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 349,3, время удерживания 2,22 мин.



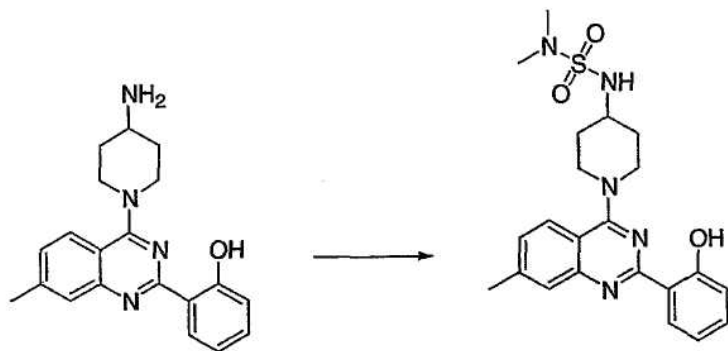
{1-[2-(2-Гидроксифенил)-7-метилхинозаолин-4-ил]пиперидин-4-ил}амид этансульфоновой кислоты

При перемешивании к раствору 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-метилхинозаолин-2-ил]фенола (30 мг, 0,09 ммоль), Et₃N (25 мкл, 0,18 ммоль) и CH₂Cl₂ (500 мкл) в атмосфере азота добавляли этансульфонилхлорид (10 мкл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 часов. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемый сульфонамид в виде соли TFA (33 мг, 0,06 ммоль, 68% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 427,3, время удерживания 2,80 мин.

5

10



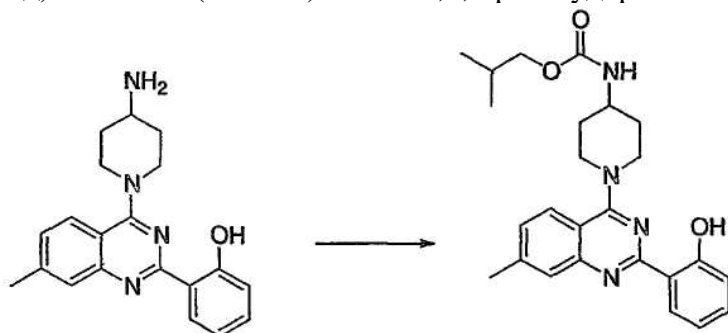
15

3-{1-[2-(2-Гидроксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]пиперидин-4-ил}-1,1-диметилсульфонилмочевина

При перемешивании к раствору 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-метилхиназолин-2-ил]фенола (35 мг, 0,11 ммоль), Et₃N (30 мкл, 0,22 ммоль) и CH₂Cl₂ (300 мкл) в атмосфере азота добавляли диметилсульфамоилхлорид (12 мкл, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемую сульфонилмочевину в виде соли TFA (44 мг, 0,08 ммоль, 71% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 442,4, время удерживания 2,84 мин.

25

30



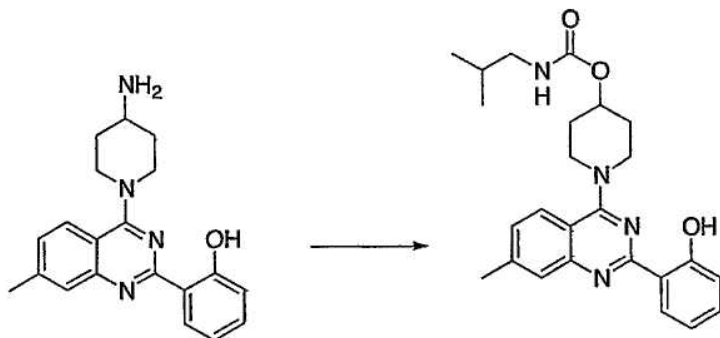
35

Изобутиловый эфир {1-[2-(2-гидроксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты

При перемешивании к раствору 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-метилхиназолин-2-ил]фенола (30 мг, 0,09 ммоль), Et₃N (25 мкл, 0,18 ммоль) и CH₂Cl₂ (300 мкл) в атмосфере азота добавляли изобутилхлорформат (12 мкл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая требуемый карбамат в виде соли TFA (27 мг, 0,05 ммоль, 58% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 435,2, время удерживания 3,21 мин.

45

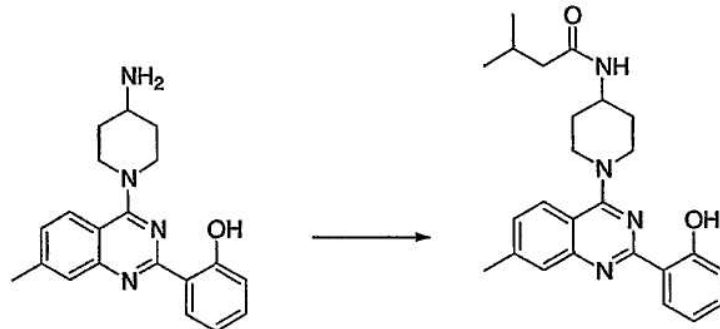
50



**1-[2-(2-Гидроксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]пиперидин-4-ильный эфир
изобутилкарбаминовой кислоты**

При перемешивании к раствору

1-[2-(2-метоксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]пиперидин-4-ола (100 мг, 0,30 ммоль) и
ТГФ (500 мкл) в атмосфере азота добавляли фосген (317 мкл, 0,60 ммоль, 20% в
толуоле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. В
течение 2 мин по каплям добавляли изобутиламин (300 мкл, 3,0 ммоль) с
последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь
выпаривали досуха и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с
использованием смеси 97% CH_2Cl_2 /3% MeOH , получая требуемое промежуточное
карбаматное соединение в виде прозрачного масла (90 мг, 0,20 ммоль). При
перемешивании к раствору промежуточного карбаматного соединения (90 мг, 0,20
ммоль) и CH_2Cl_2 (15 мл) в атмосфере азота при -78°C в течение 2 минутного периода,
по каплям добавляли VBr_3 (60 мл, 0,60 ммоль 1,0М в CH_2Cl_2). Смеси затем давали
возможность нагреться до комнатной температуры и затем ее нагревали при 50°C в
течение 15 минут. Смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (80 мл) и
органическую часть выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ,
получая требуемый карбамат в виде соли TFA (66 мг, 0,12 ммоль, 39% выход).
ЖХ/МС (10-99%) M/Z 435,3, время удерживания 3,08 мин.

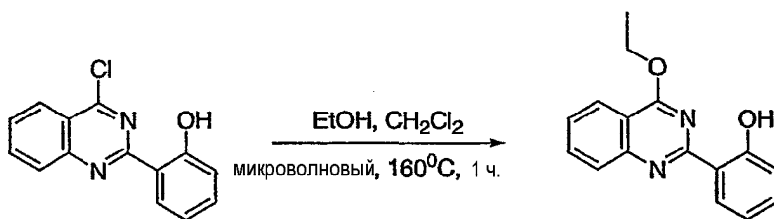


**N-{1-[2-(2-Гидроксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]пиперидин-4-ил}-
3-метилбутирамид**

При перемешивании к раствору

2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-метилхиназолин-2-ил]фенола (35 мг, 0,11 ммоль),
 Et_3N (30 мкл, 0,22 ммоль) и CH_2Cl_2 (300 мкл) в атмосфере азота добавляли
изовалерилхлорид (14 мкл, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 17 часов. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, получая
требуемый сульфонамид в виде соли TFA (37 мг, 0,07 ммоль, 59% выход). ЖХ/МС(10-
99%) M/Z 419,3, время удерживания 2,77 мин.

Синтез 2-(4-Этоксихиназолин-2-ил)фенола



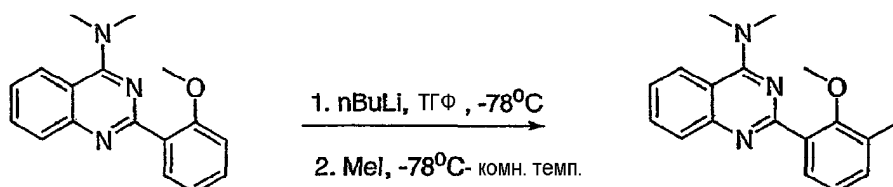
2-(4-Этоксихиназолин-2-ил)фенол

2-(4-Хлорхиназолин-2-ил)фенол (50 мг, 0,196 ммоль) помещали в микроволновую трубку, снабженную мешалкой, и растворяли в 0,5 мл безводного дихлорметана с последующим добавлением 2 мл безводного этанола. Трубку закупоривали пробкой и нагревали при температуре от 160°C до 200°C в течение 1 часа в микроволновой печи СЕМ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, органический слой ресуспендировали в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ по Гилсону. Требуемое

соединение концентрировали до белого твердого вещества в виде соли TFA.

ЖХ/МС (10-99%) M/Z 267,2, время удерживания 2,57 мин.

Синтез 2-(4-диметиламинохиназолин-2-ил)-6-метилфенола



[2-(2-Метокси-3-метилфенил)хиназолин-4-ил]диметиламин

При перемешивании к раствору

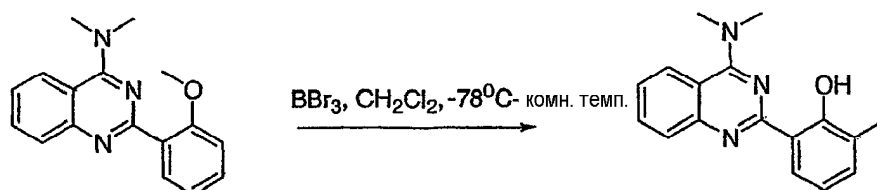
[2-(2-метоксифенил)хиназолин-4-ил]диметиламина (200 мг, 0,72 ммоль) в безводном ТГФ в атмосфере аргона при -78°C по каплям добавляли 1,6М раствор n-BuLi в гексанах (0,671 мл, 1,074 ммоль). Через 10 минут добавляли MeI (0,076 мл, 1,22

ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры.

Через 10 минут при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и распределяли между водой и этилацетатом.

Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Очищали флэш-хроматографией смесью 10% этилацетата/90% гексана, получая продукт в виде белого твердого вещества.

Выделяли 146 мг, 50% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 294,0, время удерживания 3,23 мин.



2-(4-Диметиламинохиназолин-2-ил)-6-метилфенола

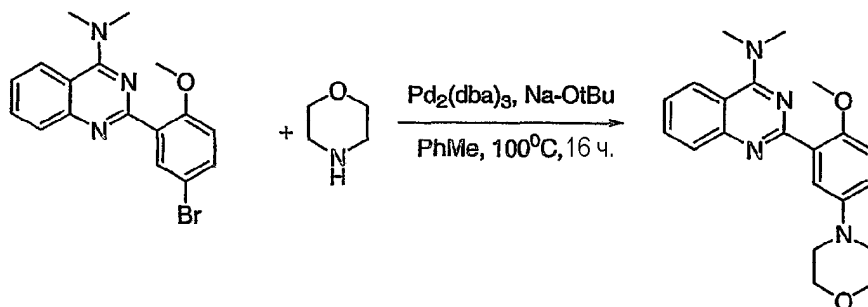
При перемешивании к раствору

[2-(2-метоксифенил)хиназолин-4-ил]диметиламина (54 мг, 0,184 ммоль) в CH₂Cl₂, при -78°C в атмосфере азота, добавляли BBr₃ (0,92 мл, 0,92 ммоль). Реакционную

смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем нагревали при 45°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем гасили водным раствором NaHCO₃ до pH 8. Органический слой

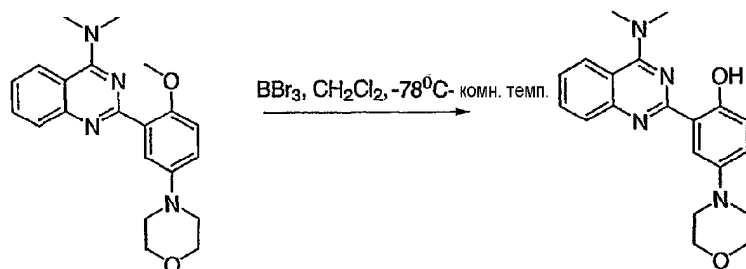
отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого твердого вещества. Очищали с помощью ВЭЖХ по Гилсону и требуемый продукт выделяли в виде соли TFA. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 280,2, время удерживания 2,55 мин.

Синтез 2-(4-диметиламинохиназолин-2-ил)-4-морфолин-4-илфенола



[2-(2-Метокси-5-морфолин-4-илфенил)хиназолин-4-ил]диметиламин

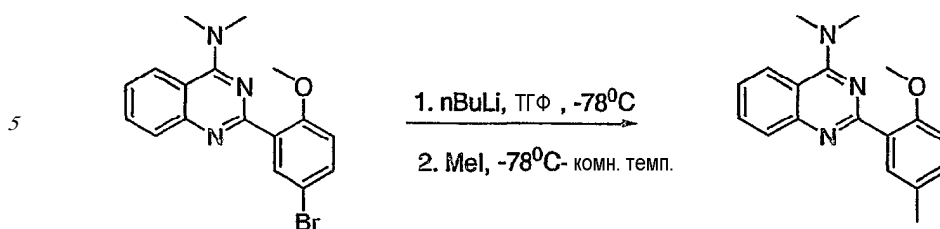
В трубку, снабженную мешалкой, загружали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51,1 мг, 0,0558 ммоль), бифенил-2-илди-трет-бутилфосфан (67 мг, 0,223 ммоль), NaOtBu (80 мг, 0,837 ммоль) в 2 мл безводного толуола, так же добавляли 4-бром-2-(4-диметиламинохиназолин-2-ил)фенол (200 мг, 0,558 ммоль) и морфолин (0,073 мл, 0,837 ммоль). Реакционную трубку закупоривали винтовой пробкой и нагревали при 100°C на масляной бане в течение 16 часов. Смесь очищали флэш-хроматографией смесью 30%-60% этилацетат/гексаны, подавая продукт в виде белого твердого вещества. Выделяли 100 мг, 49% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 365,0, время удерживания 2,07 мин.



2-(4-Диметиламинохиназолин-2-ил)-4-морфолин-4-илфенол

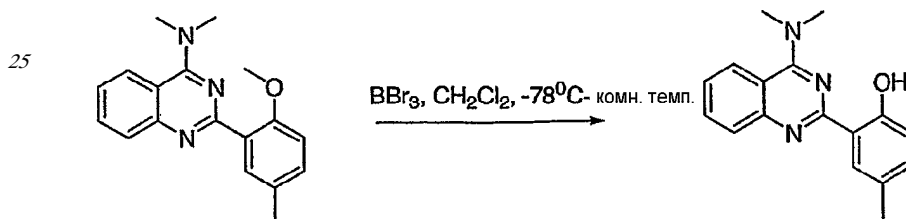
При перемешивании к раствору [2-(2-метокси-5-морфолин-4-илфенил)хиназолин-4-ил]диметиламина (109 мг, 0,299 ммоль) в CH_2Cl_2 , при -78°C в атмосфере азота, добавляли BBr_3 (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем нагревали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO_3 до pH 8. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого твердого вещества. Очищали с помощью ВЭЖХ по Гилсону и требуемый продукт выделялся в виде соли TFA. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 351,4, время удерживания 1,89 мин.

Синтез 2-(4-диметиламинохиназолин-2-ил)-4-метилфенола



10 **[2-(2-Метокси-5-метилфенил)хиназолин-4-ил]диметиламин**

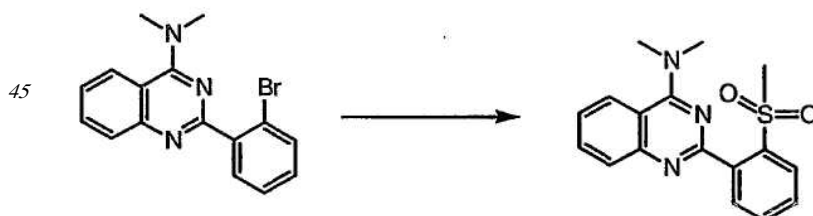
При перемешивании к раствору [2-(5-бром-2-метоксифенил)хиназолин-4-ил]диметиламина (200 мг, 0,558 ммоль) в безводном ТГФ, в атмосфере аргона при -78°C , по каплям добавляли 1,6М раствор н-BuLi в гексане (0,76 мл, 1,23 ммоль). Через 10 минут добавляли MeI (0,054 мл, 1,23 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 10 минут при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Очищали флэш-хроматографией смесью 30% этилацетата/70% гексана, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выделялось 146 мг, 89% выход. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 294,4, время удерживания 2,64 мин.



30 **2-(4-Диметиламинохиназолин-2-ил)-4-метилфенол**

При перемешивании к раствору [2-(2-метокси-5-метилфенил)хиназолин-4-ил]диметиламина (146 мг, 0,498 ммоль) в CH_2Cl_2 при -78°C в атмосфере азота добавляли BBr_3 (2,49 мл, 2,49 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO_3 до pH 8. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого твердого вещества. Очищали с помощью ВЭЖХ по Гилсону и требуемый продукт выделяли в виде соли TFA. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 280,2, время удерживания 2,65 мин.

Синтез 2-(2'-метилсульфонилфенил)-4-диметиламинохиназолина



50 **2-(2'-Метилсульфонилфенил)-4-диметиламинохиназолин**

В 2-мл реакционный сосуд Personal Chemistry Microwave, снабженный мешалкой, загружали 2-(2'-бромфенил)-4-диметиламинохиназолин (0,020 г, 61 ммоль), йодид меди(I) (0,017 г, 91 ммоль), метансульфинат натрия (0,010 г, 97 ммоль) и 0,5 мл ДМФ.

Данная смесь подвергалась микроволновому облучению при 180°C в течение 10 минут. После охлаждения добавляли воду и эфир и осуществляли экстракцию. Эфирный слой затем фильтровали через целит и затем снова один раз экстрагировали с использованием приблизительно 20% NH_4OH для удаления дополнительной меди. После концентрирования продукт снова растворяли в 50/50 растворе ДМСО/МеОН. Очистку проводили с помощью ЖХ/МС, получая соль ТФА. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 328,3, время удерживания 3,03 мин.

Синтез 2-(2'-анилино)-4-диметиламинохиназолина



2-(2'-Анилино)-4-диметиламинохиназолин

Порошок цинка (1,18 г, 18,0 ммоль) добавлялся к раствору 2-(2'-нитрофенил)-4-диметиламинохиназолина (0,530 г, 1,80 ммоль) в уксусной кислоте (10,9 мл, 190 ммоль) при 0°C. Реакционная смесь затвердевала, но перемешивание возобновляли после удаления ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем добавляли деионизированную воду (приблизительно 10 мл), и образовывался раствор с последующим образованием осадка. Данный раствор слегка подщелачивали водным NaHCO_3 . Продукт трижды экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Приблизительно 20 мг продукта повторно растворяли в 50/50 растворе ДМСО/МеОН и очищали с помощью ЖХ/МС, получая соль бис-трифторуксусной кислоты. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 265,0, время удерживания 2,81 мин.

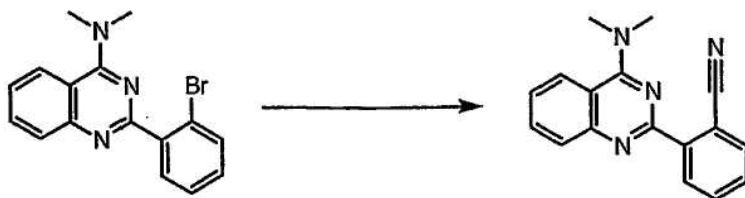
Синтез 2-(2'-этилсульфанилфенил)-4-диметиламинохиназолина



2-(2'-Этилсульфанилфенил)-4-диметиламинохиназолин

Карбонат калия (0,052 г, 0,374 ммоль) и этантиол (0,055 мл, 0,748 ммоль) добавляли к раствору 2-(2'-фторфенил)-4-диметиламинохиназолина (0,020 г, 0,0748 ммоль) в N,N -диметилформамиде (1 мл) в микроволновом реакционном сосуде с мешалкой. Данную смесь облучали в микроволновом реакторе при 135°C в течение 1,5 часов. Полученную смесь фильтровали и затем очищали с помощью ЖХ/МС, получая соль трифторуксусной кислоты. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 310,2, время удерживания 3,27 мин.

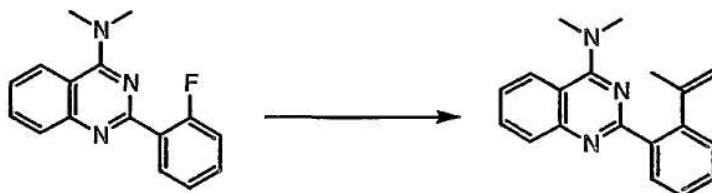
Синтез 2-(2'-цианофенил)-4-диметиламинохиназолина



2-(2'-Цианофенил)-4-диметиламинохиназолин

В круглодонную колбу загружали 2-(2'-бромфенил)-4-диметиламинохиназолин (0,010 г, 0,0305 ммоль), цианид калия (0,0040 г, 0,0609 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,0018 г, 0,00152 ммоль), йодид меди(I) (0,00058 г, 0,00305 ммоль) и ацетонитрил (0,50 мл) и ее нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат и смесь фильтровали через целит. Затем проводили экстракцию с использованием гидроксида аммония (приблизительно 20%) для удаления дополнительной меди. После концентрирования продукт снова растворяли в 50/50 растворе ДМСО/МеОН и очищали с помощью ЖХ/МС, получая соль TFA. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 275,2, время удерживания 2,85 мин.

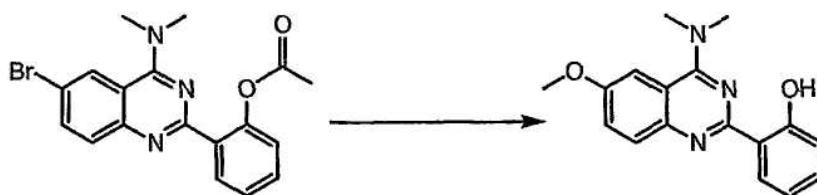
Синтез 2-(2'-изопропенилфенил)-4-диметиламинохиназолина



2-(2'-Изопропенилфенил)-4-диметиламинохиназолин

0,5М раствор изопропенилмагниийбромида (0,898 мл, 0,449 ммоль) добавляли к раствору 2-(2'-фторфенил)-4-диметиламинохиназолина (0,040 г, 0,150 ммоль) в диметилловом эфире этиленгликоля (1 мл) в микроволновом сосуде, снабженном мешалкой. Образец облучали в микроволновом реакторе в течение 5 минут при 170°C. Затем добавляли деионизированную воду (приблизительно 2 мл). Экстракцию осуществляли эфиром. После концентрирования, продукт повторно растворяли в 50/50 растворе ДМСО/МеОН и очищали с помощью ЖХ/МС, давая соль TFA. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 289,8, время удерживания 3,23 мин.

Синтез 2-(2'-гидроксифенил)-4-диметиламино-6-метоксихиназолина



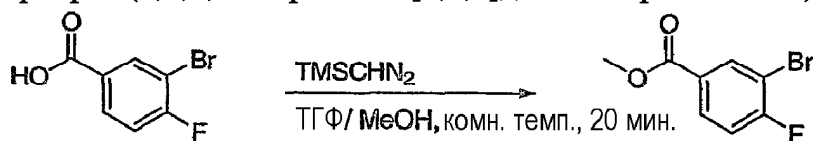
2-(2'-Гидроксифенил)-4-диметиламино-6-метоксихиназолин

В реакционный сосуд для микроволнового реактора, снабженный мешалкой, загружали 2-(2'-ацетоксифенил)-4-диметиламино-6-бромхиназолин (0,100 г, 0,259 ммоль), йодид меди(I) (0,0245 г, 0,129 ммоль), N,N-диметилформамид (0,90 мл) и 0,5М раствор метоксида натрия (1,04 мл, 0,518 ммоль) в метаноле. Образец облучали в микроволновом реакторе в течение 20 минут при 150°C. После охлаждения образец разбавляли эфиром и затем фильтровали через целит. Далее проводили экстрагирование с использованием гидроксида аммония (приблизительно 20%) для

удаления дополнительной меди. После концентрирования продукт снова растворяли в 50/50 растворе ДМСО/МеОН и очищали с помощью ЖХ/МС (20-99%), получая соль ТФА. Приблизительный выход 60% (посредством ЖХ/МС). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 296,4, время удерживания 2,31 мин.

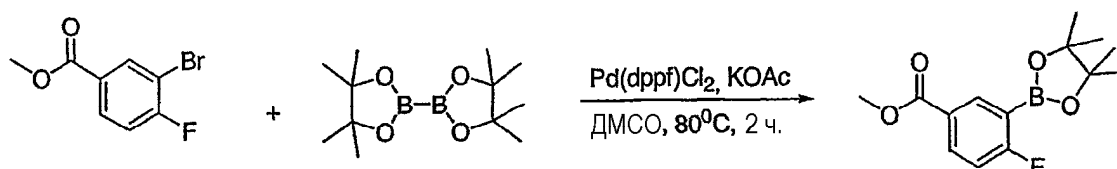
Синтез метилового эфира

4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты



Метилвый эфир 3-бром-4-фторбензойной кислоты

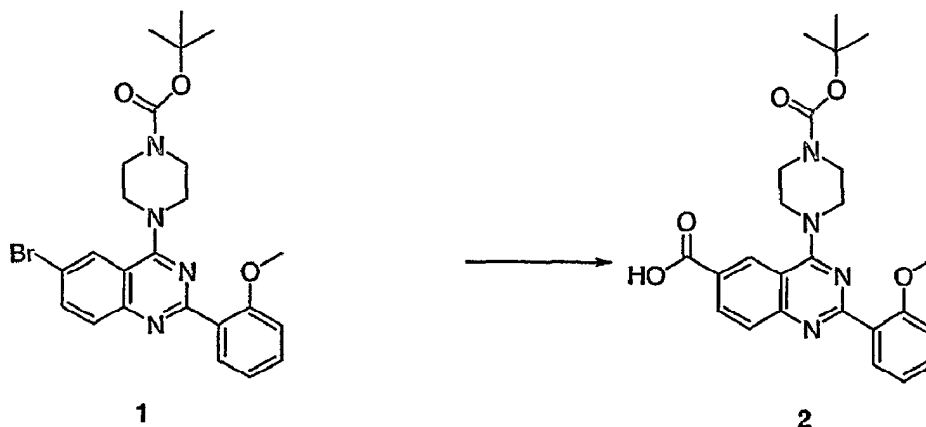
3-Бром-4-фторбензойную кислоту (2,5 г, 11,42 ммоль) помещали в 100-мл круглодонную колбу, снабженную мешалкой, которую закупоривали мембраной и в атмосфере азота растворяли в 9 мл безводного ТГФ и 3 мл безводного МеОН. К раствору кислоты при перемешивании по каплям добавляли 2,0М раствор TMSдиазометана в эфире (6,28 мл, 12,56 ммоль). Превращение кислоты в сложный эфир завершалось через 20 минут согласно анализу ЖХ/МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт использовали без дальнейшей очистки. Выделяли прозрачное масло (2,66 г, 100% выход) ЖХ/МС (10-99%) M/Z 234, время удерживания 3,09 мин.



Метилвый эфир

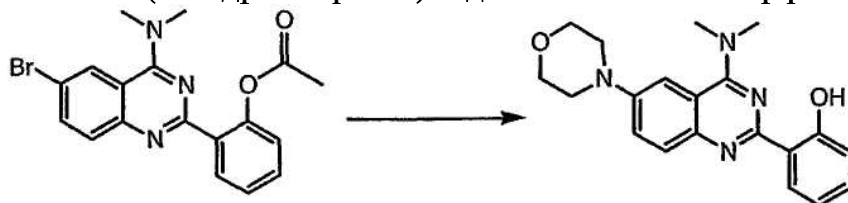
4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты

В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, добавляли метилвый эфир 3-бром-4-фторбензойной кислоты (1,66 г, 7,12 ммоль), бис(пинаколято)дибор (2,2 г, 8,5 ммоль), ацетат калия (2,1 г, 21,3 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,35 г, 0,43 ммоль) с дихлорметаном (1:1). Реакционную колбу закупоривали пробкой, откачивали воздух и обеспечивали атмосферу азота, с последующим добавлением 20 мл безводного ДМСО. Реакционная смесь нагревалась при 80°C в масляной бане в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали еще два раза. Все органические вещества объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до черного масла. Продукт очищали флэш-хроматографией с использованием градиента этилацетат/гексаны 0-60%, получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (1,48 г, 74% выход). ЖХ/МС (10-99%) M/Z 281,4, время удерживания 2,73 мин.



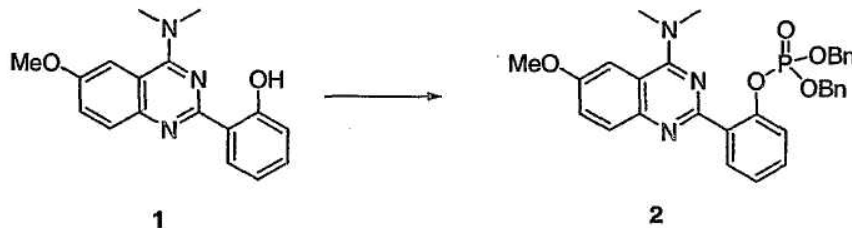
Хиназолин **1** (1,5 г, 3,0 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл). После охлаждения до -78°C по каплям добавляли трет-бутиллитий (1,7М в гептане, 1,76 мл). После перемешивания в течение 10 минут при -78°C к раствору добавляли CO_2 (дробленый) и раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой сушили, концентрировали, очищали флэш-хроматографией (1%-10% MeOH/DCM), получая соединение **2** (600 мг, 43% выход).

Синтез 2-(2'-гидроксифенил)-4-диметиламино-6-морфолинохиназолина



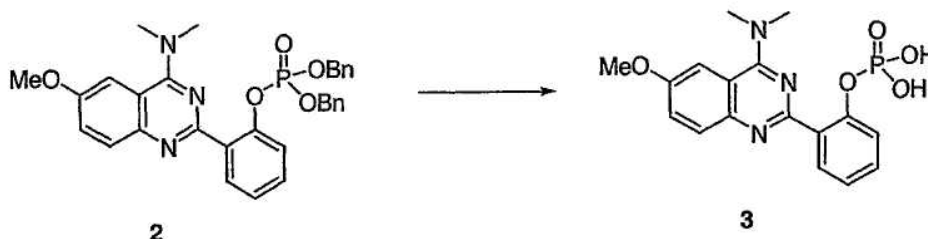
2-(2'-Гидроксифенил)-4-диметиламино-6-морфолинохиназолин

В сухую реакционную трубку с завинчивающейся пробкой в атмосфере азота загружали трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,012 г, 13,0 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,024 г, 38,8 ммоль), карбонат цезия (0,097 г, 298 ммоль), толуол (0,25 мл), 2-(2'-ацетоксифенил)-4-диметиламино-6-бромхиназолин (0,050 г, 129 ммоль) и морфолин (23 мкл, 259 ммоль) в указанном порядке. Данную смесь затем нагревали до 80°C в течение 24 часов. После охлаждения смесь разбавляли эфиром, фильтровали через целит и силикагель и концентрировали. Продукт повторно растворяли в 50/50 растворе DMCO/MeOH и очищали с помощью ЖХ/МС, получая соль бис-ТФА. ЖХ/МС (10-99%) M/Z 351,0, время удерживания 2,75 мин.

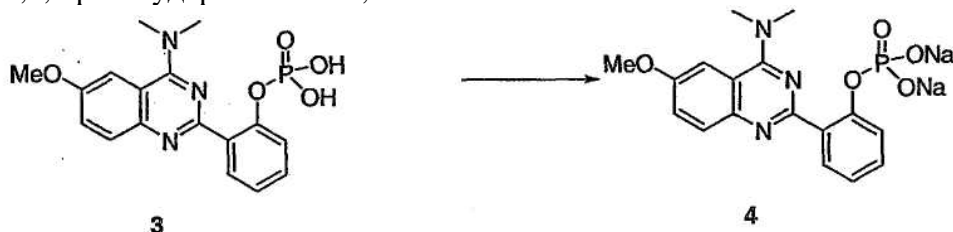


Хиназолин **1** (0,2 г, 0,62 ммоль) растворяли в CH_3CN (5 мл). После охлаждения до -10°C (лед/ NaCl) добавляли CCl_4 , DIEA и DMAP. После перемешивания в течение 10 минут к смеси медленно, в течение 10 минут, добавляли раствор дибензилфосфита в CH_3CN (2 мл). Перемешивание проводили при -10°C в течение 2 часов, затем при

комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь гасили добавлением 0,5М K_2HPO_4 , разбавляли водой (15 мл), экстрагировали дихлорметаном (30 мл), сушили, концентрировали, очищали флэш-хроматографией (100% DCM), получая соединение 2 (168 мг, 47% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (10-99%) М/З 586,0, время удерживания 2,54 мин.

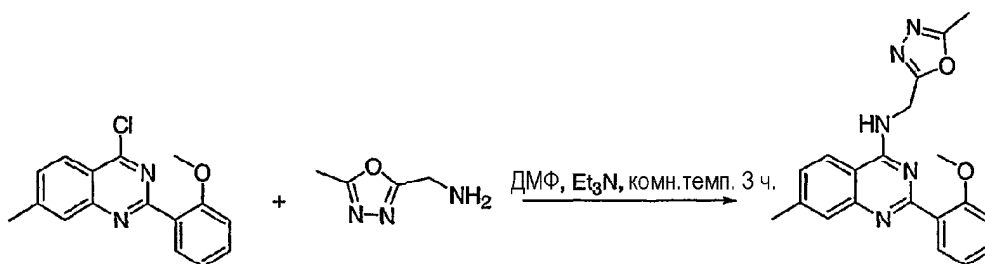


К раствору хиназолина 2 (0,168 г, 0,29 ммоль) в DCM (дихлорметан) (1,5 мл) добавляли TMSBr (0,079 мл, 0,61 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, а затем в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и перемешивали 15 минут. Водный слой промывали этилацетатом (5 мл) и сушили в лиофилизаторе в течение ночи, получая требуемый продукт 3 в виде белой пены (0,14 г, 100% выход). ЖХ/МС (10-99%) М/З 406,0, время удерживания 3,32 мин.



К раствору хиназолина 3 (0,14 г, 0,36 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOMe (1,44 мл, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с использованием ротационного испарителя (25°C), затем остаток растворяли в воде (75 мл) и промывали этилацетатом (3×50 мл). Водную фазу сушили лиофилизатором, получая конечный продукт 4 (0,14 г, 98% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС (10-99%) М/З 406,0, время удерживания 3,32 мин.

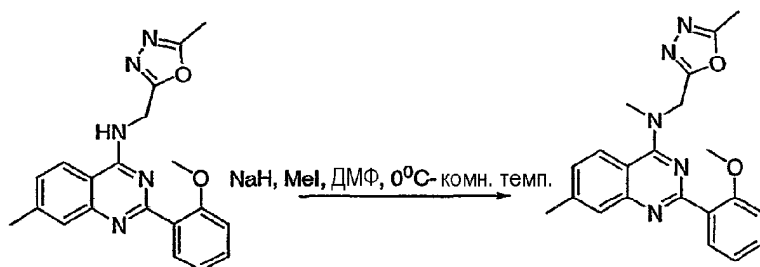
2-{7-Метил-4-[метил-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амино]хиназолин-2-ил}фенол



[2-(2-Метоксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амин

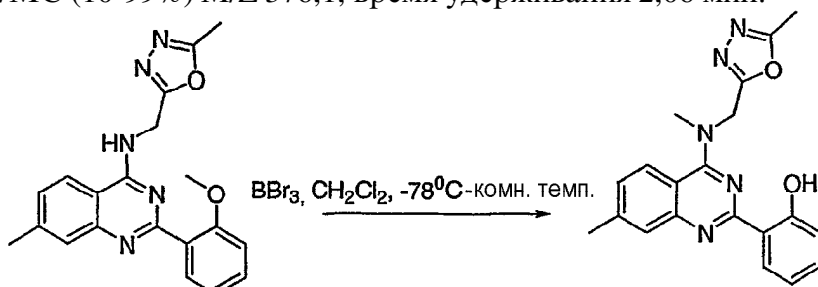
4-Хлор-2-(2-метоксифенил)-7-метилхиназолин (400 мг, 1,48 ммоль) растворяли в 10 мл безводного ДМФ с последующим добавлением С-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)метиламиноксалата (234 мг, 1,48 ммоль), затем триэтиламина (413 мкл, 2,96 ммоль). Через 6 часов реакция завершалась, смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, сушили

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением масла. Очищали флэш-хроматографией 60% этилацетата/40% гексана, получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества. Выделяли 290 мг, 56% выход. ЖХ/МС (10-99%) М/З 348,4, время удерживания 2,17 мин.



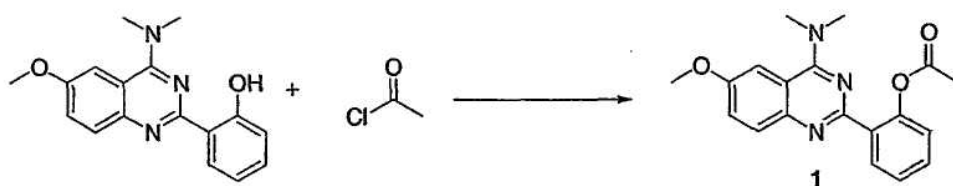
[2-(2-Метоксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]метил-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амин

При перемешивании в атмосфере азота при 0°C к суспензии свежепромытого гидрида натрия (42 мг, 1,04 ммоль) в безводном ДМФ добавляли [2-(2-метоксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амин (180 мг, 0,518 ммоль, в 5 мл ДМФ). Через 30 минут при 0°C добавляли MeI (74 мкл, 1,19 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические вещества объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Очищали флэш-хроматографией 50/50 этилацетат/гексан, получая требуемый продукт в виде прозрачного масла. Выделяли 128 мг, 66% выход. ЖХ/МС (10-99%) М/З 376,1, время удерживания 2,06 мин.



2-{7-Метил-4-[метил-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амино]хиназолин-2-ил}фенол

При перемешивании в атмосфере азота при -78°C к раствору [2-(2-метоксифенил)-7-метилхиназолин-4-ил]метил-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амин (128 мг, 0,341 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ по каплям добавляли VBr₃ (1,71 мл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и через 3 часа смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до светло-желтого масла. Очищали с помощью ВЭЖХ по Гилсону и соединение выделяли в виде соли TFA. ЖХ/МС (10-99%) М/З 362,3, время удерживания 2,12 мин.



К раствору хиназолина (187 мг, 0,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли пиридин (0,11 мл, 1,36 ммоль) при комнатной температуре. После охлаждения до 0°C добавляли раствор ацетилхлорида (50 мкл, 0,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл),

5 перемешивание продолжали 45 минут при комнатной температуре и растворитель удаляли в вакууме. Хроматография на силикагеле (гексан/этилацетат/ NEt_3 , 2:1:0,05) давала соединение **1** в виде белого твердого вещества (90 мг, 42%). Соединение **1**: ЖХ/МС (10-99%) $\text{M/Z}=338 [\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 3,28 мин.

10 Другие соединения общей формулы **I** получали с помощью методов, в основном аналогичных описанным выше. Данные исследования этих соединений приведены в таблице 3 ниже, и номера соединений соответствуют соединениям, отображенным в таблице 2.

15

20

25

30

35

40

45

50

Таблица 3 Данные исследований образцов для соединений формулы I	
Соед.№	LC_MASS_PLUS
15	308,40
16	306,00
164	320,00
194	389,20
195	404,20
198	302,00, 302,20, 302,00
202	328,20, 328,20, 328,00
241	268,30
250	346,00
252	310,00
253	344,00
254	319,00
255	333,00
256	348,00
257	319,00
258	289,80
259	249,80, 250,40
260	386,20
261	357,00
262	275,20
263	358,00
264	325,00
265	296,60, 296,40, 296,40
266	345,20
267	310,20, 310,00
268	351,00
269	310,00
270	340,10
271	298,10
272	314,00
273	328,20
274	284,00
275	300,10
276	328,10
277	286,90
278	306,00
279	280,20
280	380,00
281	334,00, 334,00

	282	336,00
	283	351,00
	284	336,00, 336,00
	285	322,00, 322,00, 322,00, 322,00
5	286	307,00
	287	378,00
	288	405,00
	289	349,00
	290	292,00
10	291	322,00
	292	342,00
	293	294,00
	294	358,20
	295	374,00
	296	382,40
15	297	256,80
	298	239,00
	299	339,80
	300	279,00
	301	386,00
20	302	307,20
	303	318,00
	304	296,20
	305	278,00
	306	291,80
25	307	239,00
	308	289,00
	309	270,00
	310	402,20
	311	342,00
30	312	342,00
	313	320,20
	314	309,00
	315	399,00
	316	318,00
	317	332,00
35	318	332,00
	319	315,00
	320	329,00
	321	343,00
40	322	357,00
	323	342,00
	324	342,00
	325	368,00, 368,10
	326	352,00
	327	369,80
	328	456,20
45	329	381,80
	330	384,00
	331	395,80
	332	322,00, 322,20
50	333	284,00
	334	334,00
	335	280,00
	336	296,00
	337	306,00
	338	286,80

5	339	286,80
	340	329,40
	341	356,20
	342	329,40
	343	463,20
10	344	491,60
	345	353,20
	346	315,80
	347	359,00
	348	402,20
15	349	341,80
	350	359,80
	351	384,80
	352	371,80
	353	369,60
20	354	343,00
	355	441,00
	356	353,80
	357	314,00
	358	320,00
25	359	323,00
	360	289,00
	361	322,20
	362	400,00
	363	386,00
30	364	390,00
	365	306,00
	366	385,80
	367	370,00
	368	374,00
35	369	320,00
	370	320,00
	371	322,00
	372	320,00
	373	308,00, 308,00
40	374	340,00
	375	356,00
	376	280,20, 280,00
	377	300,40, 300,00
	378	282,00
45	379	326,20
	380	351,20
	381	338,20
	382	336,20
	383	309,20
50	384	407,40
	385	334,20
	386	323,40
	387	380,20
	388	294,00
50	389	350,00
	390	345,00
	391	326,00
	392	352,80
	393	323,00
	394	286,00
	395	344,00

5	396	340,00
	397	326,00
	398	314,00
	399	312,00
	400	343,20
10	401	354,00
	402	340,00
	403	282,00
	404	285,00
	405	283,20
15	406	292,00
	407	464,00
	408	298,00
	409	273,00
	410	326,20
20	411	326,20
	412	356,00
	413	359,20
	414	355,00
	415	338,00
25	416	370,00
	417	328,00
	418	298,20
	419	279,80
	420	281,80
30	421	340,90
	422	269,30, 269,20
	423	303,00
	424	372,80
	425	272,80
35	426	307,00
	427	322,20
	428	324,20
	429	284,00, 285,00
	430	286,00
40	431	429,00
	432	439,00
	433	443,00
	434	456,00
	435	486,00
45	436	326,20
	437	328,00
	438	253,00
	439	257,00
	440	299,20
50	441	273,00
	442	414,40
	443	286,00
	444	302,20
	445	330,00
	446	328,20
	447	355,40
	448	412,00
	449	286,00
	450	338,20, 338,00
	451	352,20
	452	267,00

5	453	326,20
	454	284,20
	455	309,20
	456	399,20
	457	312,00
10	458	340,20
	459	302,00
	460	316,00
	461	344,00
	462	328,00
15	463	378,00
	464	316,00
	465	327,80
	466	371,80, 371,60
	467	355,60
20	468	356,80
	469	359,00
	470	435,20
	471	368,00
	472	344,00
25	473	282,20
	474	281,20
	475	355,00
	476	302,20
	477	316,20
30	478	344,20
	479	328,20
	480	378,00
	481	316,20
	482	282,00
35	483	286,00
	484	328,00
	485	324,20
	486	353,80
	487	377,80
40	488	365,00
	489	339,80
	490	267,00
	491	281,00
	492	310,20
45	493	352,20
	494	342,00
	495	328,00
	496	402,20, 402,40
	497	439,20
50	498	421,00
	499	367,00
	500	397,20
	501	365,00
	502	270,00
	508	290,90
	516	403,40
	517	403,40
	518	403,60
	519	403,40
	520	408,40
	521	409,20

5	522	432,40
	523	432,20
	524	431,40
	525	432,40
	526	432,40
10	527	437,40
	528	437,40
	529	446,40
	530	452,40
	531	463,00
15	532	370,00
	533	382,20
	534	384,20
	535	398,20
	536	437,40
20	537	439,40
	538	439,40
	539	439,20
	540	377,40
	541	384,00
25	542	386,00
	543	391,20
	544	391,20
	545	397,40
	546	397,40
30	547	397,40
	548	411,40
	549	368,20
	550	420,20
	551	441,40
35	552	446,00
	553	449,40
	554	394,00
	555	450,20
	556	330,00
40	557	332,20
	558	334,00
	559	346,00
	560	348,00
	561	372,00
45	562	383,20
	563	383,20
	564	383,20
	565	383,20
	566	387,80
50	567	388,80
	568	403,40
	569	412,00
	570	412,00
	571	412,00
	572	349,20
	573	361,00
	574	375,20
	575	389,20
	576	411,20
	577	411,20
	586	281,00

5	587	342,40
	588	356,00
	589	358,20
	590	365,20, 365,20
	591	369,20, 369,20
10	592	370,00
	593	372,40
	594	383,20, 383,20, 383,20, 383,20
	595	384,00
	596	391,20
15	597	397,40
	598	337,80
	599	350,00
	600	352,00
	601	376,00
20	602	387,20
	603	391,80
	604	393,00
	605	416,00
	606	416,20
25	607	416,00
	608	353,00
	609	415,20
	610	415,20
	611	416,20
30	612	421,00
	613	430,20
	614	431,20
	615	436,20
	616	447,00
35	617	459,20
	618	493,00
	619	353,80
	620	353,80
	621	365,80
40	622	367,80
	623	367,80
	624	367,80
	625	383,00
	626	409,40
45	627	421,00
	628	423,20
	629	423,20
	630	423,20
	631	429,20, 429,00
50	632	430,00
	633	435,20
	634	437,00
	635	437,40
	636	479,20
	637	361,00
	638	362,20
	639	364,80
	640	366,00
	641	366,00
	642	367,20
	643	367,80

5	644	368,00
	645	370,00
	646	375,20
	647	375,20
	648	375,20
10	649	375,20
	650	375,20
	651	381,00
	652	381,00
	653	381,20
15	654	381,20
	655	381,20
	656	388,20
	657	395,00
	658	395,20
20	659	418,00
	660	352,00
	661	365,80
	662	365,80
	663	385,80
25	664	404,20
	665	404,00
	666	406,00
	667	425,20
	668	430,20
30	669	430,20
	670	446,00
	671	429,40
	672	433,20
	673	457,20
35	674	430,00
	675	418,20
	676	436,20
	677	378,00
	678	269,80
40	679	411,20
	680	427,20
	681	399,80
	682	420,20
	683	420,00
45	684	434,20
	685	454,20
	686	399,80
	687	414,20
	688	420,00
50	689	432,00
	690	367,80, 367,80
	691	323,00
	692	324,00
	693	326,00
50	694	326,00
	695	326,00
	696	338,00
	697	340,00
	698	342,00
	699	342,00
	700	349,00

5	701	353,20
	702	353,00
	703	353,00
	704	353,20
	705	353,20
10	706	354,00
	707	354,00
	708	356,00
	709	355,80
	710	355,80
15	711	367,00
	712	367,20
	713	367,20
	714	367,20
	715	368,00
20	716	367,80
	717	371,80, 373,10
	718	375,00
	719	381,00
	720	382,00
25	721	382,20
	722	383,20
	723	385,00
	724	389,20
	725	390,00
30	726	393,20
	727	393,20
	728	397,20
	729	400,20
	730	403,40
35	731	404,20
	732	407,40
	733	411,20
	734	413,20
	735	415,40
40	736	416,20
	737	419,00
	738	419,20
	739	421,00
	740	423,20
45	741	428,20
	742	429,40
	743	430,20
	744	431,40
	745	431,20
50	746	441,40
	747	446,00
	748	450,20
	749	432,00
	750	470,20
	751	352,00
	752	352,00
	753	352,00
	754	374,00
	755	373,80
	756	374,00
	757	378,00

	758	378,00
	759	378,00
	760	416,20
	761	429,20
5	762	432,00
	763	441,40
	764	470,20
	765	477,00
	766	326,00
10	767	366,00
	768	365,80
	769	388,20
	770	326,00
	771	352,20
	772	364,20
15	773	380,80
	774	397,20
	775	407,40
	776	413,20
	777	415,20
20	778	421,00
	779	429,20
	780	350,00
	781	283,80
	782	294,00
	783	296,00
25	784	298,00
	785	312,00
	786	314,00
	787	314,00
	788	324,00
30	789	328,00
	790	340,00
	791	343,80
	792	310,00
	793	347,00
	794	347,00
35	795	351,00
	796	373,80
	797	326,00
	798	326,00
	799	326,20
40	800	338,00
	801	372,00
	802	372,00
	803	381,80
	804	377,20
45	805	377,20
	806	377,20
	807	384,00
	808	391,00
	809	391,20
50	810	414,40
	811	348,00
	812	362,00
	813	362,00
	814	381,80

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

815	399,80
816	399,80
817	402,00
818	425,80
819	426,00
820	442,00
821	474,20
822	425,20
823	425,20
824	429,20
825	453,00
826	426,00
827	373,80
828	407,40
829	413,00
830	423,20
831	395,80
832	416,00
833	416,00
834	430,00
835	395,80
836	410,00
837	409,80
838	416,00
839	364,00, 364,00
840	439,20
841	319,00
842	319,80
843	321,80
844	321,80
845	322,00
846	334,00
847	336,20
848	337,80
849	337,80
850	344,80
851	349,20, 349,00
852	349,20
853	349,20
854	350,00
855	350,00
856	352,20
857	353,00
858	352,00
859	352,00
860	363,00
861	363,00
862	363,00
863	363,20
864	363,80, 364,00
865	364,00
866	363,80
867	370,80
868	373,20
869	377,00
870	378,00
871	379,20

5	872	385,20
	873	385,80
	874	385,80
	875	389,20
	876	389,20
10	877	392,80, 393,20, 393,30
	878	396,20
	879	398,20, 398,20
	880	399,00
	881	284,30
15	882	412,20
	883	417,40
	884	417,20
	885	432,20
	886	417,40
20	887	419,20
	888	357,00
	889	364,40
	890	371,00
	891	348,00, 348,20
25	892	360,20
	893	386,20
	894	393,20
	895	409,00
	896	417,40
30	897	425,00
	898	346,00
	899	412,40
	900	426,20
	901	427,40
35	902	443,20
	903	455,20
	904	489,20
	905	350,20
	906	350,20
40	907	362,00
	908	364,00
	909	364,00
	910	364,00
	911	378,60
45	912	405,60
	913	419,40
	914	419,20
	915	425,00
	916	431,40
50	917	433,40
	918	433,40
	919	475,20
	920	358,20
	921	361,00
50	922	362,00
	923	362,00
	924	363,20
	925	364,00
	926	366,00
	927	371,20
	928	371,40

	929	371,20
	930	377,20
	931	377,20
	932	368,00, 368,00
5	933	400,20
	934	400,00
	935	403,40
	936	407,60
	937	409,20
10	938	411,20
	939	412,00
	940	415,20
	941	417,00
	942	419,20
	943	424,40
15	944	425,20
	945	426,00
	946	427,00
	947	427,60
	948	437,20
20	949	442,20
	950	446,00
	951	348,00
	952	348,00
	953	348,00
25	954	370,00
	955	370,00
	956	370,00
	957	374,00
	958	374,20
	959	374,00
30	960	412,40
	961	425,00, 425,00
	962	430,00
	963	437,60
	964	440,00
35	965	466,40
	966	473,00
	967	364,20, 364,00
	968	290,20
	969	292,00
40	970	306,20
	971	308,60
	972	310,00
	973	324,20
	974	336,00
	975	340,00
45	976	306,60
	977	343,00
	978	347,00
	979	370,00
	980	322,20
50	981	322,40, 322,00
	982	356,00
	983	368,40
	984	368,00
	985	378,20

	986	405,60
	987	409,40
	988	416,20
	989	420,00
5	990	423,40
	991	427,40
	992	429,20
	993	431,40
	994	435,40
10	995	439,20
	996	445,20
	997	447,00
	998	466,40
	999	432,40
15	1000	369,00
	1001	381,00
	1002	409,20
	1003	431,60
	1004	432,40
	1005	509,40
20	1006	384,00
	1007	384,00
	1008	425,40
	1009	445,20
	1010	451,20
25	1011	452,40
	1012	495,40
	1013	381,00
	1014	382,00
	1015	411,20
30	1016	444,40
	1017	457,40
	1018	384,00
	1019	352,40
	1020	368,00
	1021	391,20
35	1022	391,20
	1023	328,40
	1024	434,40
	1025	382,00
40	1026	358,20
	1027	369,20
	1028	369,20
	1029	383,20
	1030	340,20
	1031	409,40
45	1032	420,40
	1033	368,00
	1034	445,20
	1035	330,40
	1036	340,00
50	1037	356,00
	1038	359,80
	1039	363,20
	1040	367,00
	1041	390,00
	1042	342,00

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

1043	342,60
1044	388,40
1045	343,80
1048	455,00
1049	338,00
1050	324,20
1051	433,60
1052	427,00
1053	443,20
1054	398,20
1055	435,20
1056	415,20
1057	417,40
1058	393,00
1059	361,00
1060	422,00
1065	385,20
1066	353,10
1067	354,10
1068	367,10
1069	380,90
1070	388,30
1071	353,10
1072	368,10
1073	410,00
1074	383,90
1075	429,10
1083	352,00, 351,90, 352,30, 352,20, 352,30, 352,30, 352,00
1084	350,00
1085	363,00
1086	377,00
1087	384,00, 384,00
1088	380,00
1089	362,00
1090	410,00
1091	426,00
1092	370,00
1101	293,00
1102	307,00
1103	334,00
1106	374,10, 374,00
1107	379,30
1108	421,10, 421,00, 421,00
1109	435,50
1110	407,50
1111	399,30
1112	413,30
1113	427,30
1114	391,30
1115	405,50
1116	377,30
1117	441,50, 441,00
1118	410,90
1119	335,90
1120	355,80, 355,90
1121	394,90
1122	407,50

	1123	343,00, 341,90
	1124	427,10
	1125	396,00
	1127	461,30
5	1128	393,80
	1133	443,00
	1134	419,80
	1135	453,00
	1136	378,00
10	1137	463,00, 463,00
	1138	457,00
	1141	504,00
	1142	420,20
	1143	422,20
	1144	436,00
15	1145	448,20
	1146	370,10
	1147	457,50
	1148	463,10, 463,10
	1151	435,80
20	1152	450,00
	1153	407,60
	1155	518,10
	1156	482,00
	1157	485,50
25	1158	432,20
	1159	473,10
	1160	432,20
	1161	468,50
	1162	393,80
30	1163	444,00
	1164	450,00
	1165	511,00
	1166	467,00
	1167	363,30
	1168	463,00
35	1169	482,00
	1170	415,00
	1171	467,00
	1172	511,00
	1173	491,00
40	1174	495,00
	1175	365,90
	1176	380,30
	1179	321,80
	1180	560,00
45	1181	337,20
	1182	280,00
	1183	259,20
	1184	500,20, 500,20, 500,20
	1185	353,00
	1186	526,80
50	1190	350,20
	1191	392,00
	1192	376,00
	1193	404,20
	1194	462,20

1195	427,20
1196	407,40
1197	391,10

Методы:

(А) 4-канальный ЖХ/МС Micromass MUC LCT, насос Waters 60F, автоматический пробоотборник Gilson 215 4, инъекционный модуль Gilson 849, объемный расход 1,5 мл/мин/колонка, градиент 10-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA),

колонки Phenomenex Luna 5μ C18 (50×4,60 мм), УФ-детектор Waters MUX UV-2488, детекторы Cedex 75 ELSD.

(В) PESCiex API-150-EX ЖХ/МС, насосы Shimadzu LC-8A, автоматический пробоотборник Gilson 215, инъекционный модуль Gilson 819, объемный расход 3,0 мл/мин, градиент 10-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA), колонка Phenomenex

Luna 5μ C18 (50×4,60 мм), детектор Shimadzu SPD-10A UV/Vis, детектор Cedex 75 ELSD.

(С) PESCiex API-150-EX ЖХ/МС, насосы Shimadzu LC-8A, автоматический зондовый пробоотборник Gilson 215, инъекционный модуль Gilson 819, объемный расход 3,0 мл/мин, градиент 40-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA), колонка Phenomenex Luna 5μ C18 (50×4,60 мм), детектор Shimadzu SPD-10A UV/Vis, детектор Cedex 75 ELSD.

АНАЛИЗЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ИЗМЕРЕНИЯ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ ИНГИБИРОВАТЬ NaV

(А) Оптические методы оценки ингибиторных свойств соединений в отношении NaV

Соединения изобретения полезны в качестве антагонистов потенциалозависимых натриевых ионных каналов. Антагонистические свойства испытуемых соединений оценивались следующим образом. Клетки, экспрессирующие NaV, представляющие интерес, помещали на микротитровальные планшеты. После инкубационного периода клетки окрашивали флуоресцентными красителями, чувствительными к трансмембранному потенциалу. В микротитровальные планшеты добавляли испытуемые соединения. Клетки стимулировали или химическими, или электрическими средствами для того, чтобы вызвать изменение NaV зависимого мембранного потенциала от неблокированных каналов, которое определяли и измеряли с помощью трансмембранных потенциалчувствительных красителей. Антагонисты детектировали по понижению мембранного потенциала в ответ на стимул. Для оптического анализа мембранного потенциала использовали потенциалчувствительные сенсоры FRET, описанные Gonzalez и Tsien (см. Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, и Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77) в сочетании с контрольно-измерительным прибором для измерения изменений флуоресценции, такого как Voltage/Ion Probe Reader (VIPR[®]) (см. Gonzalez, J. E., K. Oades et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

(В) Метод VIPR[®] оптического анализа мембранного потенциала с химическим стимулированием

Обработка клеток и нагружение красителем

За 24 часа до анализа на VIPR CHO клетки, эндогенно экспрессирующие

потенциалозависимый NaV типа NaV1.2, высевали на 96-луночные покрытые полилизинном планшеты в количестве 60000 клеток на лунку. Другие подтипы выполнялись аналогичным образом на представляющей интерес линии клеток, экспрессирующих NaV.

1) В день анализа среду откачивали разрежением и клетки промывали дважды 225 мкл промывочного раствора #2 (BS#2).

2) Приготавливали 15 мкМ CC2-DMPE раствор смешением 5мМ кумаринового базового раствора с 10% плуроник 127, 1:1, а затем растворением смеси в соответствующем объеме BS#2.

3) После того как промывочный раствор удаляли из 96-луночных планшетов, клетки погружали в 80 мкл CC2-DMPE раствора. Планшеты инкубировали в темноте в течение 30 минут при комнатной температуре.

4) Пока клетки окрашивались кумарином, приготавливали 15 мкл раствор оксолон в BS#2. Помимо DiSBAC₂(3), данный раствор должен содержать 0,75 мМ ABSCl и 30 мкл вератридина (полученного из 10 мМ базового EtOH, Sigma #V-5754).

5) Через 30 минут CC2-DMPE удаляли и клетки промывали дважды 225 мкл BS#2. Как и прежде остаточный объем должен быть 40 мкл.

6) После удаления промывочной ванны клетки погружали в 80 мкл раствора DiSBAC₂(3), после чего для достижения желаемой концентрации в опыте в каждую лунку планшета добавляли испытуемое соединение, растворенное в ДМСО, с добавлением лекарства и тщательно смешивали. Объем в лунке должен быть грубо 121 мкл. Клетки затем инкубировали в течение 20-30 минут.

7) После того как инкубирование завершено, клетки готовы для анализа на VIPR[®] по протоколу после добавления натрия. Добавляли 120 мкл промывочного раствора #1 для стимуляции NaV зависимой деполяризации. В качестве положительного контрольного антагониста для блокирования NaV каналов использовали 200 мкл тетракаина.

Данные анализа VIPR[®]

Данные анализировали и приводили в виде нормализованных соотношений интенсивностей испускания с вычетом фона, измеренных в 460 нм и 580 нм каналах. Интенсивности фона затем вычитаются из каждого анализируемого канала. Интенсивности фона получают путем измерения интенсивностей испускания в те же периоды времени от идентично обработанных аналитических лунок, в которых нет клеток. Ответная реакция как функция времени затем приводится в виде соотношений, полученных с использованием следующей формулы:

$$(R(t)) = \frac{(\text{интенсивность}_{460 \text{ нм}} - \text{фон}_{460 \text{ нм}})}{(\text{интенсивность}_{580 \text{ нм}} - \text{фон}_{580 \text{ нм}})}.$$

Данные затем преобразуются путем вычисления соотношений начальной (R_i) и конечной (R_f) реакций. Эти соотношения представляют средние величины соотношений в течение части или всего предстимуляционного периода и во время точек взятия проб в течение стимуляционного периода. Затем вычисляется ответная реакция на стимул $R=R_f/R_i$. Для временных окон анализа после добавления Na⁺ базисная линия составляет 2-7 сек, и выборка конечной ответной реакции производится через 15-24 сек.

Контрольные ответные реакции получают с помощью выполнения анализов в

присутствии соединения с желаемыми свойствами (положительный контроль), такого как тетракаин, и в отсутствие фармакологических агентов (отрицательный контроль). Ответы на отрицательный (N) и положительный (P) контроли вычисляются, как выше. Активность A соединения антагониста определяется

5 следующим образом: $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$, где R представляет пропорциональную

ответную реакцию испытываемого соединения.

Растворы [мМ]

10 Промывочный раствор #1: NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4, с NaOH.

Промывочный раствор #2: TMA-Cl 160, CaCl₂ 0,1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4, с КОН (конечная концентрация K≈5 мМ).

15 CC2-DMPE: приготовлен в виде 5 мМ базового раствора в ДМСО и хранился при -20°C.

DiSBAC₂(3): приготовлен в виде 12 мМ базового раствора в ДМСО и хранился при -20°C.

20 ABSCl: приготовлен в виде 200 мМ базового раствора в дистиллированной воде и хранился при комнатной температуре.

Культура клеток

СНО клетки выращиваются в DMEM (среда Игла, модифицированная по Дульбекко; GibcoBRL #10569-010) с добавлением 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, разбавленная; GibcoBRL #16140-071) и 1% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин; GibcoBRL#15140-122). Клетки выращиваются в емкостях с вентилируемыми крышками при 90% влажности и 10% CO₂ до 100% слияния. Они

30 обычно разделяются с помощью трипсинизации 1:10 или 1:20 в зависимости от плановых нужд и выращиваются в течение 2-3 дней перед следующим разделением.

С) Метод VIPR® оптического анализа мембранного потенциала с электрической стимуляцией

Следующее ниже является примером того, как измеряется активность ингибирования NaV1.3 с использованием метода оптического мембранного

35 потенциала #2. Другие подтипы выполняются аналогичным образом на линии представляющих интерес клеток, экспрессирующих NaV.

Клетки HEK293, экспрессирующие NaV1.3, помещаются на 96-луночные микротитровальные планшеты. После соответствующего инкубационного периода

40 клетки окрашиваются потенциалчувствительными красителями CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) следующим образом.

Реагенты:

100 мг/мл плуроник F-127 (Sigma #P2443) в безводном ДМСО

45 10 мМ DiSBAC₂(3) (Aurora #00-100-010) в безводном ДМСО

10 мМ CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) в безводном ДМСО

200 мМ ABSCl в воде

Сбалансированный солевой раствор Хэнка (Hyclone #SH30268.02) с

50 добавлением 10 мМ HEPES (Gibco #15630-080)

Протокол погружения:

2X CC2-DMPE=20 мкМ CC2-DMPE: 10 мМ CC2-DMPE перемешивают с эквивалентным объемом 10% плуроника с последующим перемешиванием в

требуемом количестве HBSS, содержащем 10 мМ HEPES. Каждая планшета с клетками требует 5 мл 2X CC2-DMPE. В лунки, содержащие промытые клетки, добавляется 50 мкл 2X CC2-DMPE, давая в результате 10 мкМ конечную концентрацию окрашивания. Клетки окрашивают в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре.

2X DISBAC₂(3) с ABSCl=6 мкМ DISBAC₂(3) и 1 мМ ABSCl: Требуемое количество 10 мМ DISBAC₂(3) добавляют в 50 мл конический тубик и смешивают с 1 мкл 10% плуроника на каждый миллилитр раствора для совместного составления и перемешивания. Затем добавляют HBSS/HEPES для получения 2X раствора. Наконец добавляют ABSCl.

Для сольватирования соединения на планшетах может использоваться 2X DiSBAC₂(3) раствор. Следует заметить, что планшеты с соединением получают с 2X концентрацией лекарства. Окрашенные планшеты снова промывают, оставляя остаточный объем 50 мкл. Добавляют 50 мкл/лунку 2X DiSBAC₂(3) w/ABSCl.

Окрашивают в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре.

Прибор для электростимуляции и методы использования описаны в ION Channel Assay Methods PCT/US01/21652, приведенной здесь для сведения. Прибор включает манипулятор для микротитровальной планшеты, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя с одновременной регистрацией испускания кумарина и оксонола, генератор формы волны, усилитель регулируемого тока или напряжения и приспособления для введения электродов в лунку. Под интегрированным или объединенным компьютерным контролем данный прибор проходит запрограммированные пользователем протоколы электрического стимула по отношению к клеткам внутри лунок микротитровального планшета.

Реагенты

Аналитический буфер #1

140 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкоза, рН 7,40, 330 mOsm

Исходный плуроник (1000X): 100 мг/мл плуроника 127 в безводном ДМСО

Исходный оксонол (3333X): 10 мМ DiSBAC₂(3) в безводном ДМСО

Исходный кумарин (1000X): 10 мМ CC2-DMPE в безводном ДМСО

Исходный ABSCl (400X): 200 мМ ABSCl в воде

Протокол анализа

1. Ввести или использовать электроды в каждой анализируемой лунке.

2. Использовать усилитель регулируемого тока для подачи стимуляционных волновых импульсов в течение 3 сек. Проводится двухсекундная предстимуляционная регистрация для получения нестимулированных интенсивностей. Проводится пятисекундная постстимуляционная регистрация для оценки релаксации до состояния покоя.

Анализ данных

Данные анализируются и приводятся в виде нормализованных соотношений интенсивностей испускания с вычетом фона, измеренных в 460 нм и 580 нм каналах. Интенсивности фона затем вычитаются из каждого анализируемого канала.

Интенсивности фона получают путем измерения интенсивностей испускания в те же периоды времени от идентично обработанных аналитических лунок, в которых нет клеток. Ответная реакция как функция времени затем приводится в виде соотношений, полученных с использованием следующей формулы:

$$(R(t)) = \frac{(\text{интенсивность}_{460 \text{ нм}} - \text{фон}_{460 \text{ нм}})}{(\text{интенсивность}_{580 \text{ нм}} - \text{фон}_{580 \text{ нм}})}.$$

Данные затем преобразуются путем вычисления соотношений начальной (R_i) и конечной (R_f) реакций. Эти соотношения представляют средние величины соотношений в течение части или всего предстимуляционного периода и во время точек взятия проб в течение стимуляционного периода. Затем вычисляется ответная реакция на стимул $R=R_f/R_i$.

Контрольные ответные реакции получают путем проведения анализов в присутствии соединения с желаемыми свойствами (положительный контроль), такого как тетракаин, и в отсутствие фармакологических агентов (отрицательный контроль). Ответы на отрицательный (N) и положительный (P) контроли вычисляются, как выше. Активность A соединения антагониста определяется следующим образом: $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$, где R представляет пропорциональную

ответную реакцию испытываемого соединения.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ НА NaV АКТИВНОСТЬ И ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИСПЫТУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для оценки эффективности и селективности блокаторов натриевых каналов в нейронах дорзального корневого ганглия использовалась электрофизиология фиксации потенциала. Нейроны крыс выделяли из дорзальных корневых ганглиев и содержали в культуре в течение 2-10 дней в присутствии NGF (50 нг/мл) (культуральная среда состояла из NeurobasalA с добавлением B27, глутамина и антибиотиков). Нейроны малого диаметра (ноцицепторы, 8-12 мкм в диаметре) идентифицировали визуально и зондировали тонкоконечными стеклянными электродами, соединенными с усилителем (Axon Instruments). Для оценки IC50 (ИК50) соединений, содержащихся в клетках, при -60 мВ использовался способ "фиксации потенциала". В дополнение для испытания эффективности соединений на блокирующее действие на генерирование потенциала в ответ на текущие инъекции применялся способ "токопроводящего зажима". Результаты данных экспериментов способствуют определению профиля эффективности соединений.

Анализ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА на DRG нейронах

Регистрировались ТТХ-устойчивые натриевые потоки от соматы DRG (дорзальный корневой ганглий) с использованием цельноклеточной разновидности метода фиксации потенциала. Регистрация проводилась при комнатной температуре (примерно 22°C) с толстостенными электродами из борсиликатного стекла (WPI; сопротивление 3-4 МΩ) с использованием усилителя Axopatch 200B (Axon Instruments). После установления конфигурации цельных клеток перед началом регистрации давали приблизительно 15 минут для уравнивания пипеточного раствора в клетках. Токи фильтровали при медленном прохождении между 2-5 кГц и отбирали образцы при 10 кГц. На протяжении эксперимента серийное сопротивление компенсировалось на 60-70% и непрерывно контролировалось. Потенциал соединения жидкости (-7 мВ) между внутриклеточным пипеточным раствором и наружным регистрирующим раствором не принимался в расчет для анализа данных. Испытуемые растворы применялись к клеткам с помощью приводимой в движение силой тяжести системы быстрой перфузии (SF-77; Warner Instruments).

Взаимозависимость доза-ответ определялась по методу фиксации потенциала

(напряжения) при повторной деполяризации клеток от экспериментального удельного потенциала удерживания до опытного потенциала +10 мВ каждые 60 секунд. Перед переходом к следующей опытной концентрации блокирующие эффекты наносились на плоскость.

5 Растворы

Внутриклеточный раствор (в mM): Cs-F (130), NaCl (10), $MgCl_2$ (1), EGTA (1,5), $CaCl_2$ (0,1), HEPES (10), глюкоза (2), pH=7,42, 290 mOsm.

10 Внеклеточный раствор (в mM): NaCl (138), $CaCl_2$ (1,26), KCl (5,33), KH_2PO_4 (0,44), $MgCl_2$ (0,5), $MgSO_4$ (0,41), $NaHCO_3$ (4), Na_2HPO_4 (0,3), глюкоза (5,6), HEPES (10), $CdCl_2$ (0,4), $NiCl_2$ (0,1), ТТХ ($0,25 \times 10^{-3}$).

15 Анализ ТОКОПРОВОДЯЩИМ ЗАЖИМОМ на активность соединений по ингибированию NaV канала

Клетки замыкали по току токопроводящим зажимом в цельноклеточную конфигурацию с помощью усилителя Multiplamp 700A (Axon Inst). Борсиликатные пипетки (4-5 Mohm) заполнялись (в mM): 150 К-глюконатом, 10 NaCl, 0,1 EGTA, 10 Hepes, 2 $MgCl_2$ (забуференным до pH 7,34 с помощью КОН). Клетки промывали в (в 20 mM): 140 NaCl, 3 KCl, 1 MgCl, 1 $CaCl_2$ и 10 Hepes. Перед закупориванием пипеточный потенциал доводили до нуля; в течение процесса потенциалы соединения жидкости не корректировались. Регистрацию производили при комнатной температуре.

После данных процедур было найдено, что характерные представители 25 соединений настоящего изобретения обладают желаемой активностью и селективностью в отношении потенциалозависимого натриевого канала.

АНАЛИЗЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ИЗМЕРЕНИЯ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИНГИБИРОВАНИЮ CaV

30 А) Оптические методы анализа CaV ингибирующих свойств соединений

Соединения изобретения являются полезными в качестве антагонистов потенциалозависимых кальциевых ионных каналов. Антагонистические свойства испытуемых соединений оценивались следующим образом. Клетки, экспрессирующие CaV, представляющие интерес, помещались на 35 микротитровальные планшеты. После инкубационного периода клетки окрашивались флуоресцентными красителями, чувствительными к трансмембранному потенциалу. В микротитровальные планшеты добавлялись испытуемые соединения. Клетки стимулировались электрическими средствами для того, чтобы вызвать изменение CaV зависимого мембранного потенциала от 40 неблокированных каналов, которое детектировалось и измерялось с помощью трансмембранных потенциалчувствительных красителей. Антагонисты детектировались как ответная реакция с пониженным мембранным потенциалом на стимул. Для оптического анализа мембранного потенциала использовались 45 потенциалчувствительные сенсоры FRET, описанные авторами Gonzalez и Tsien (см. Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, и Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77), в сочетании с контрольно-измерительным 50 инструментом для измерения изменений флуоресценции, таким как Voltage/Ion Probe Reader (VIPR[®]) (см. Gonzalez, J. E., K. Oades et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

Метод VIPR[®] оптического анализа мембранного потенциала с электрической стимуляцией

Следующее ниже является примером того, как измеряется активность ингибирования CaV2.2 с использованием метода оптического мембранного потенциала. Другие подтипы выполняются аналогичным образом на линии представляющих интерес клеток, экспрессирующих CaV.

Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие CaV2.2, помещаются на 96-луночные микротитровальные планшеты. После соответствующего инкубационного периода клетки окрашиваются потенциалчувствительными красителями CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) следующим образом.

Реагенты:

100 мг/мл Плуроник F-127 (Sigma #P2443) в безводном ДМСО

10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora #00-100-010) в безводном ДМСО

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) в безводном ДМСО

200 mM Кислотный Желтый 17 (Aurora #VABSC) в воде

370 mM хлорид бария (Sigma Cat# B6394) в воде

Раствор X

160 mM NaCl (Sigma Cat# S-9888)

4,5 mM KCl (Sigma Cat# P-5405)

1 mM MgCl₂ (Fluka Cat# 63064)

10 mM HEPES (Sigma Cat# H-4034)

pH 7,4 с использованием NaOH

Протокол погружения

2X CC2-DMPE=20 мкМ CC2-DMPE: 10 mM CC2-DMPE подвергается вращению с эквивалентным объемом 10% плуроника с последующим вращением в требуемом количестве HBSS, содержащем 10 mM HEPES. Каждый планшет с клетками требует 5 мл 2X CC2-DMPE. В лунки, содержащие промытые клетки, добавляется 50 мкл 2X CC2-DMPE, давая в результате 10 мкМ конечную концентрацию окрашивания. Клетки окрашиваются в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре.

2X CC2DMPE & DISBAC₆(3)=8 мкМ CC2DMPE & 2,5 мкМ DISBAC₆(3):

Подвергают вращению вместе оба красителя с эквивалентным объемом 10% плуроника (в ДМСО). Производят вращение в требуемом объеме Раствора X с бета-циклодекстрином. Каждый 96-луночный планшет с клетками требует 5 мл 2XCC2DMPE. Промывают планшет ELx405 с Раствором X, оставляя остаточный объем 50 мкл/лунку. Добавляют 50 мкл 2XCC2DMPE & DISBAC₆(3) в каждую лунку. Окрашивают в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре.

1.5X AY17=750 мкМ AY17 с 15 mM BaCl₂: Добавляют Кислотный Желтый 17 в сосуд, содержащий Раствор X. Хорошо смешивают. Дают раствору отстаиваться в течение 10 минут. Медленно смешивают с 370 mM BaCl₂. Данный раствор можно использовать для сольватирования соединения на планшетах. Заметьте, что планшеты с соединением изготавливаются с 1,5X концентрацией лекарства, а не с обычной 2X. Промывают окрашенную CC2 планшету снова, оставляя остаточный объем 50 мкл. Добавляют 100 мкл/лунку раствора AY17. Окрашивают в течение 15 минут в темноте при комнатной температуре. Проводят работу с планшетой на оптическом считывающем устройстве.

Прибор для электростимуляции и методы использования описаны в ION Channel

Assay Methods PCT/US01/21652, приведенной здесь для сведения. Прибор включает манипулятор для микротитровальной планшеты, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя с одновременной регистрацией испускания кумарина и оксонола, генератор формы волны, усилитель регулируемого тока или напряжения и приспособление для вставления электродов в лунку. Под интегрированным или объединенным компьютерным контролем данный прибор проходит запрограммированные пользователем протоколы электрического стимула по отношению к клеткам внутри лунок микротитровальной планшеты.

Протокол анализа

Ввести или использовать электроды в каждой анализируемой лунке.

Используют усилитель регулируемого тока для подачи стимуляционных волновых импульсов в течение 3-5 сек. Проводится двухсекундная предстимуляционная регистрация для получения нестимулированных интенсивностей. Проводится пятисекундная постстимуляционная регистрация для оценки релаксации до состояния покоя.

Анализ данных

Данные анализируются и приводятся в виде нормализованных соотношений интенсивностей испускания с вычетом фона, измеренных в 460 нм и 580 нм каналах. Интенсивности фона затем вычитаются из каждого анализируемого канала. Интенсивности фона получают путем измерения интенсивностей испускания в те же периоды времени от идентично обработанных аналитических лунок, в которых нет клеток. Ответная реакция как функция времени затем приводится в виде соотношений, полученных с использованием следующей формулы:

$$(R(t)) = \frac{(\text{интенсивность}_{460 \text{ нм}} - \text{фон}_{460 \text{ нм}})}{(\text{интенсивность}_{580 \text{ нм}} - \text{фон}_{580 \text{ нм}})}.$$

Данные затем преобразуются путем вычисления соотношений начальной (R_i) и конечной (R_f) реакций. Эти соотношения представляют средние величины соотношений в течение части или всего предстимуляционного периода и во время точек взятия проб в течение стимуляционного периода. Затем вычисляется ответная реакция на стимул $R = R_f / R_i$.

Контрольные ответные реакции получают путем проведения анализов в присутствии соединения с желаемыми свойствами (положительный контроль), такого как мибефрадил, и в отсутствие фармакологических агентов (отрицательный контроль). Ответы на отрицательный (N) и положительный (P) контроли вычисляются, как выше. Активность A соединения антагониста определяется следующим образом: $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$, где R представляет пропорциональную

ответную реакцию испытуемого соединения.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ НА CaV АКТИВНОСТЬ И ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИСПЫТУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для оценки эффективности и селективности блокаторов кальциевых каналов, экспрессированных в НЕК293 клетках, использовалась электрофизиология фиксации потенциала. Клетки НЕК293, экспрессирующие CaV2.2, идентифицировались визуально и зондировались тонкоконечными стеклянными электродами, соединенными с усилителем (Axon Instruments). Для оценки IC50 (ИК50) соединений, содержащихся в клетках, при -100 мВ использовался способ “фиксации потенциала”.

Результаты данных экспериментов способствуют определению профиля эффективности соединений.

Анализ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА в НЕК293 клетках, экспрессирующих CaV2.2

Регистрировались потоки CaV2.2 из НЕК293 клеток с использованием цельноклеточной разновидности приема фиксации потенциала. Регистрация проводилась при комнатной температуре (примерно 22°C) с толстостенными электродами из борсиликатного стекла (WPI; сопротивление 3-4 МΩ) с использованием усилителя Axopatch 200B (Axon Instruments). После установления конфигурации цельных клеток перед началом регистрации давали приблизительно 15 минут для уравнивания пипеточного раствора в клетках. Потоки фильтровались при медленном прохождении между 2-5 кГц и отбирались образцы при 10 кГц. На протяжении эксперимента серийное сопротивление компенсировалось на 60-70% и непрерывно контролировалось. Потенциал соединения жидкости (-7 мВ) между внутриклеточным пипеточным раствором и наружным регистрирующим раствором не принимался в расчет для анализа данных. Испытуемые растворы применялись к клеткам с помощью приводимой в движение силой тяжести системы быстрой перфузии (SF-77; Warner Instruments).

Взаимозависимость доза-ответ определялась по методу фиксации потенциала (напряжения) при повторной деполяризации клеток от экспериментального удельного потенциала удерживания до опытного потенциала +20 мВ в течение 50 мин при частотах 0,1, 1,5, 10, 15 и 20 Гц. Перед переходом к следующей опытной концентрации блокирующие эффекты наносились на плоскость.

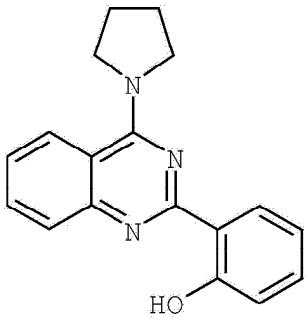
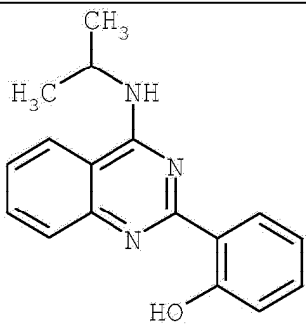
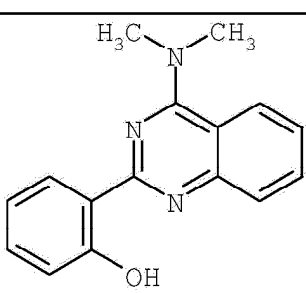
Растворы

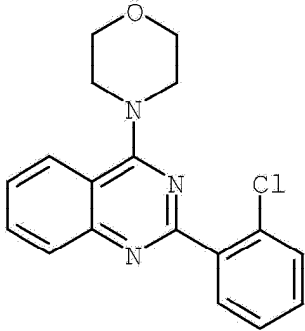
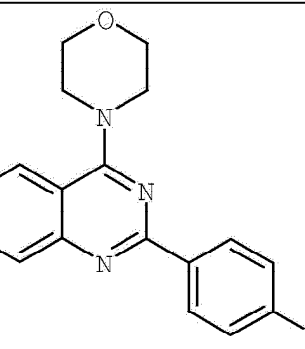
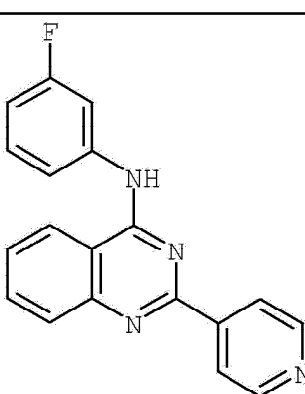
Внутриклеточный раствор (в mM): Cs-F (130), NaCl (10), MgCl₂ (1), EGTA (1,5), CaCl₂ (0,1), HEPES (10), глюкоза (2), pH=7,42, 290 mOsm.

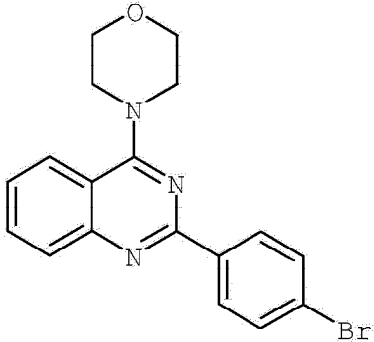
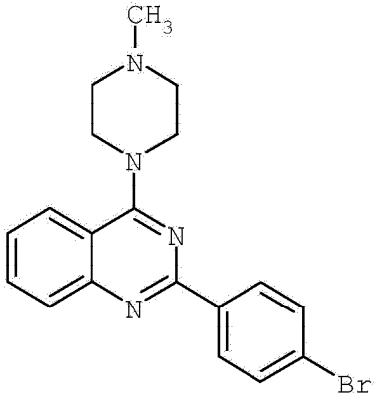
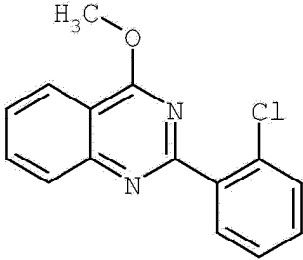
Внеклеточный раствор (в mM): NaCl (138), BaCl₂ (10), KCl (5,33), KH₂PO₄ (0,44), MgCl₂ (0,5), MgSO₄ (0,41), NaHCO₃ (4), Na₂HPO₄ (0,3), глюкоза (5,6), HEPES (10).

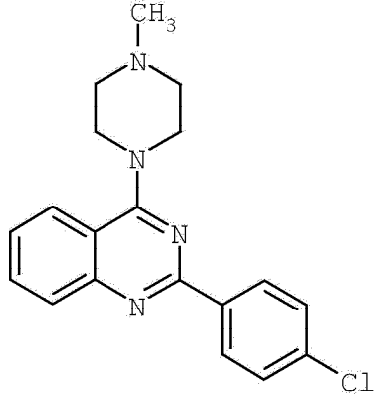
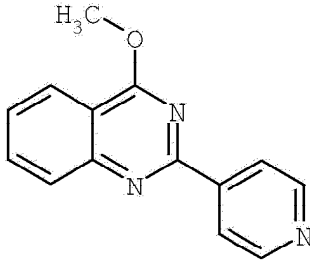
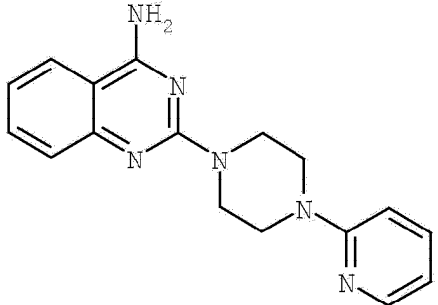
После данных методик было найдено, что характерные представители соединений настоящего изобретения обладают желаемой активностью и селективностью в отношении модуляции кальциевых каналов N-типа.

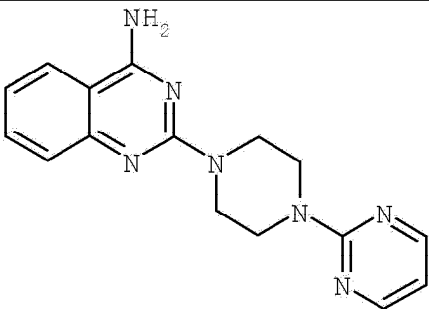
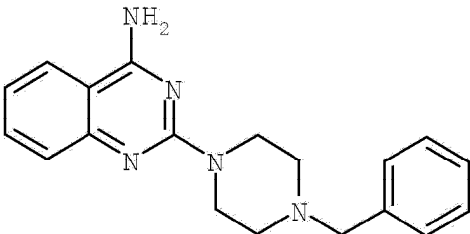
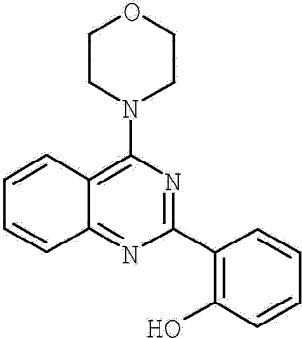
Таблица 2. Примеры соединений формулы I:

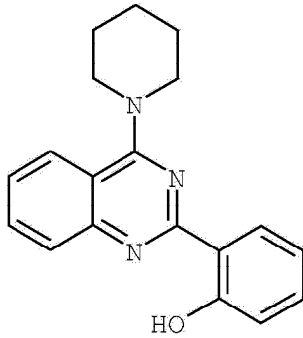
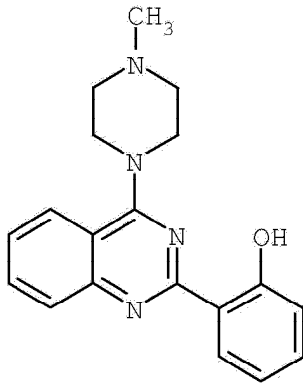
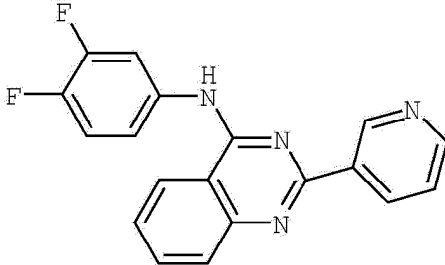
Соединение	№
	1
	2
	3

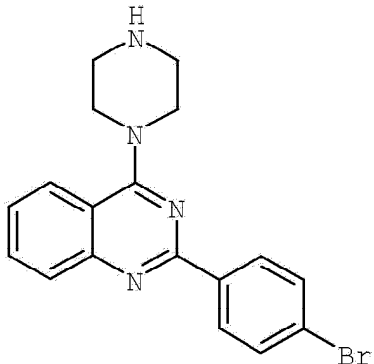
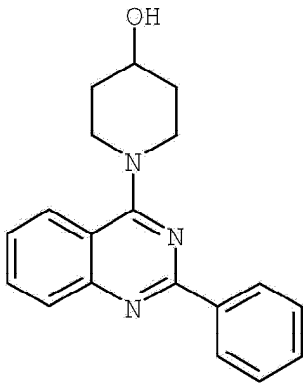
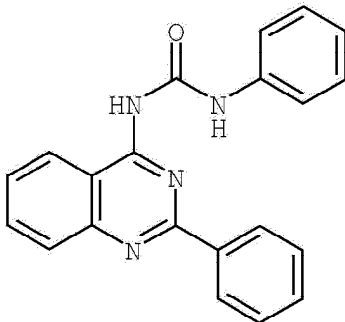
Соединение	№
	4
	5
	6

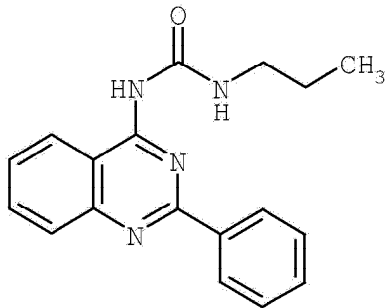
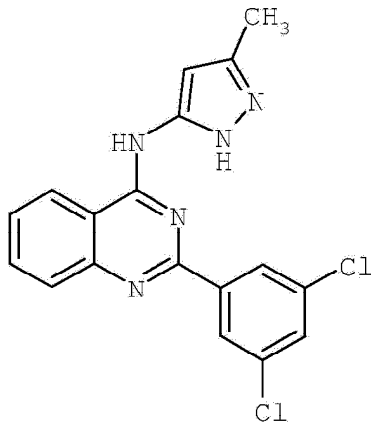
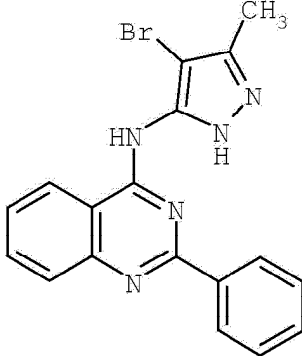
Соединение	№
	7
	8
	9

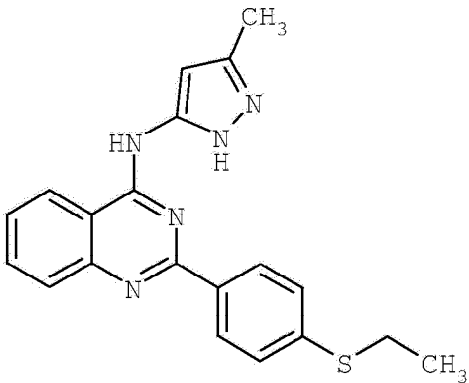
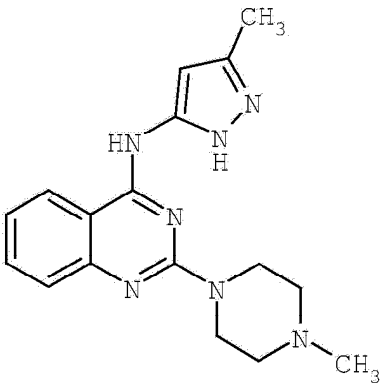
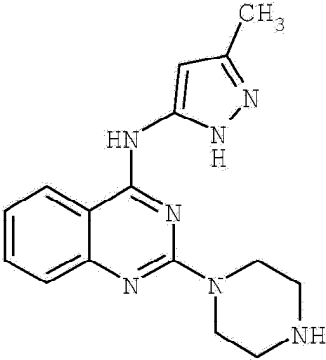
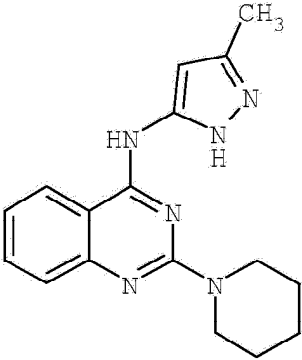
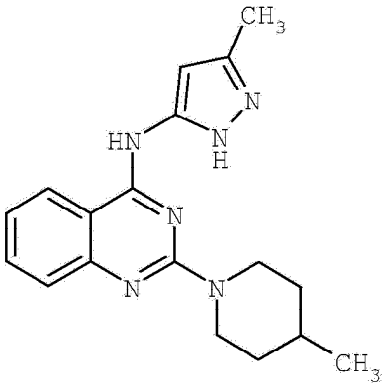
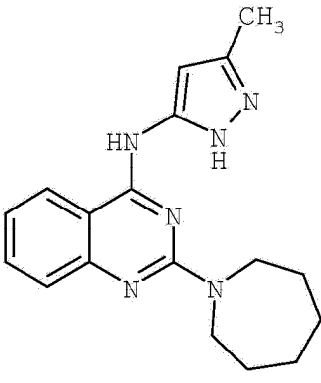
Соединение	№
	10
	11
	12

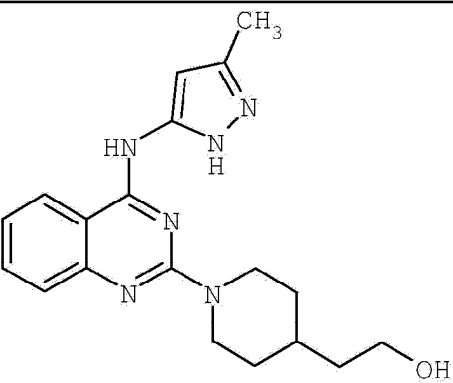
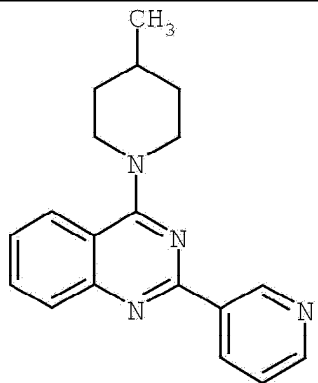
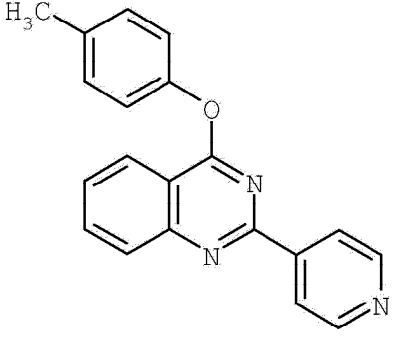
Соединение	№
	13
	14
	15

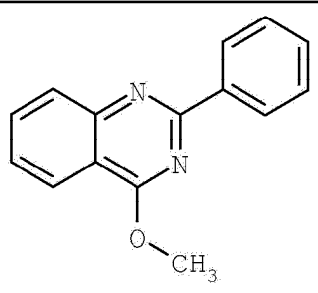
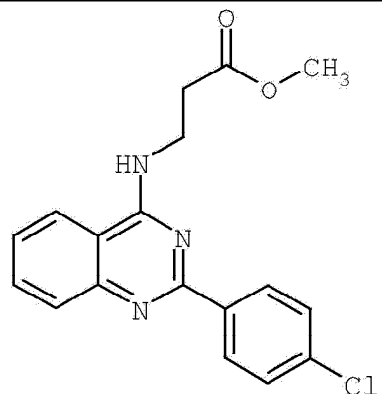
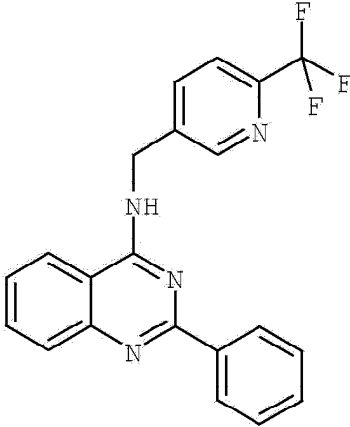
Соединение	№
	16
	17
	18

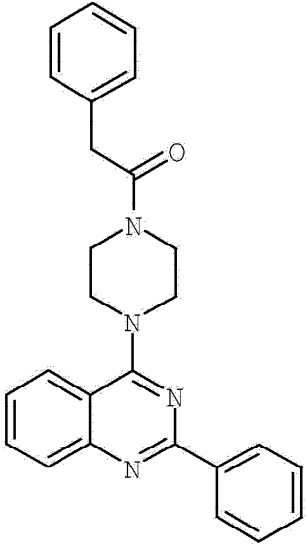
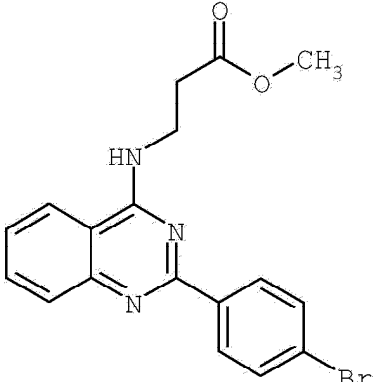
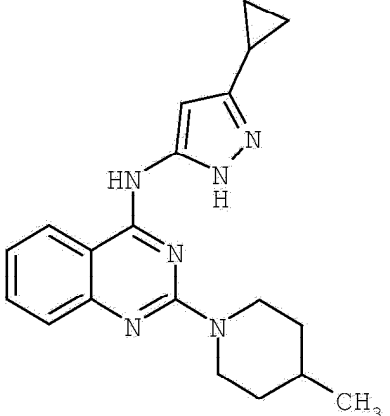
Соединение	№
	19
	20
	21

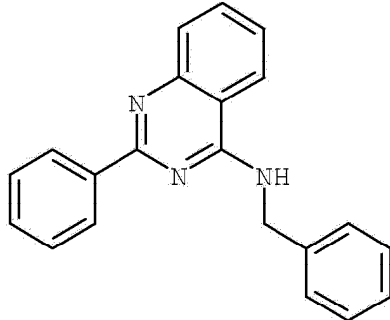
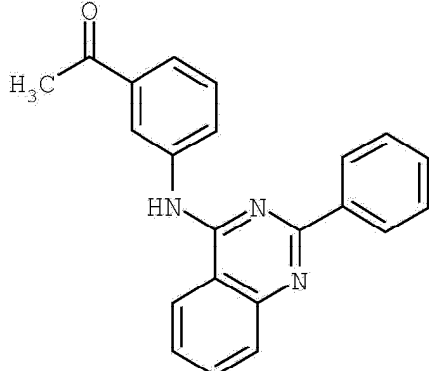
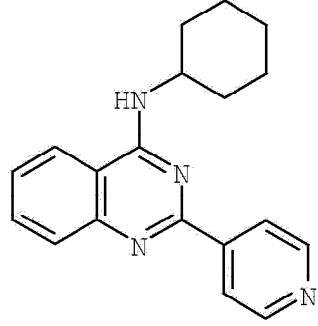
Соединение	№
	22
	23
	24

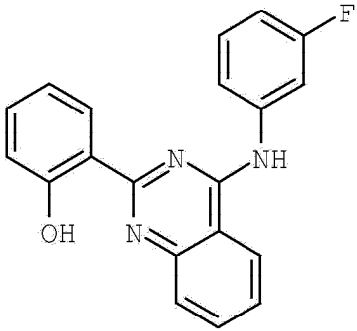
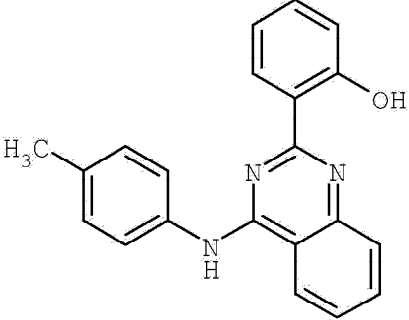
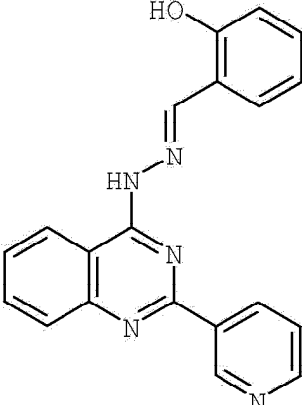
Соединение	№	Соединение	№
	25		28
	26		29
	27		30

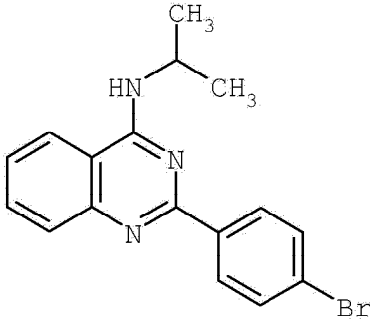
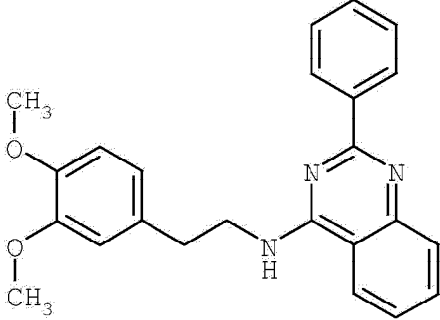
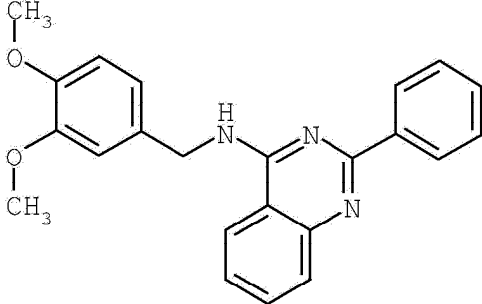
Соединение	№
	31
	32
	33

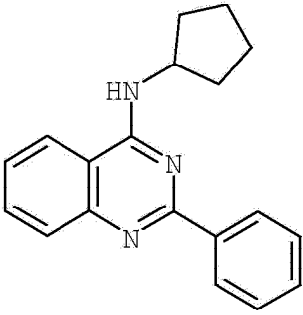
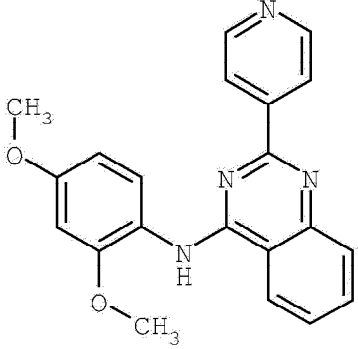
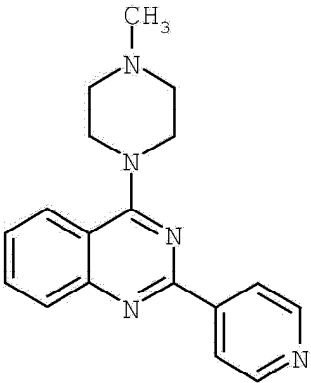
Соединение	№
	34
	35
	36

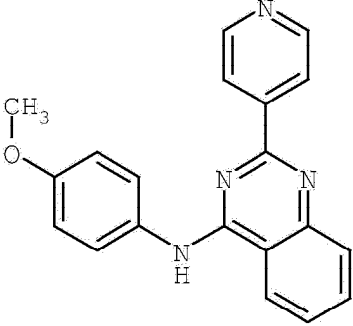
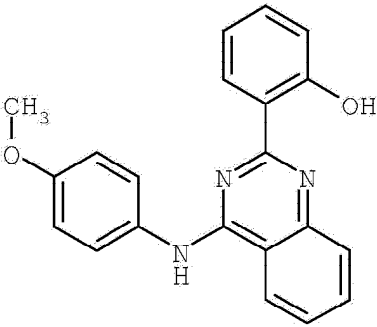
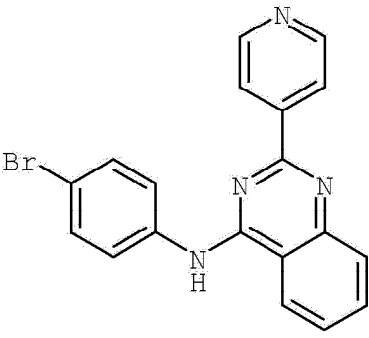
Соединение	№
	37
	38
	39

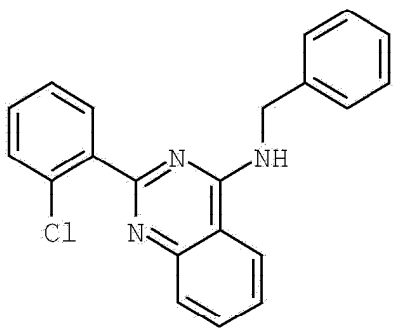
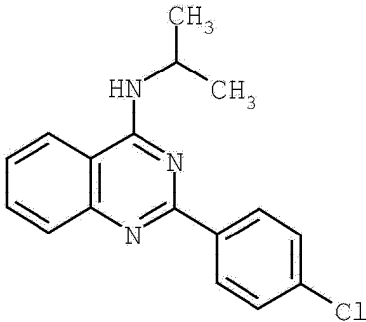
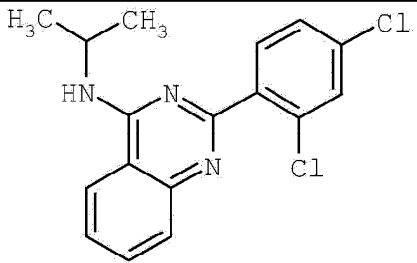
Соединение	№
	40
	41
	42

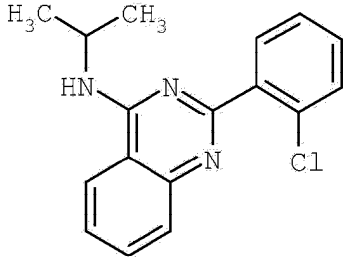
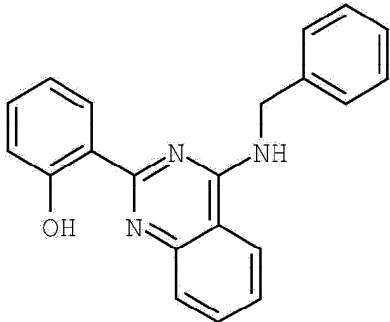
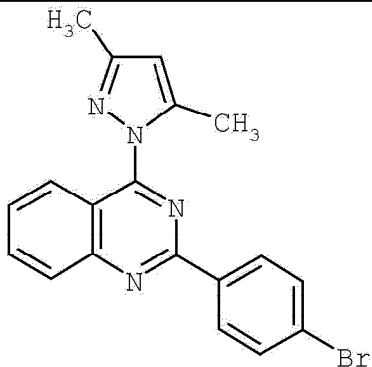
Соединение	№
	43
	44
	45

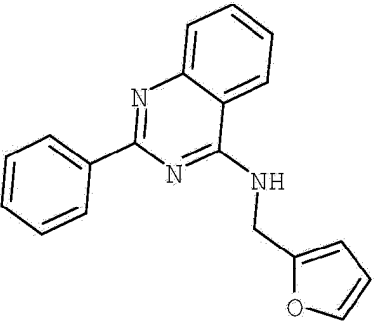
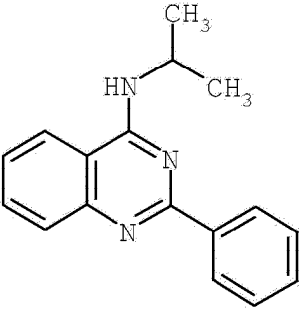
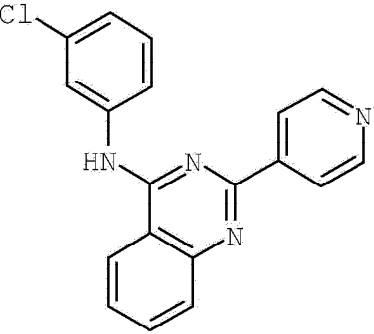
Соединение	№
	46
	47
	48

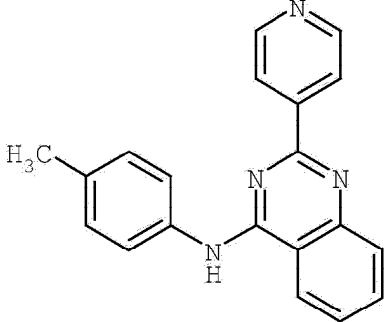
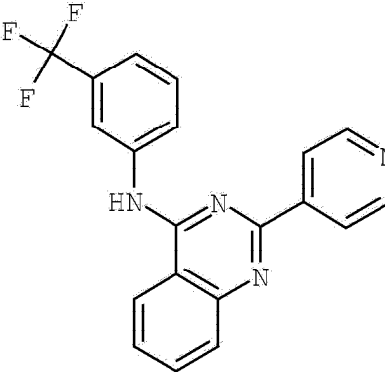
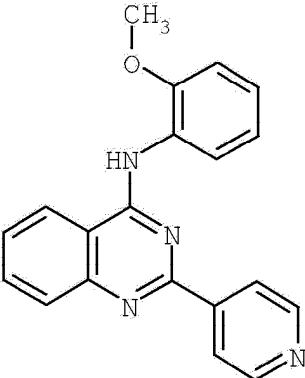
Соединение	№
	49
	50
	51

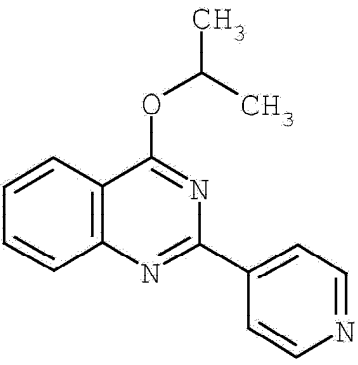
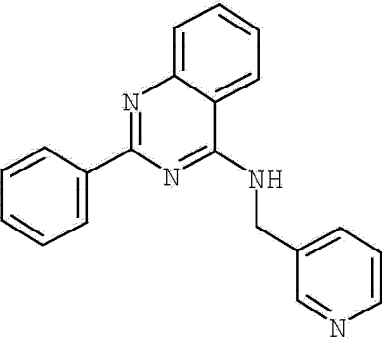
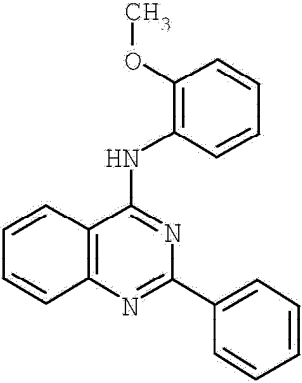
Соединение	№
	52
	53
	54

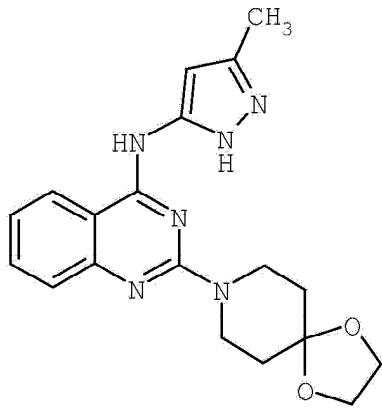
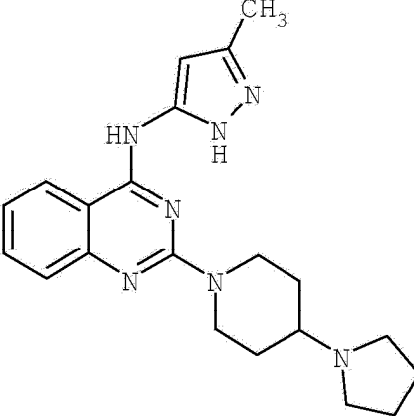
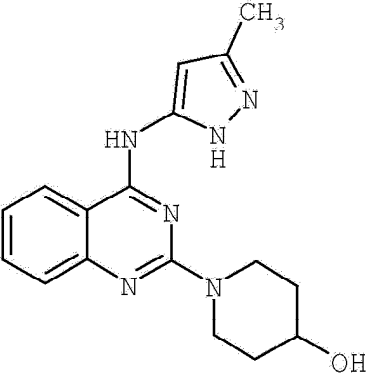
Соединение	№
	55
	56
	57

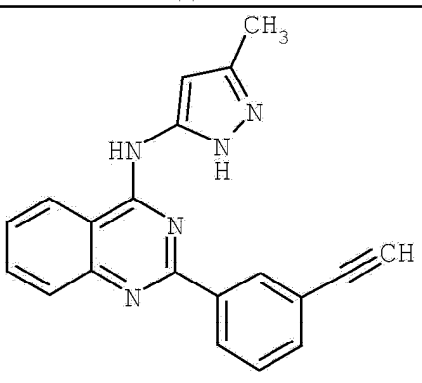
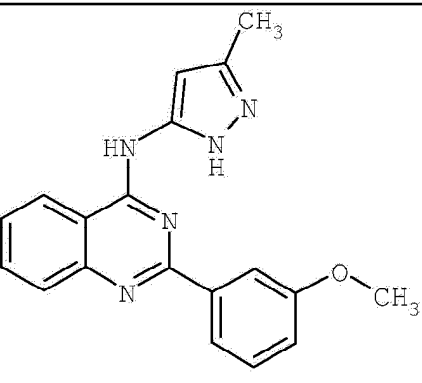
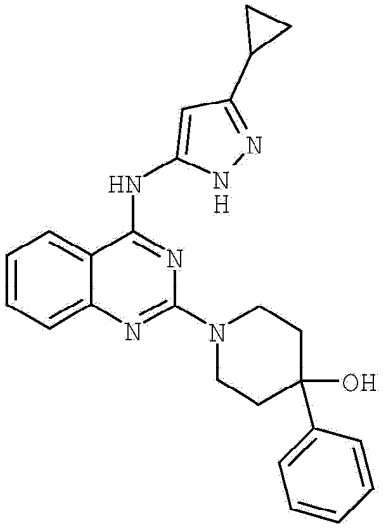
Соединение	№
	58
	59
	60

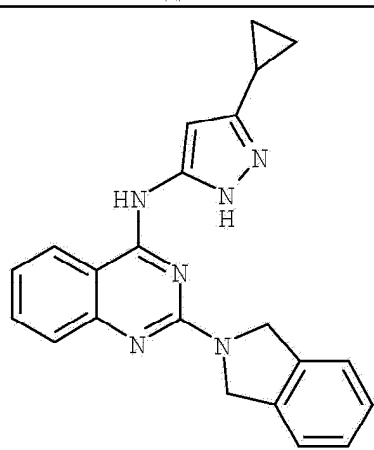
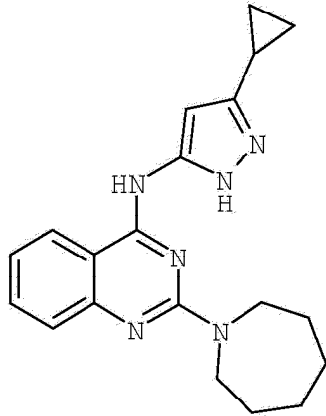
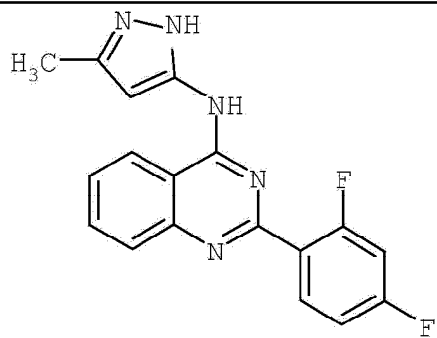
Соединение	№
	61
	62
	63

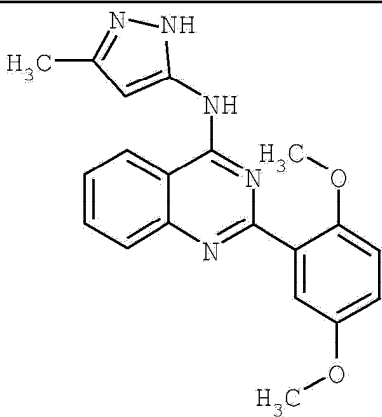
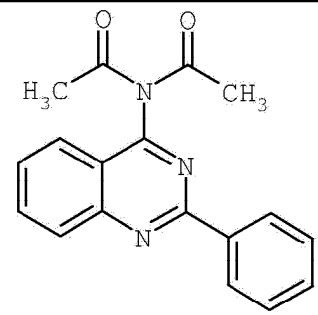
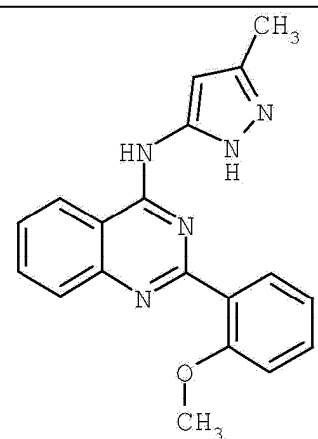
Соединение	№
	64
	65
	66

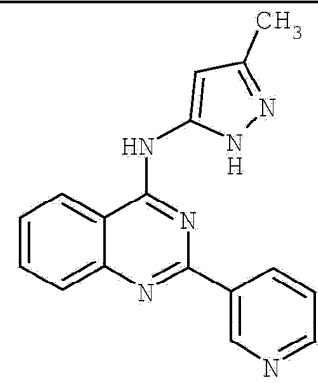
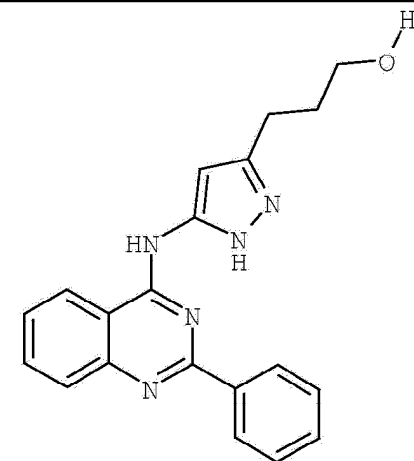
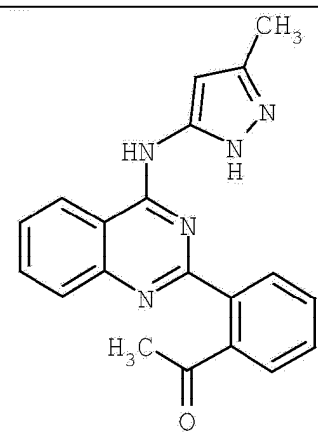
Соединение	№
	67
	68
	69

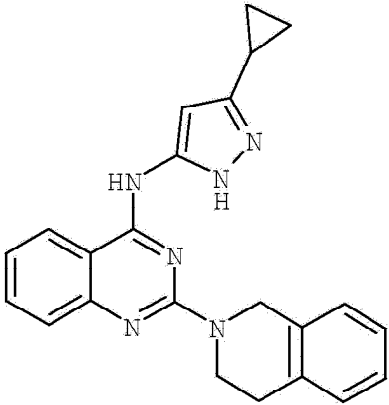
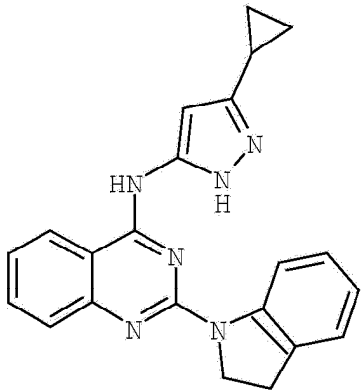
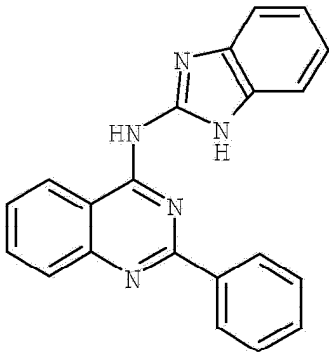
Соединение	№
	70
	71
	72

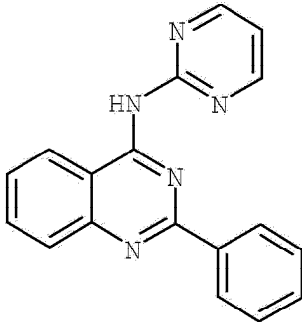
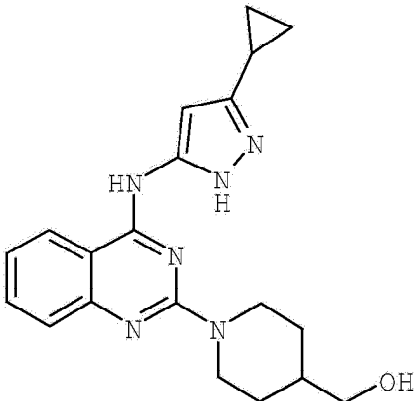
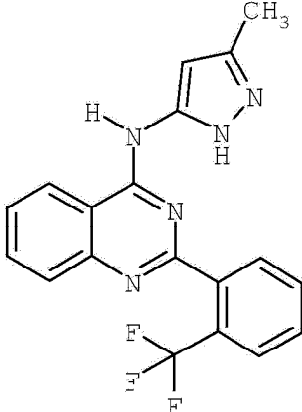
Соединение	№
	73
	74
	75

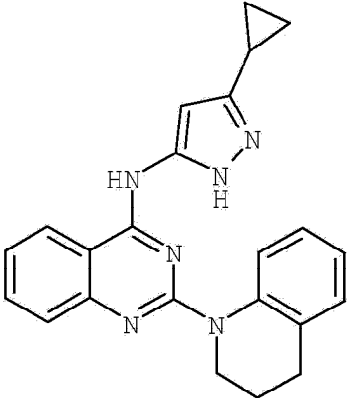
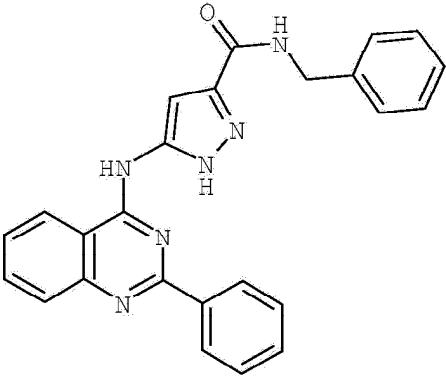
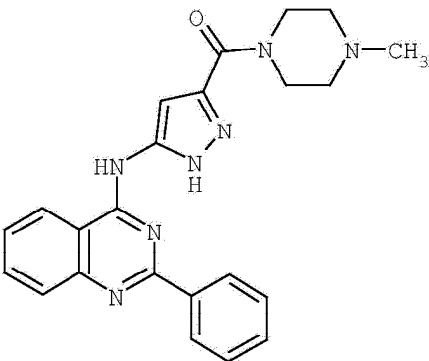
Соединение	№
	76
	77
	78

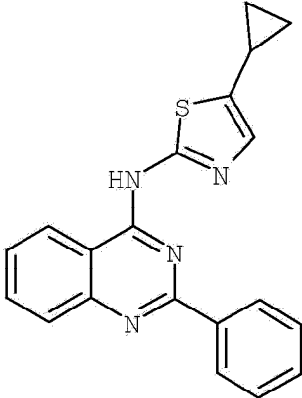
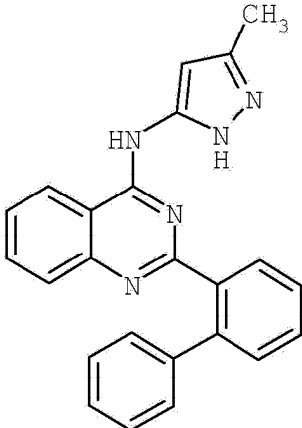
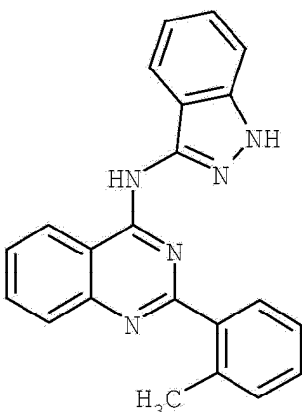
Соединение	№
	79
	80
	81

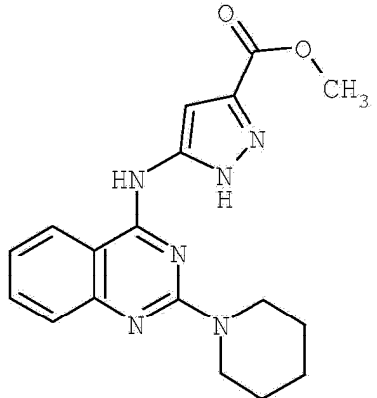
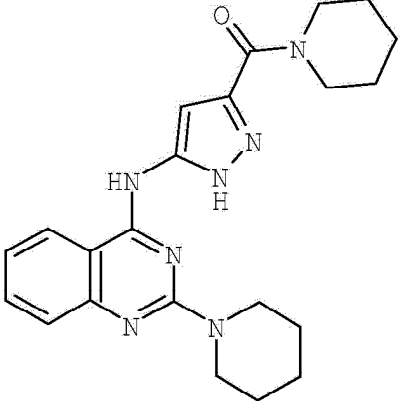
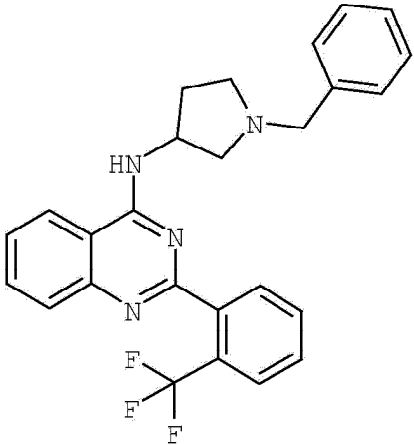
Соединение	№
	82
	83
	84

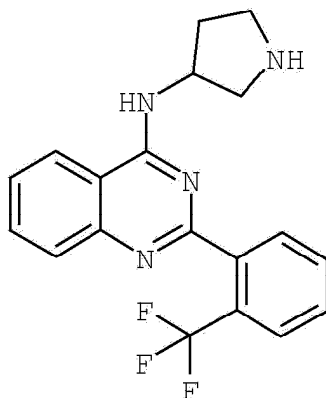
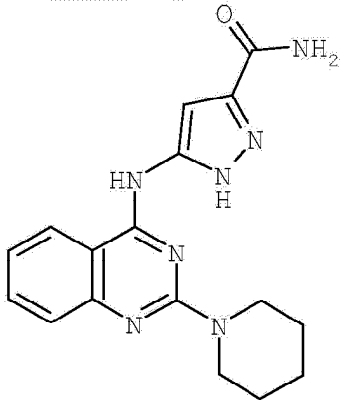
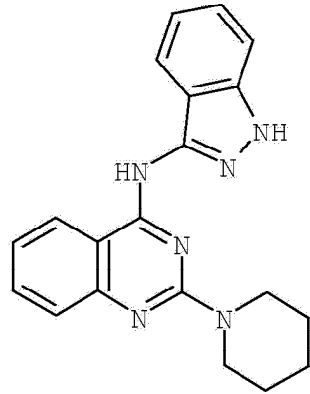
Соединение	№
	85
	86
	87

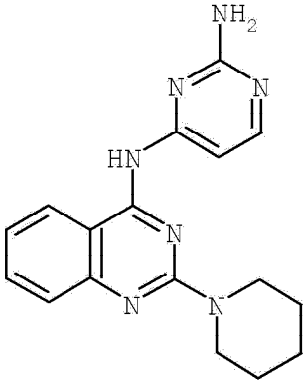
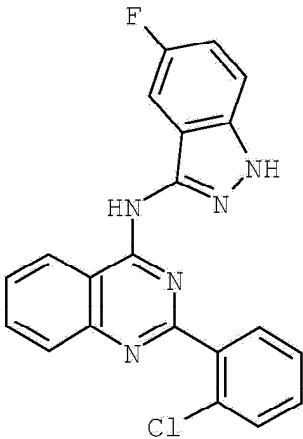
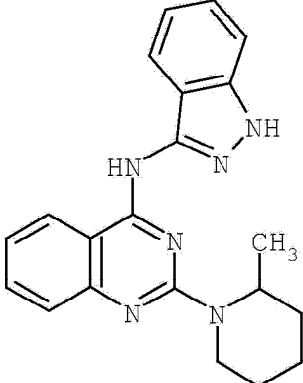
Соединение	№
	88
	89
	90

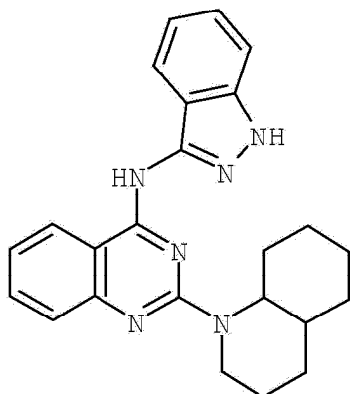
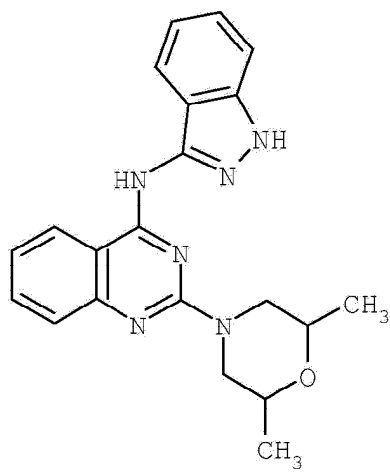
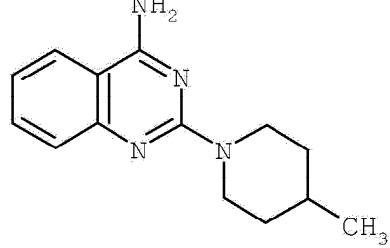
Соединение	№
	91
	92
	93

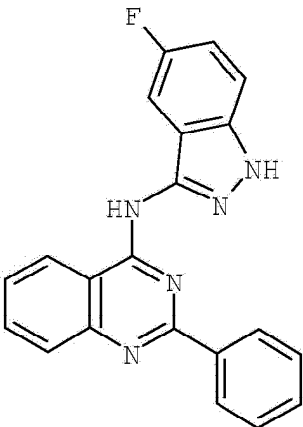
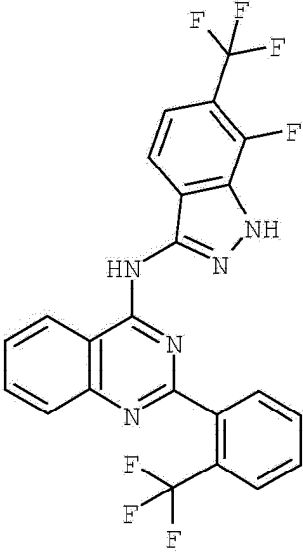
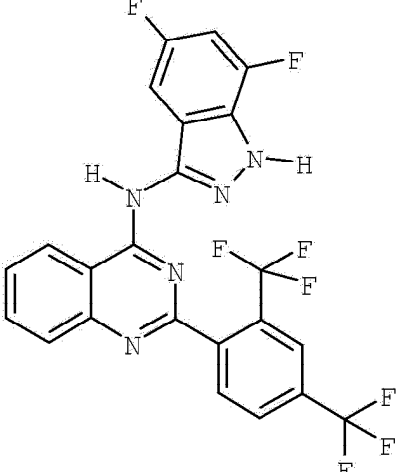
Соединение	№
	94
	95
	96

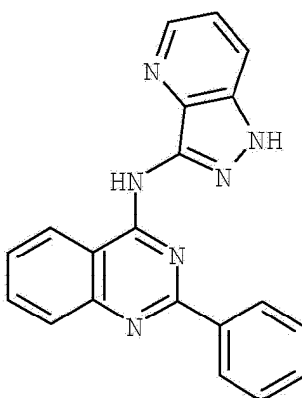
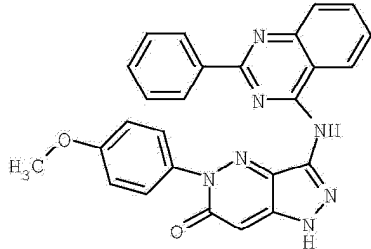
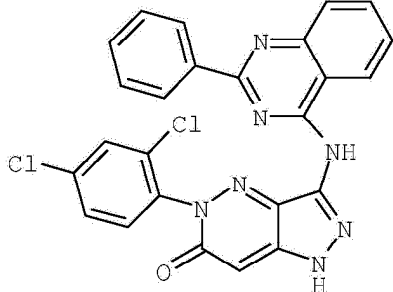
Соединение	№
	97
	98
	99

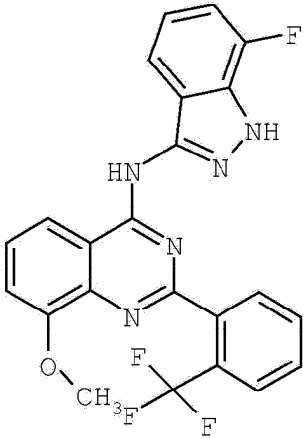
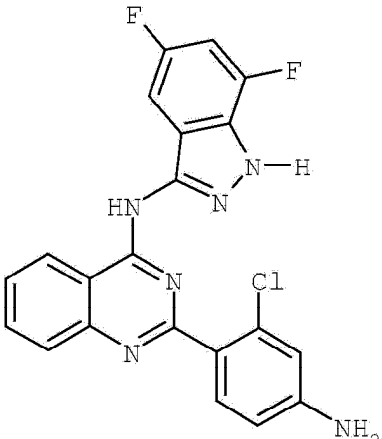
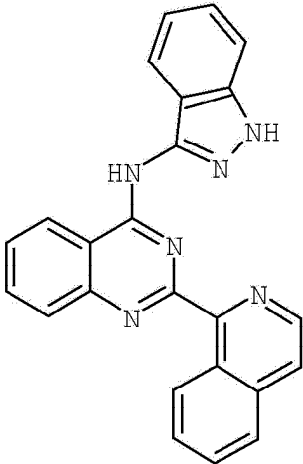
Соединение	№
	100
	101
	102

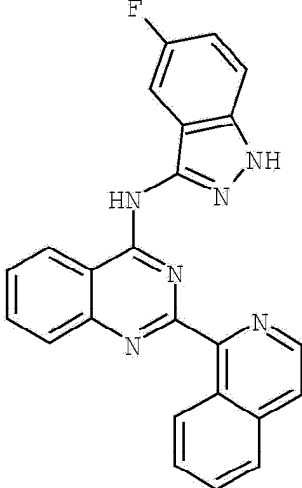
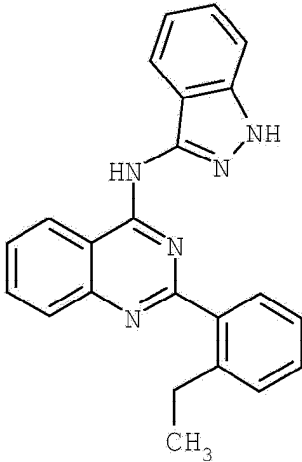
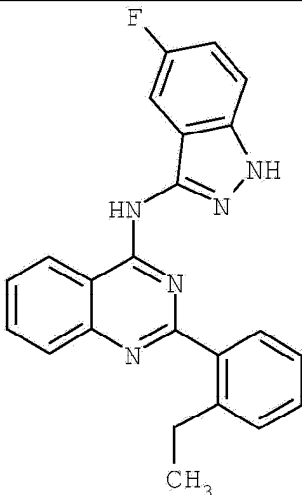
Соединение	№
	103
	104
	105

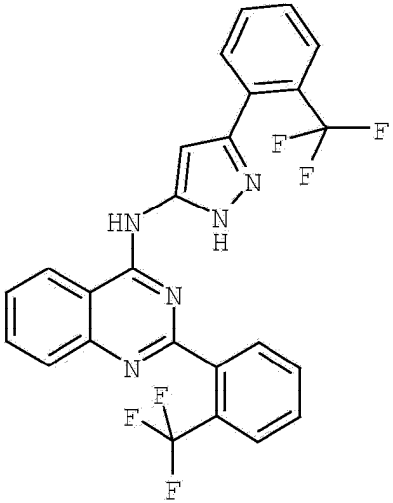
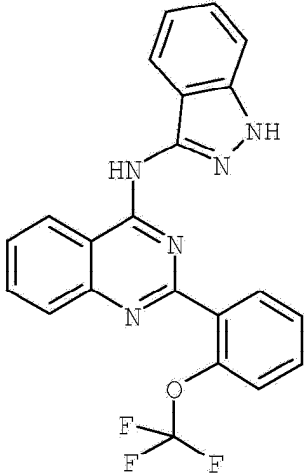
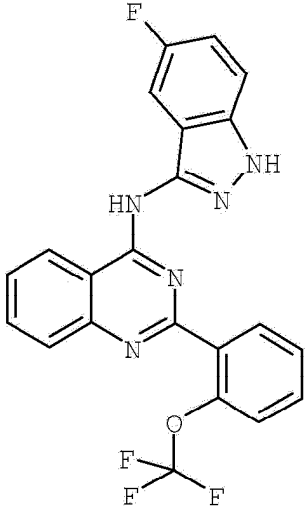
Соединение	№
	106
	107
	108

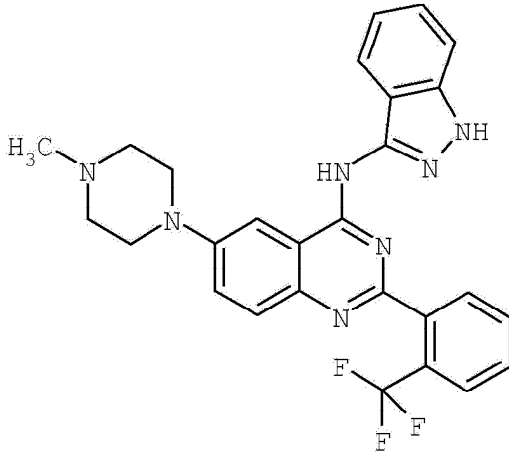
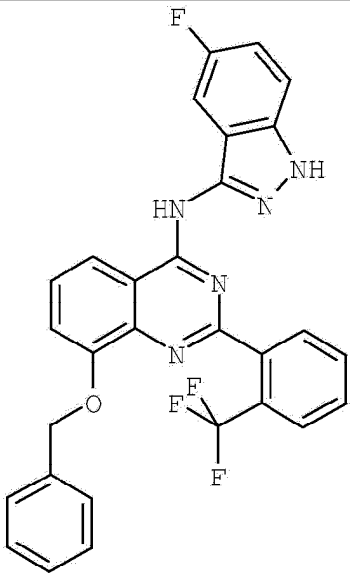
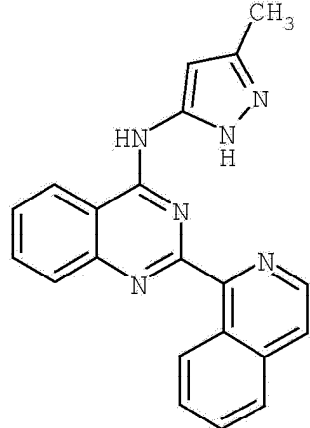
Соединение	№
	109
	110
	111

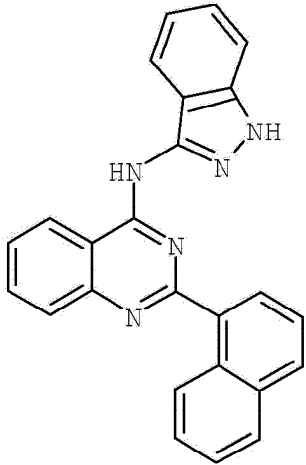
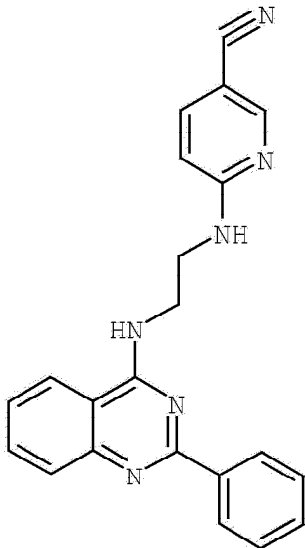
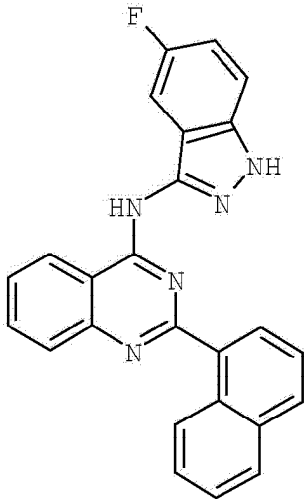
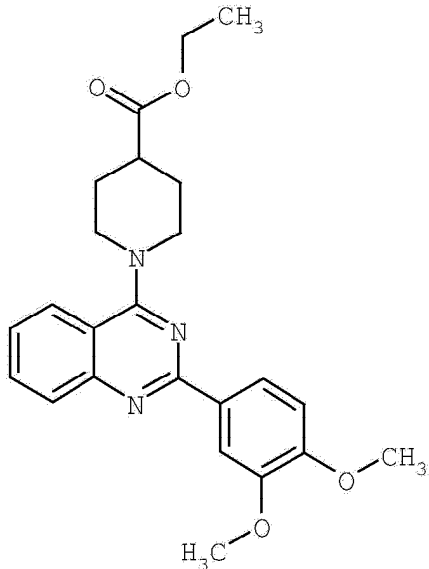
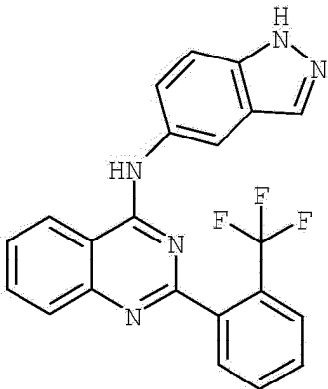
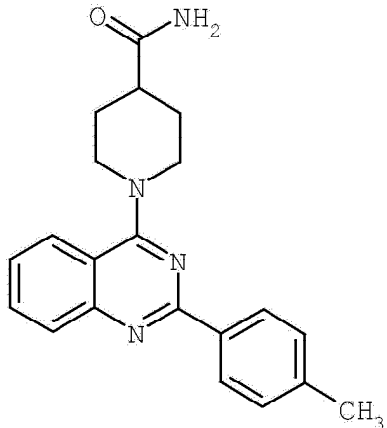
Соединение	№
	112
	113
	114

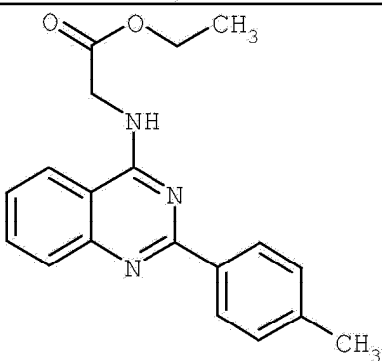
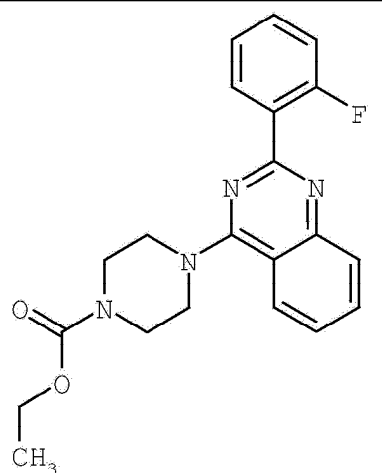
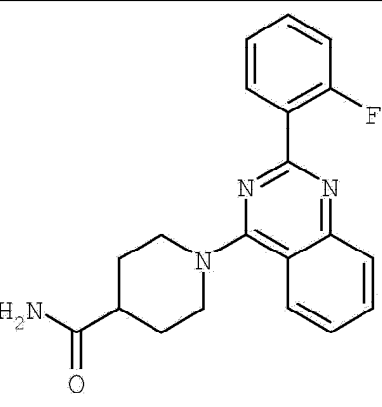
Соединение	№
	115
	116
	117

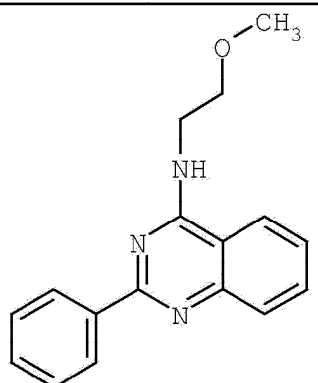
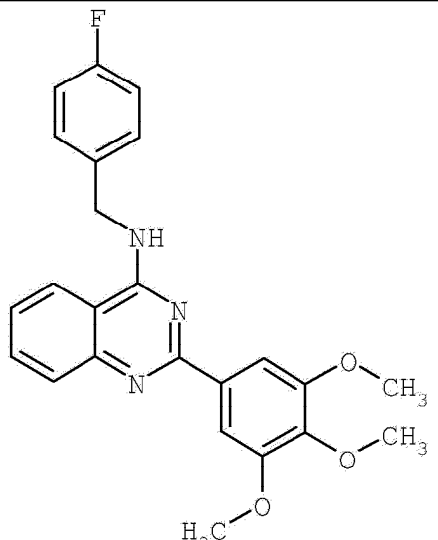
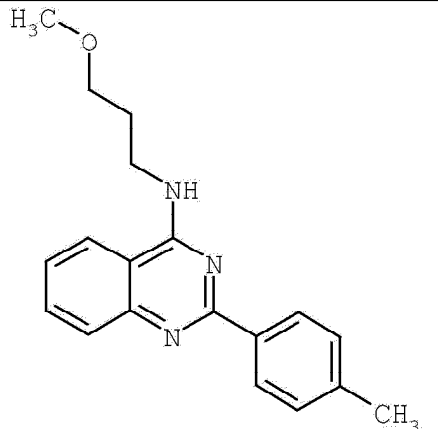
Соединение	№
	118
	119
	120

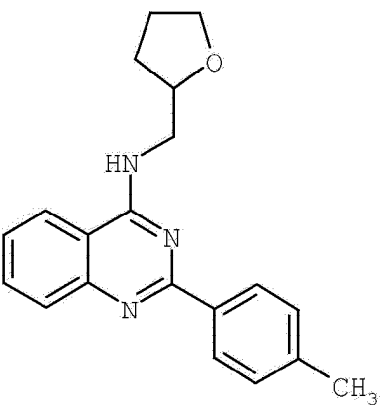
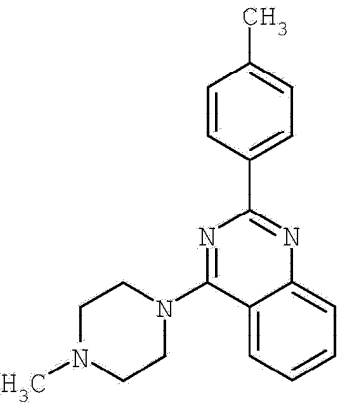
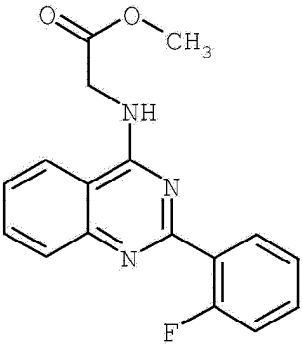
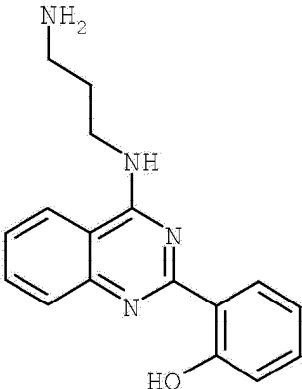
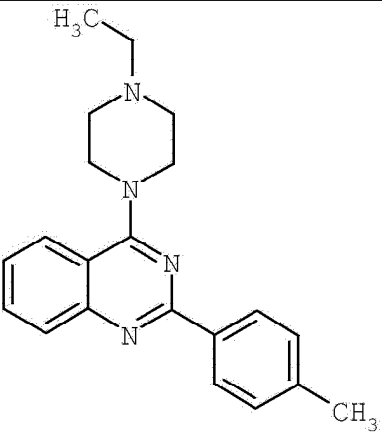
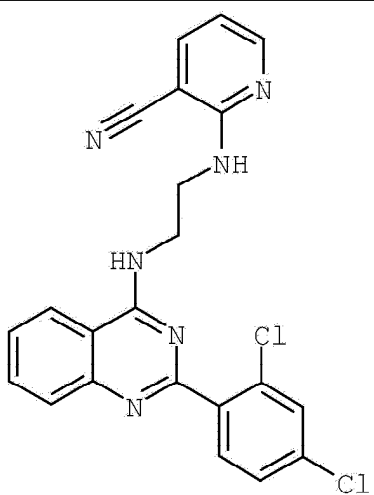
Соединение	№
	121
	122
	123

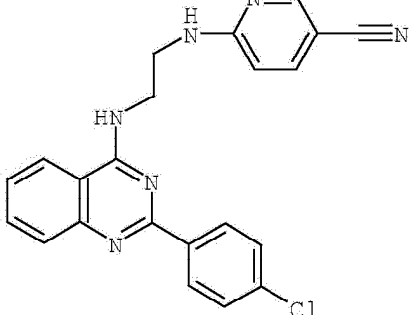
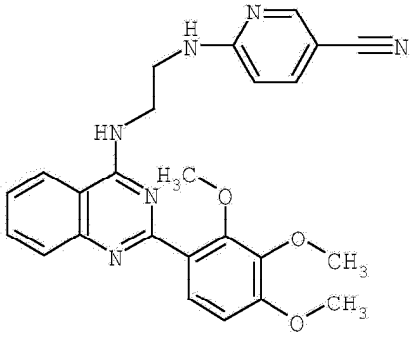
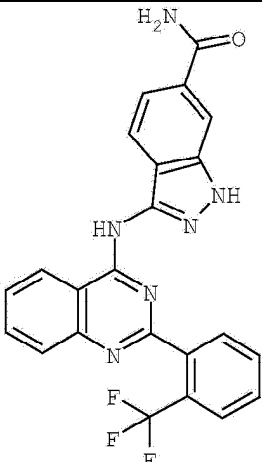
Соединение	№
	124
	125
	126

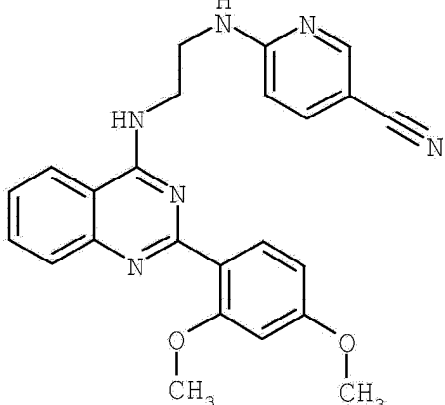
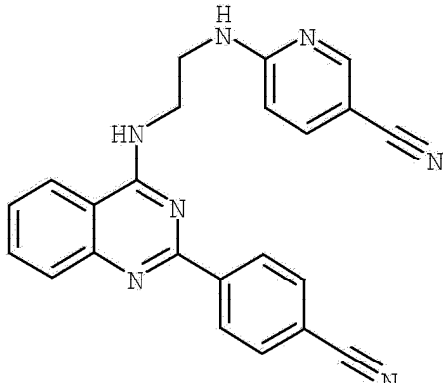
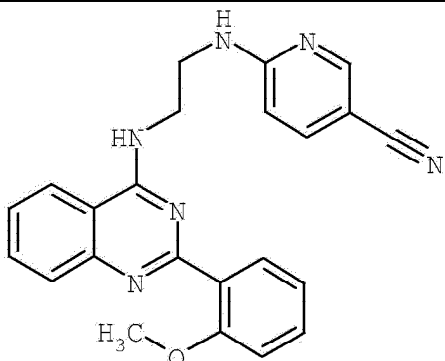
Соединение	№	Соединение	№
	127		130
	128		131
	129		132

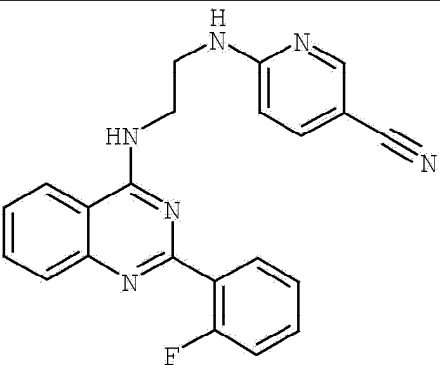
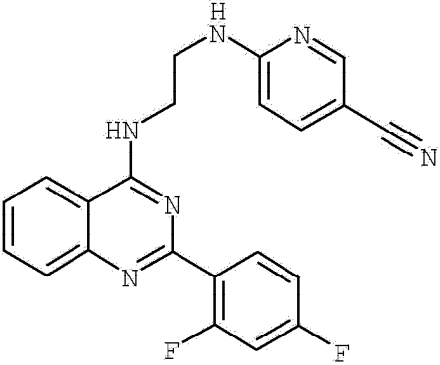
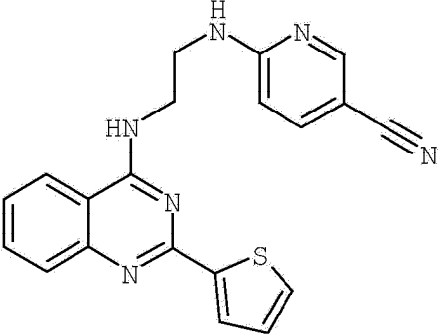
Соединение	№
	133
	134
	135

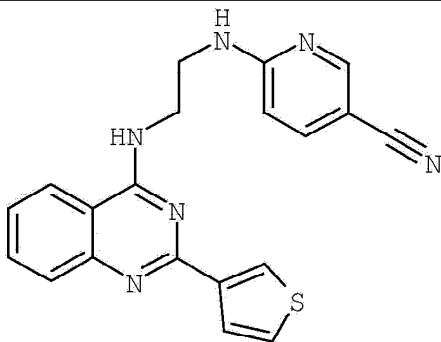
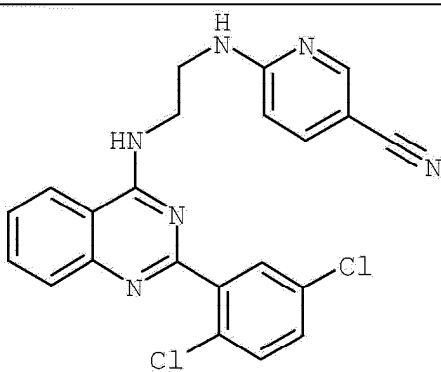
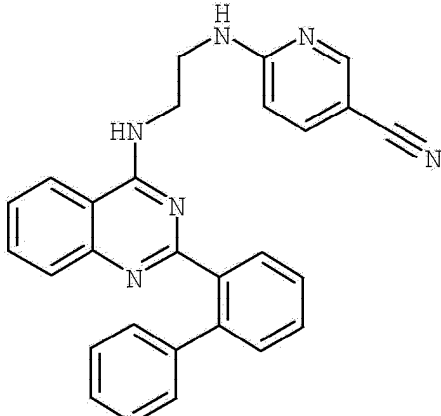
Соединение	№
	136
	137
	138

Соединение	№	Соединение	№
	139		142
	140		143
	141		144

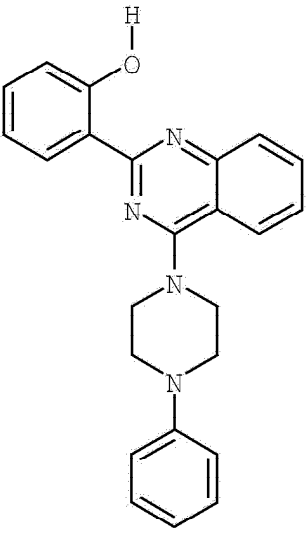
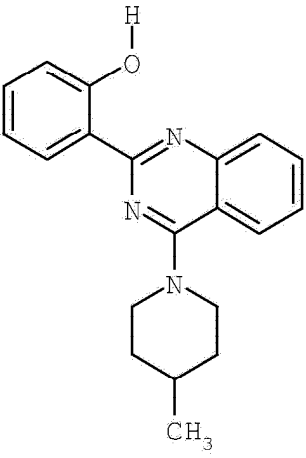
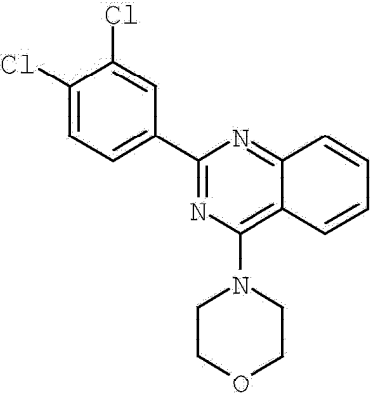
Соединение	№
	145
	146
	147

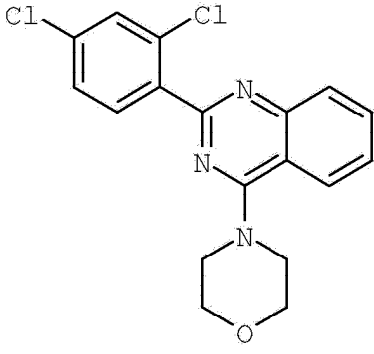
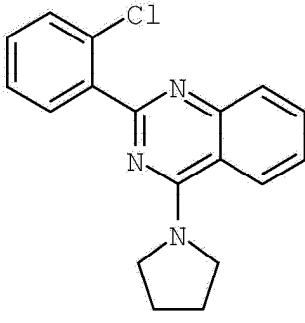
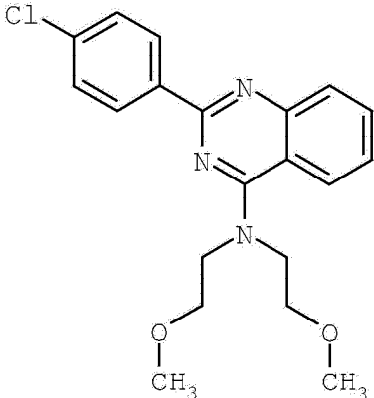
Соединение	№
	148
	149
	150

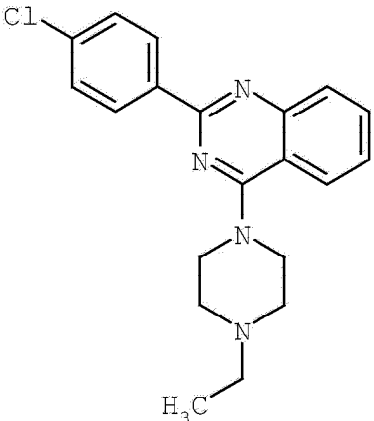
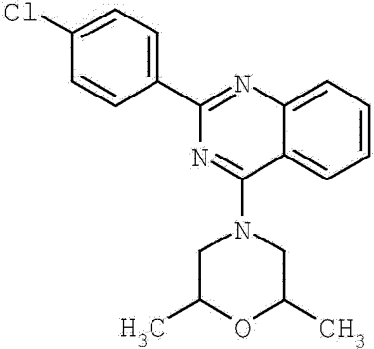
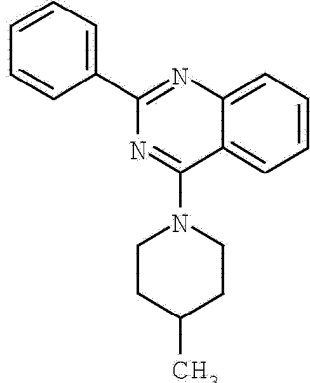
Соединение	№
	151
	152
	153

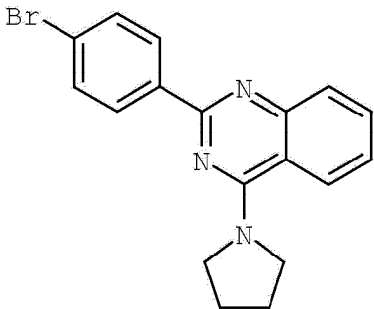
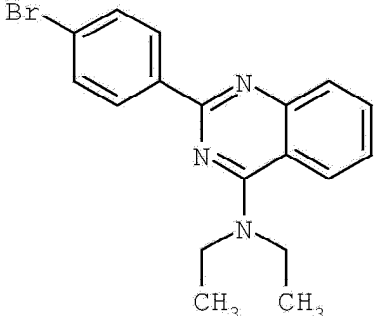
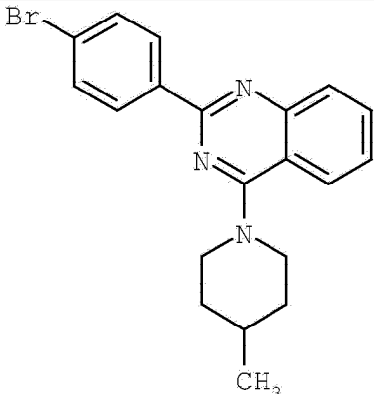
Соединение	№
	154
	155
	156

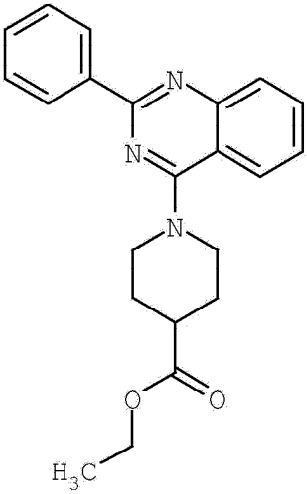
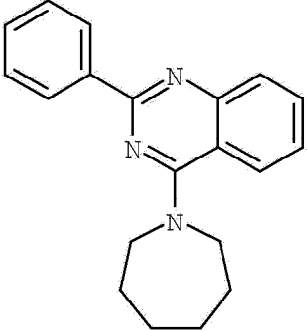
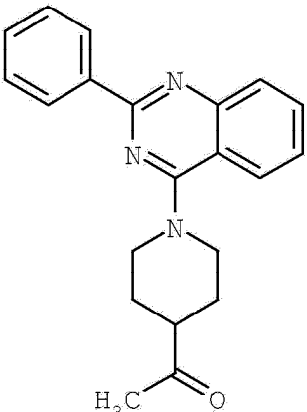
Соединение	№
	160
	161
	162

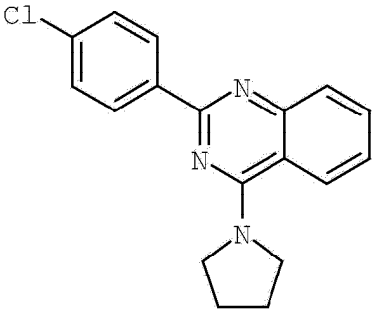
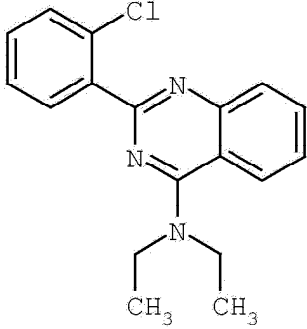
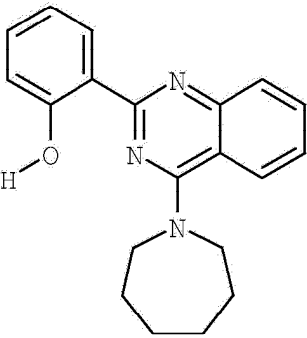
Соединение	№
	163
	164
	165

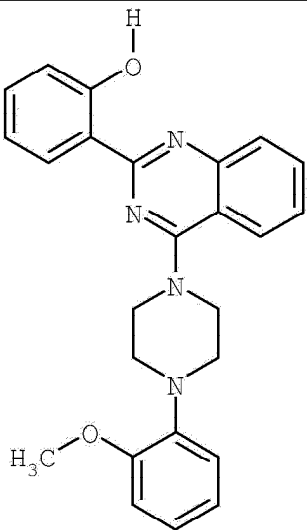
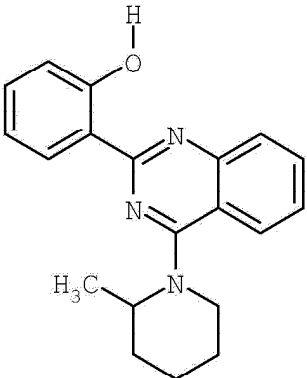
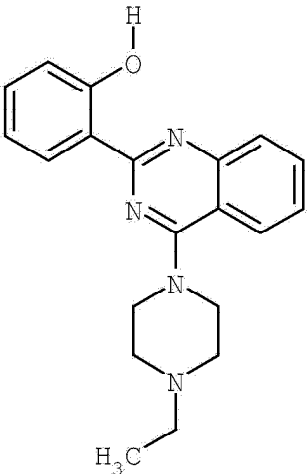
Соединение	№
	166
	167
	168

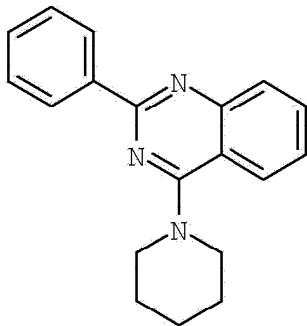
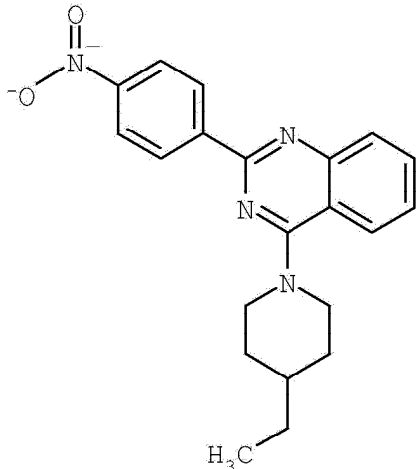
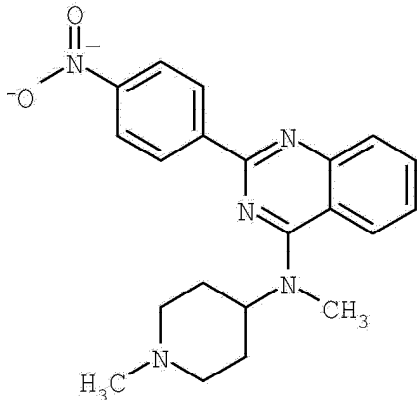
Соединение	№
	169
	170
	171

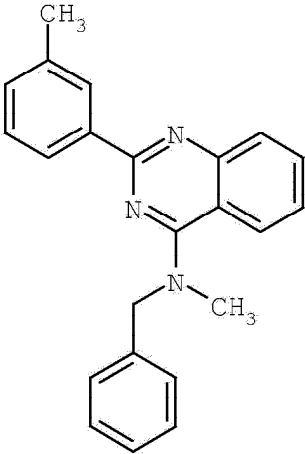
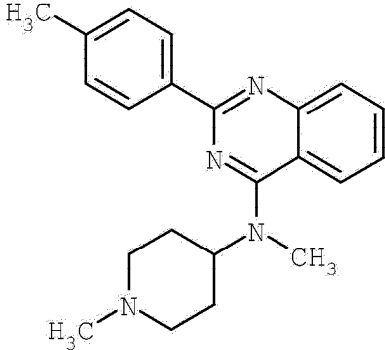
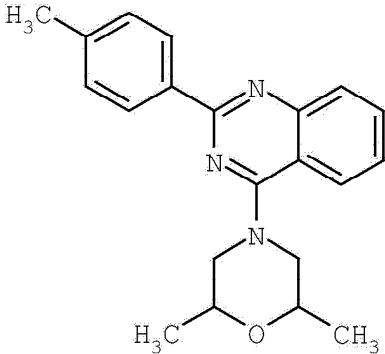
Соединение	№
	172
	173
	174

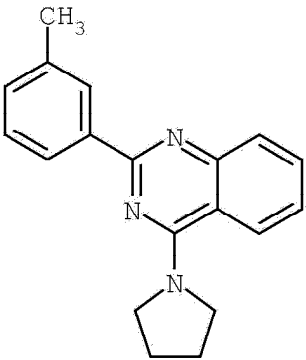
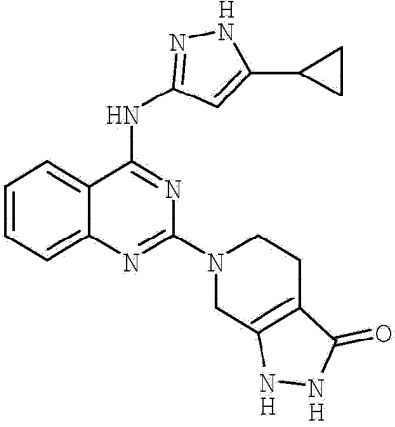
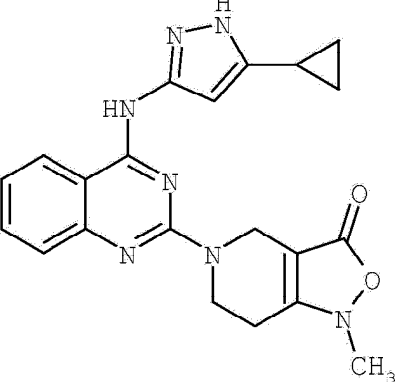
Соединение	№
	175
	176
	177

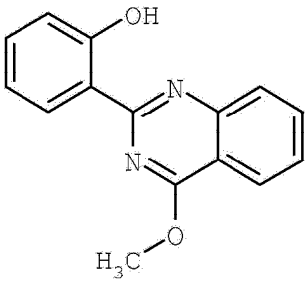
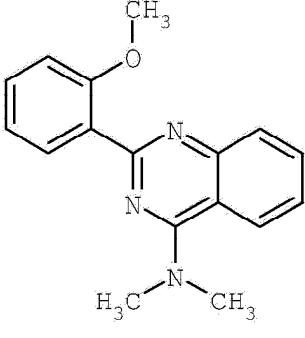
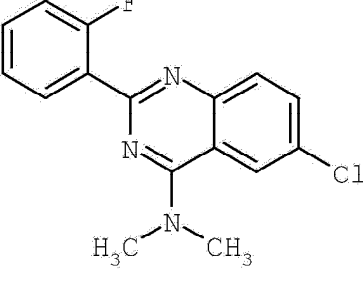
Соединение	№
	178
	179
	180

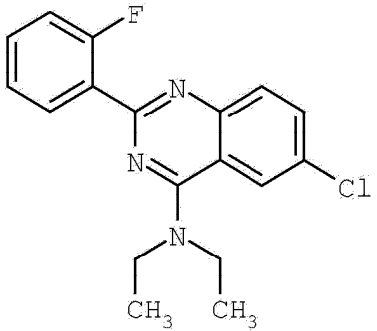
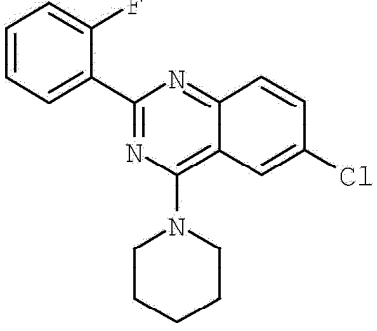
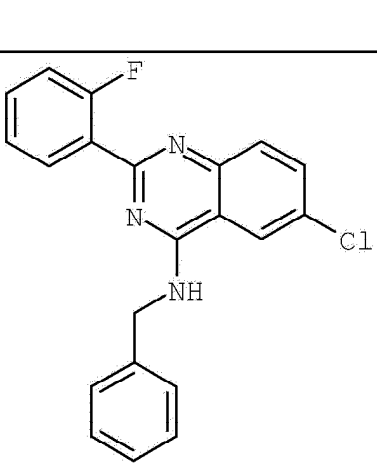
Соединение	№
	181
	182
	183

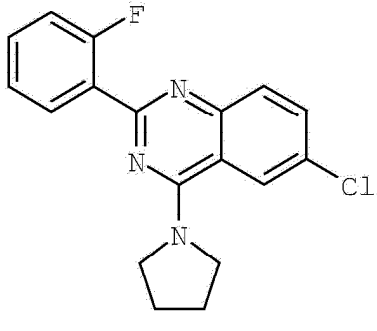
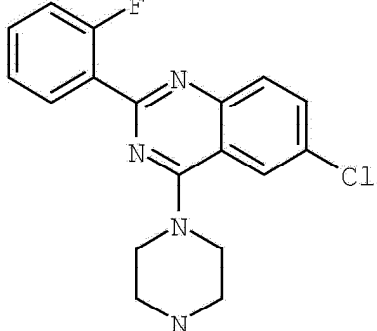
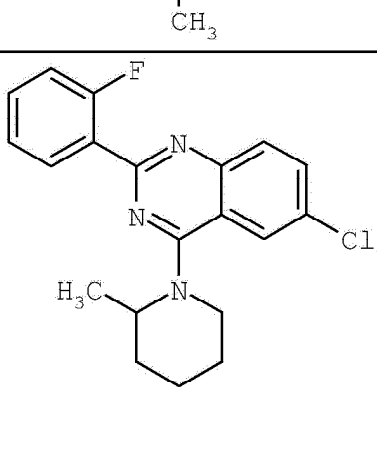
Соединение	№
	184
	185
	186

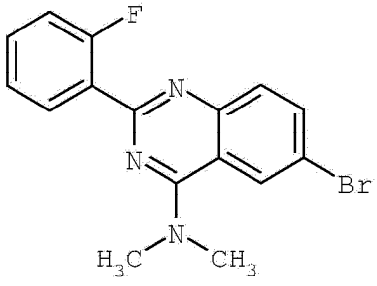
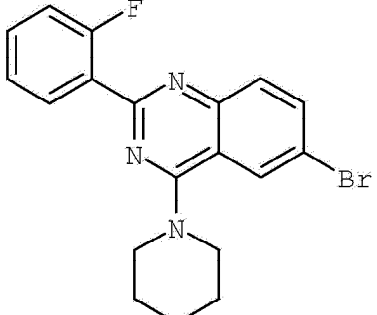
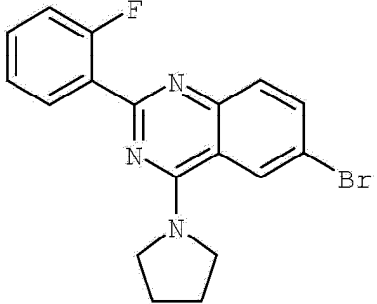
Соединение	№
 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n(c2)CN(C)Cc4ccccc4</chem>	190
 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n(c2)CN(C)C4CCCN(C)C4</chem>	191
 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n(c2)CN4CCOC(C)C4</chem>	192

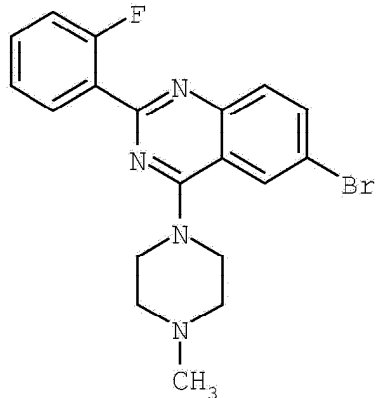
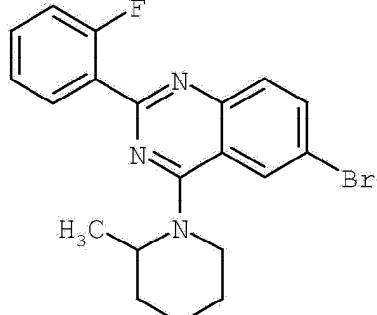
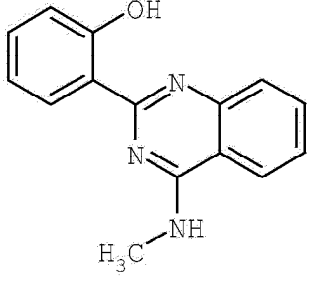
Соединение	№
	193
	194
	195

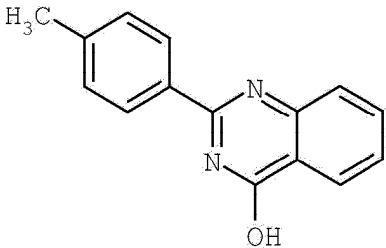
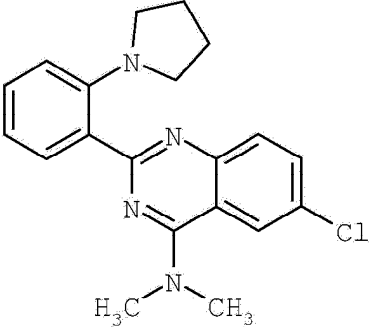
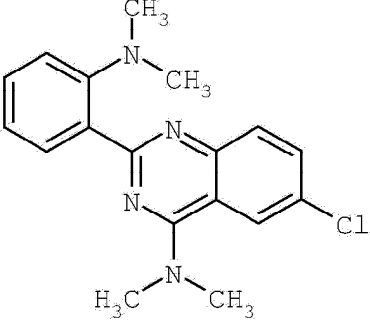
Соединение	№
	196
	197
	198

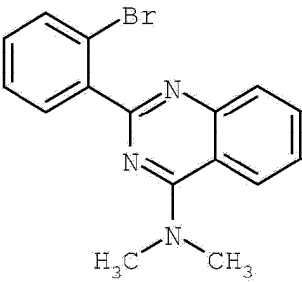
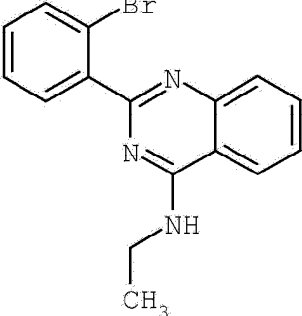
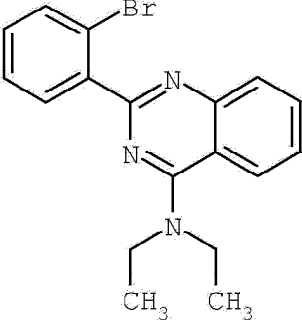
Соединение	№
	199
	200
	201

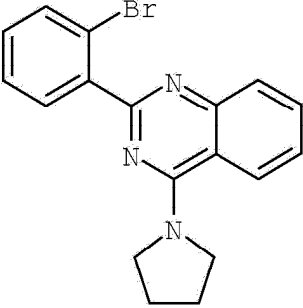
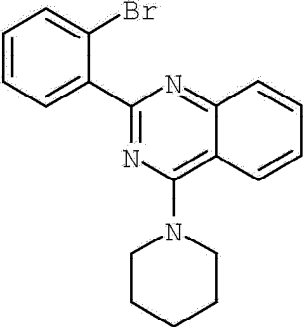
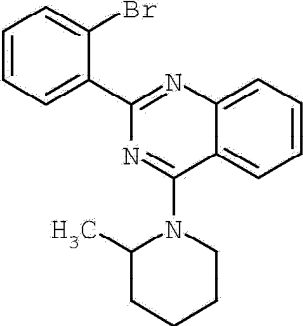
Соединение	№
	202
	203
	204

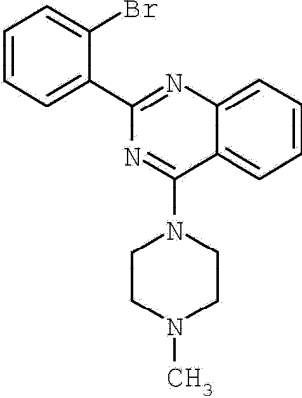
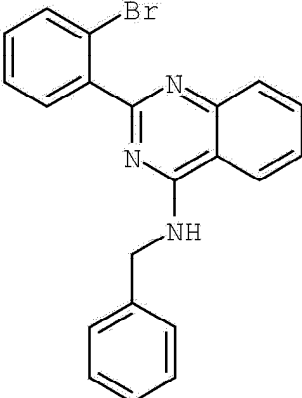
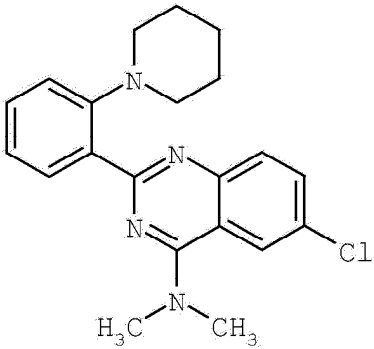
Соединение	№
	205
	206
	207

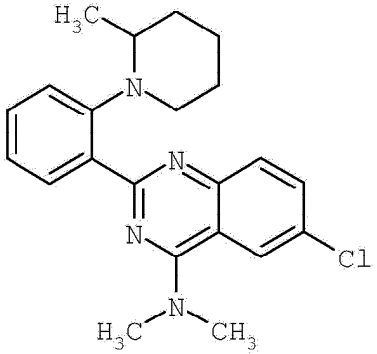
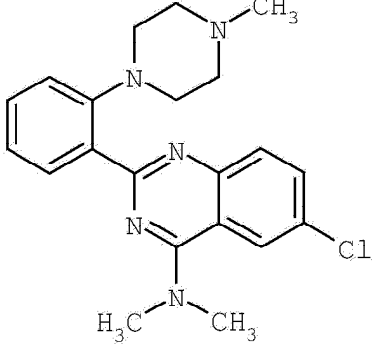
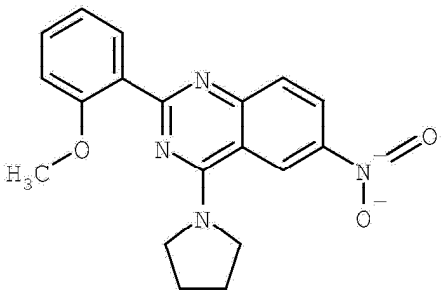
Соединение	№
	208
	209
	210

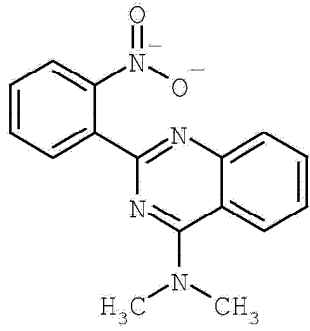
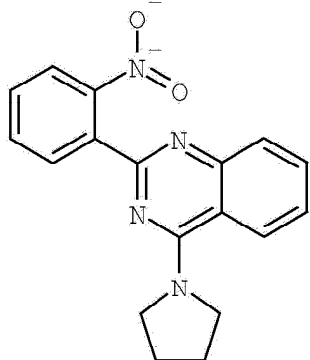
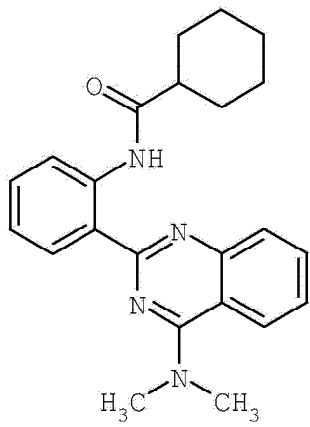
Соединение	№
	211
	212
	213

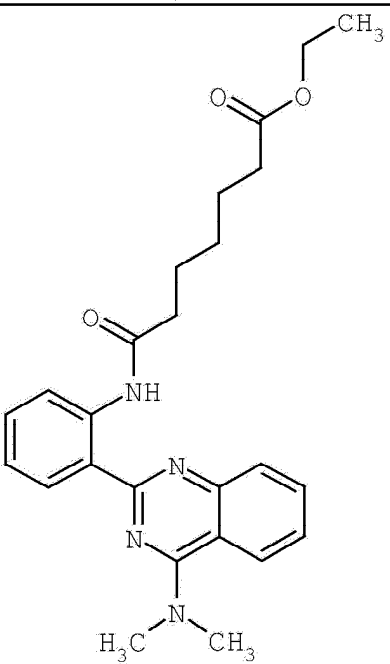
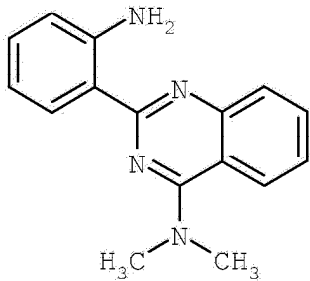
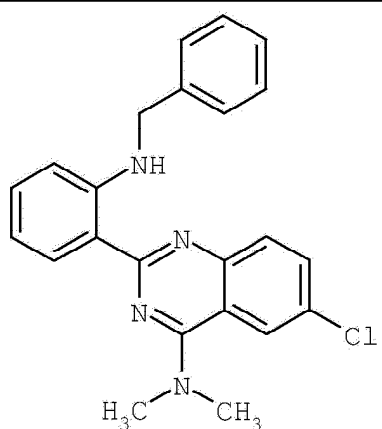
Соединение	№
	214
	215
	216

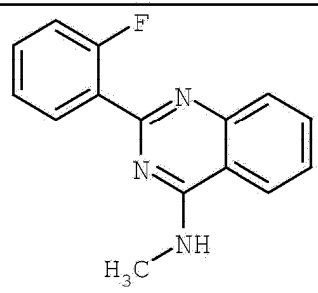
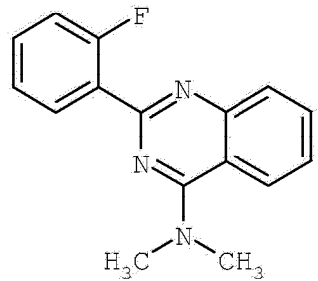
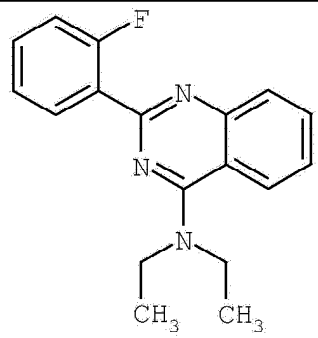
Соединение	№
	217
	218
	219

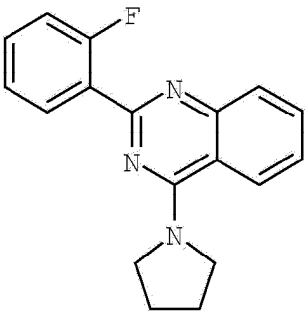
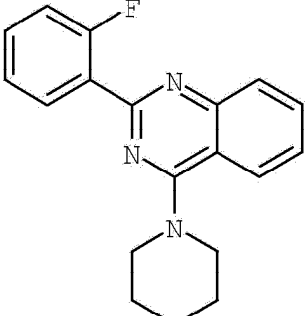
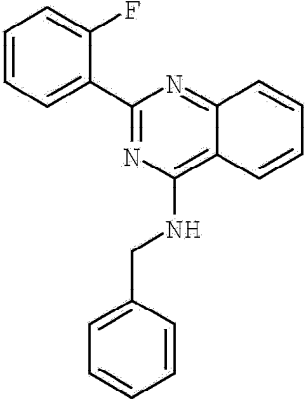
Соединение	№
	220
	221
	222

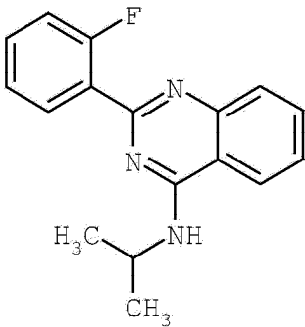
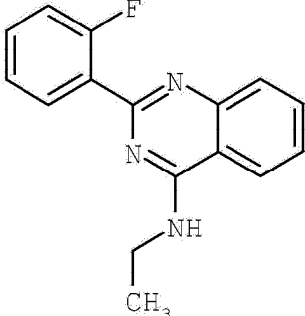
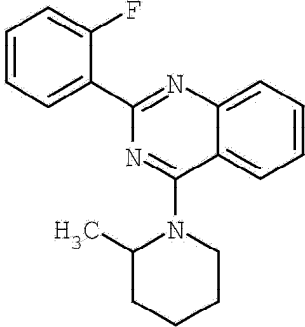
Соединение	№
	223
	224
	225

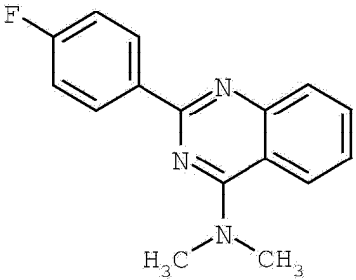
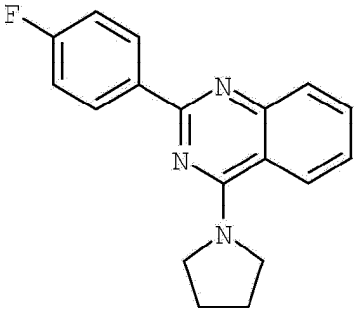
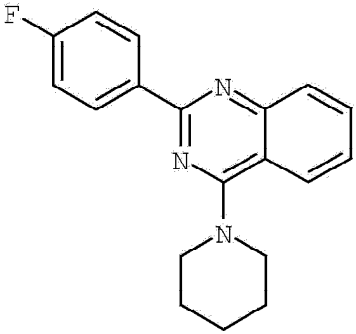
Соединение	№
	226
	227
	228

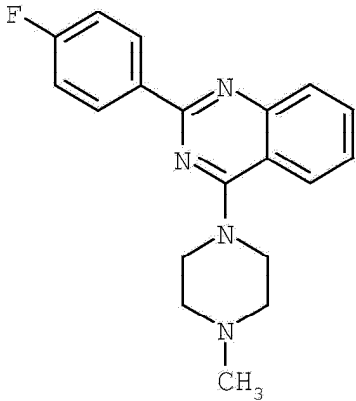
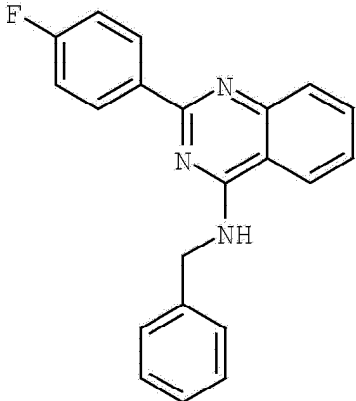
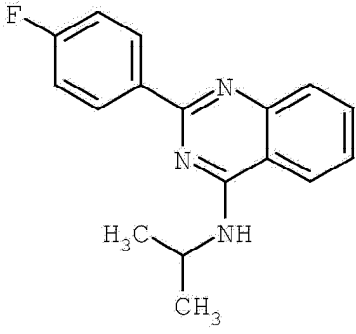
Соединение	№
	229
	230
	231

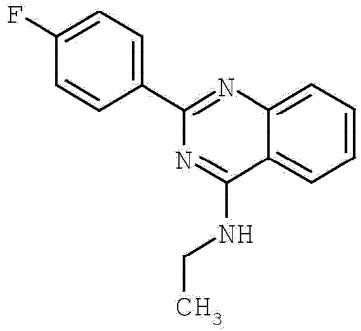
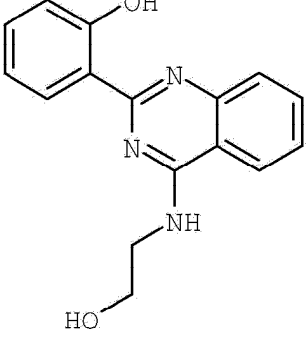
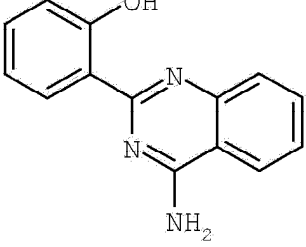
Соединение	№
	232
	233
	234

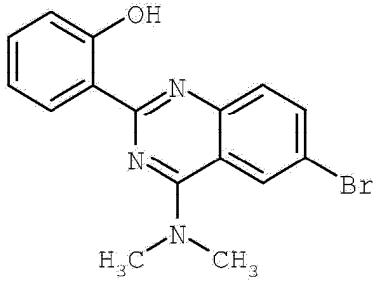
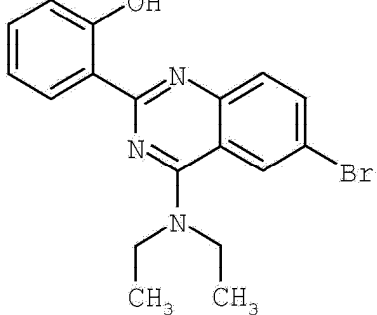
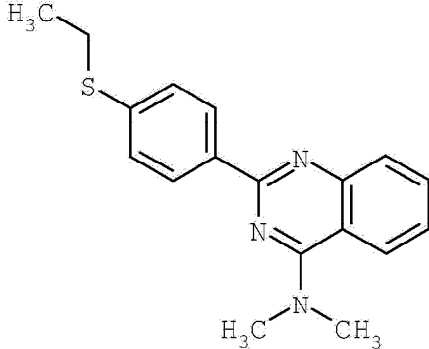
Соединение	№
	235
	236
	237

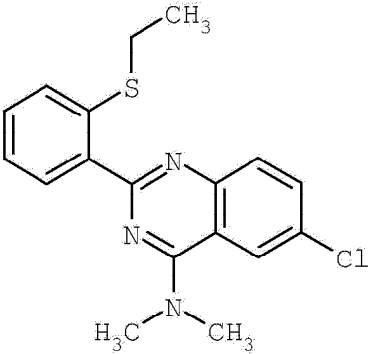
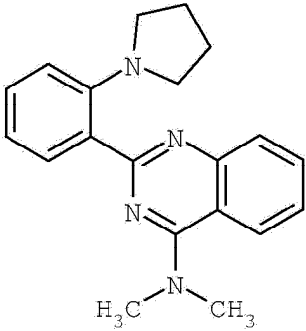
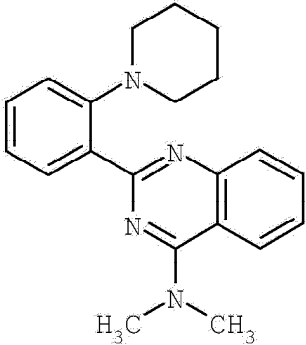
Соединение	№
	238
	239
	240

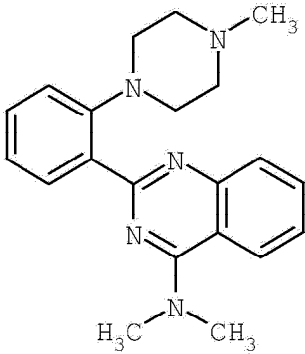
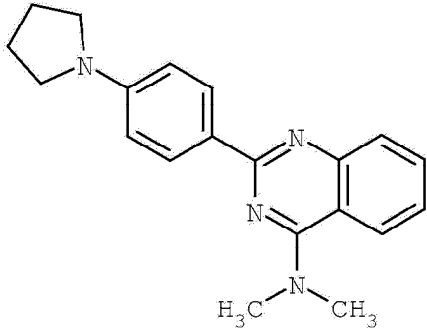
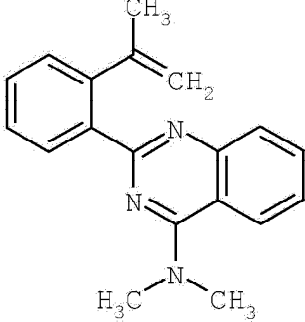
Соединение	№
	241
	242
	243

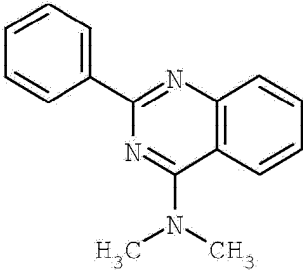
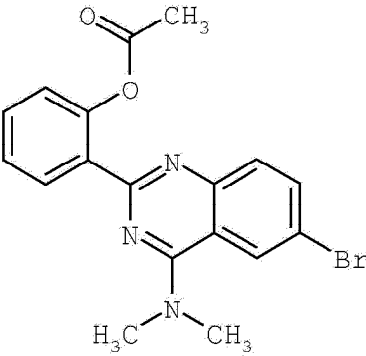
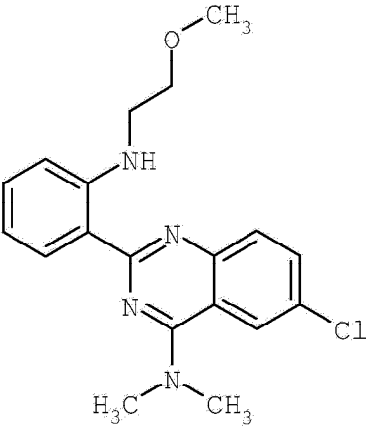
Соединение	№
	244
	245
	246

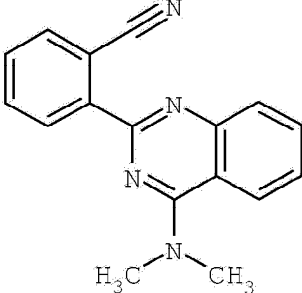
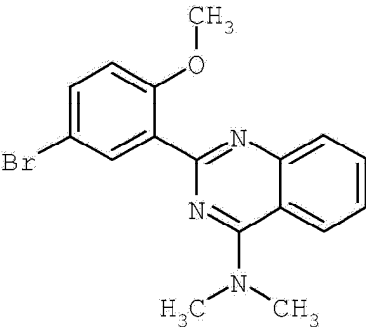
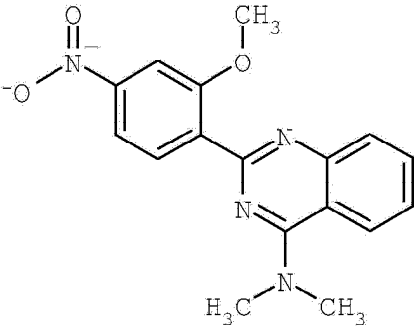
Соединение	№
	247
	248
	249

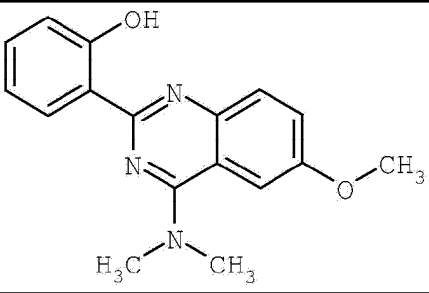
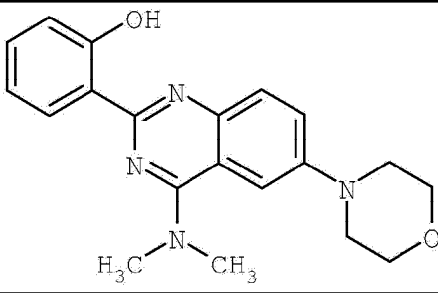
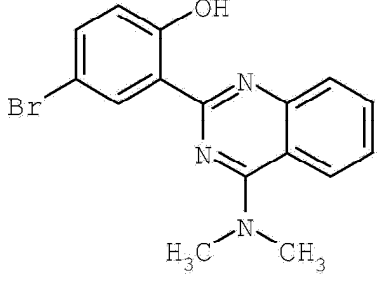
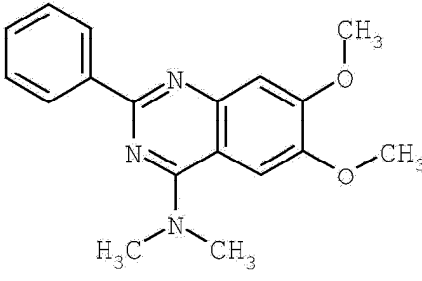
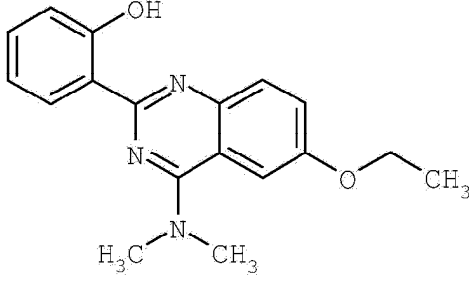
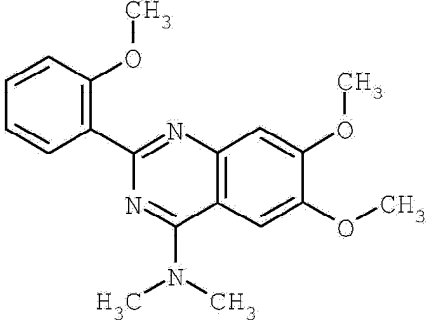
Соединение	№
	250
	251
	252

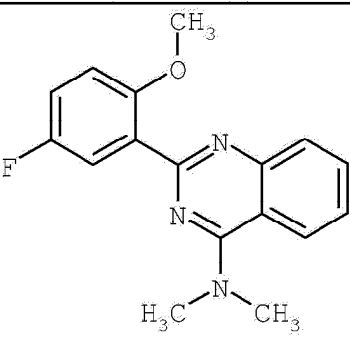
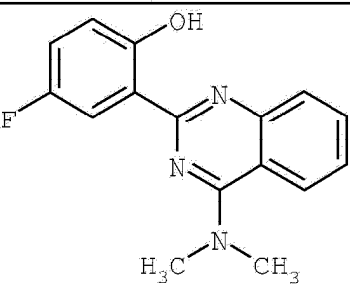
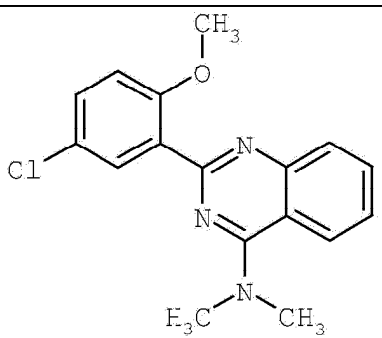
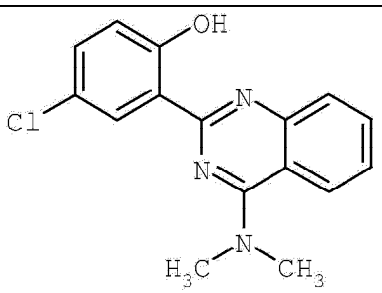
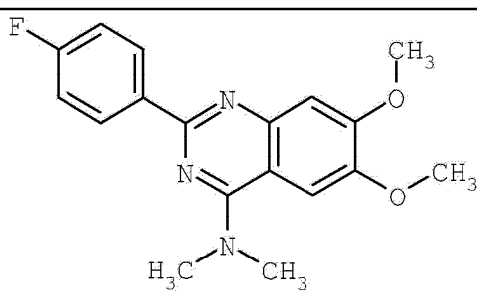
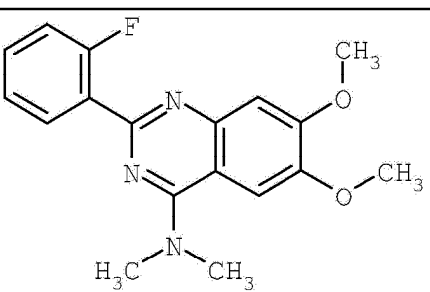
Соединение	№
	253
	254
	255

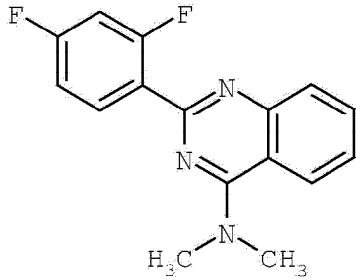
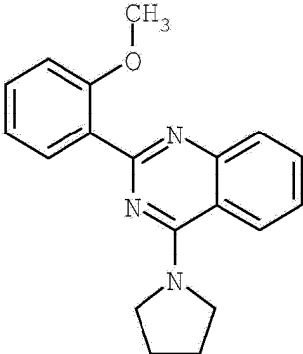
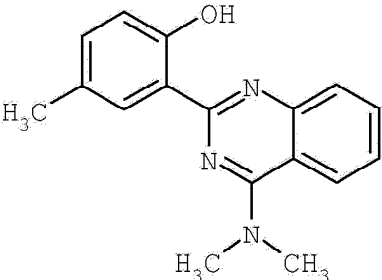
Соединение	№
	256
	257
	258

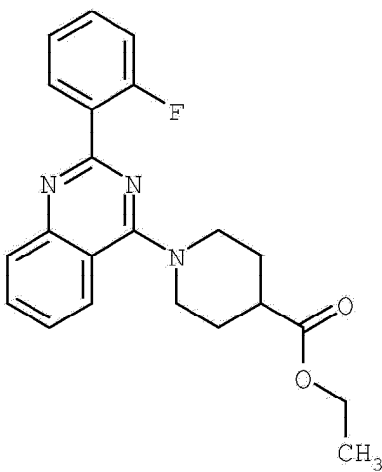
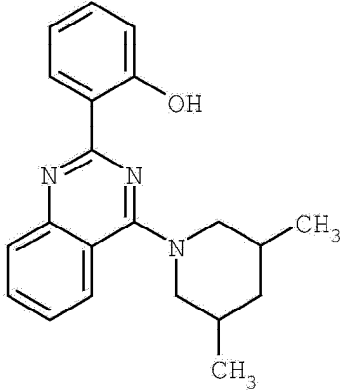
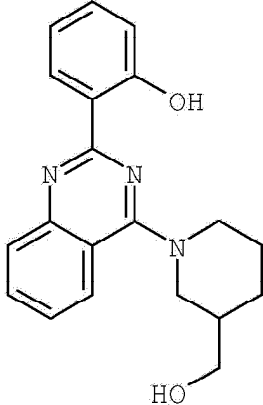
Соединение	№
 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2nc1-c3ccccc3</chem>	259
 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1-c2nc3cc(Br)ccc3nc2N(C)C</chem>	260
 <chem>COCNCCc1ccccc1-c2nc3cc(Cl)ccc3nc2N(C)C</chem>	261

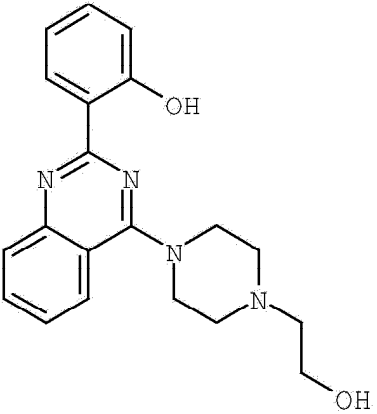
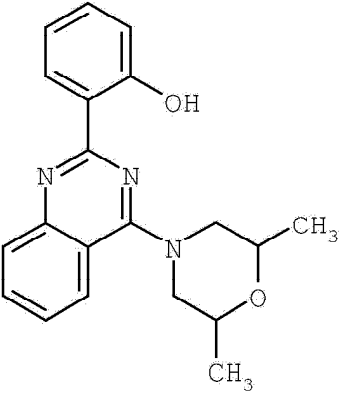
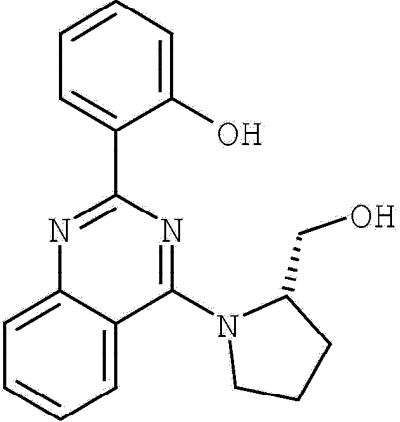
Соединение	№
 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2nc1-c3ccc(C#N)cc3</chem>	262
 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2nc1-c3cc(OC)c(Br)cc3</chem>	263
 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2nc1-c3cc(OC)c([N+](=O)[O-])cc3</chem>	264

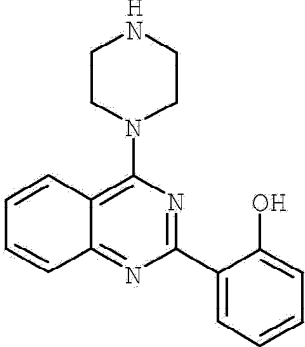
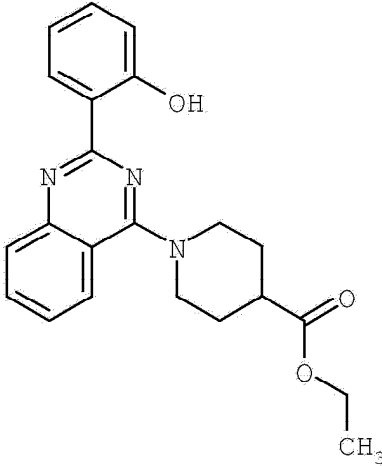
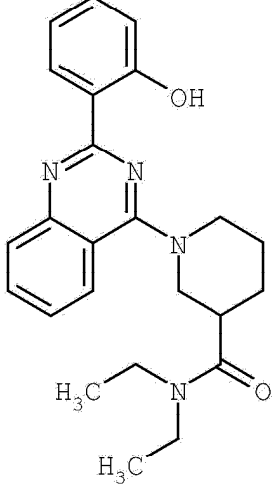
Соединение	№	Соединение	№
	265		268
	266		269
	267		270

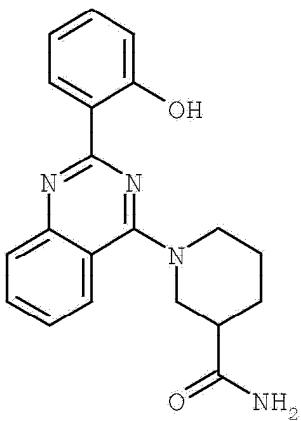
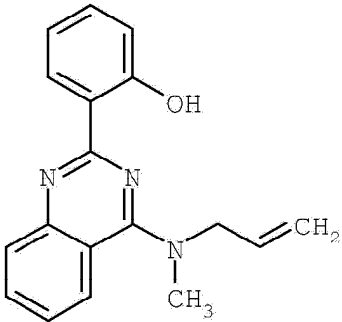
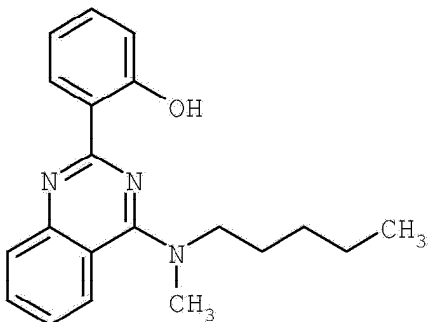
Соединение	№	Соединение	№
	271		274
	272		275
	273		276

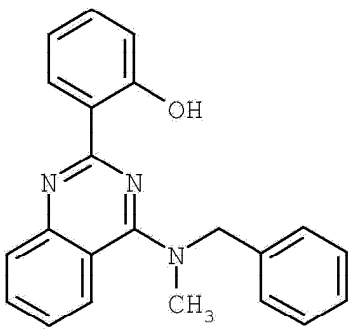
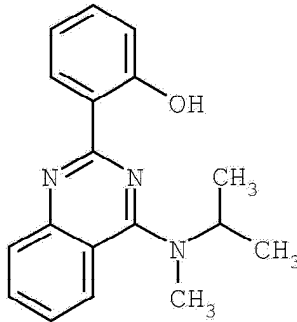
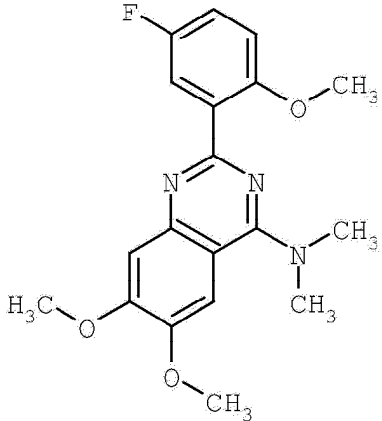
Соединение	№
	277
	278
	279

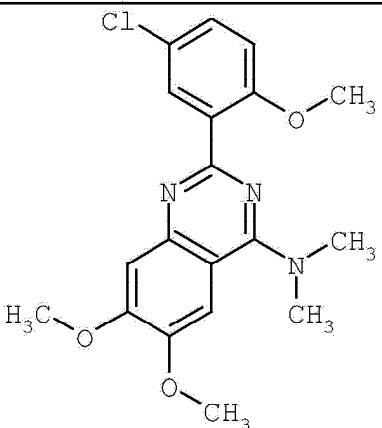
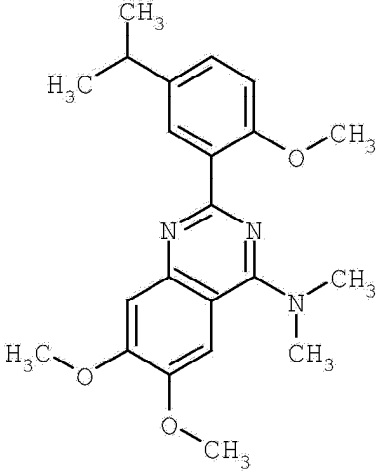
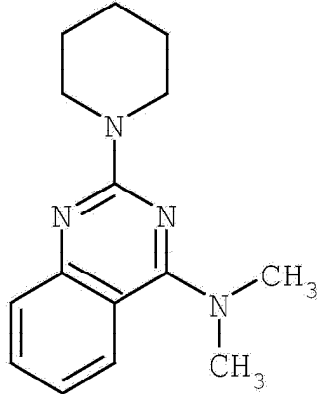
Соединение	№
	280
	281
	282

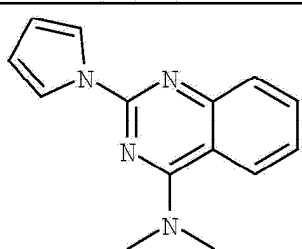
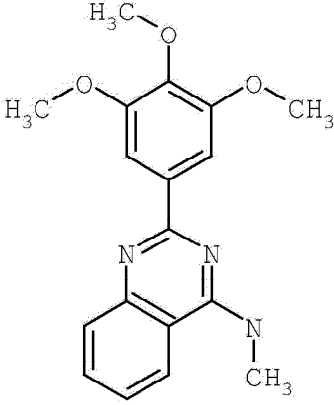
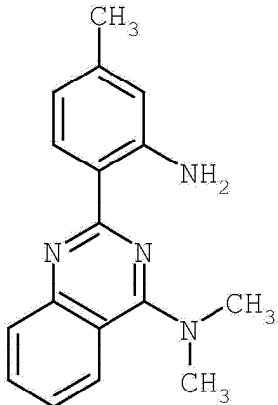
Соединение	№
	283
	284
	285

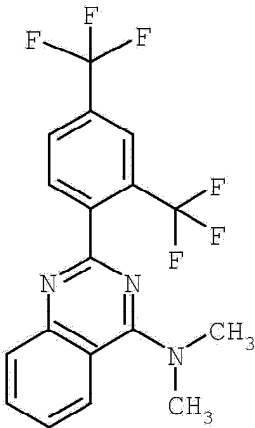
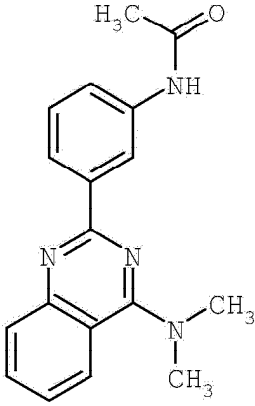
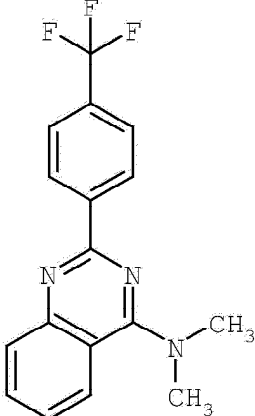
Соединение	№
	286
	287
	288

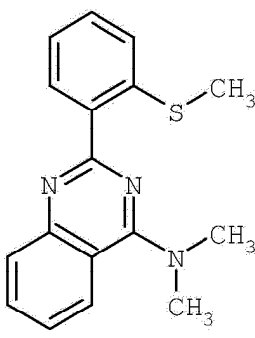
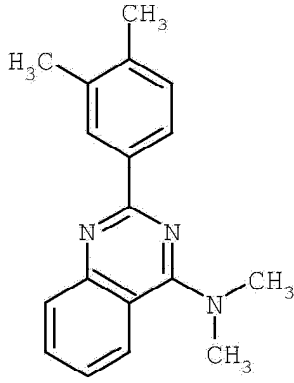
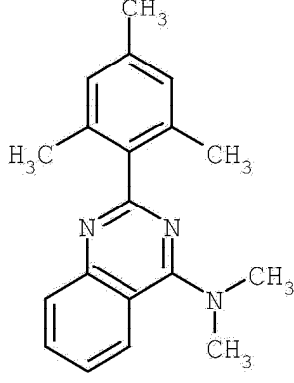
Соединение	№
	289
	290
	291

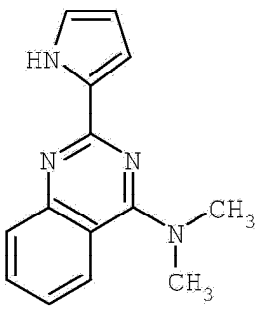
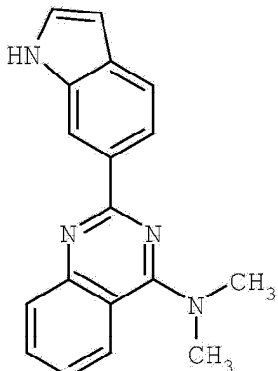
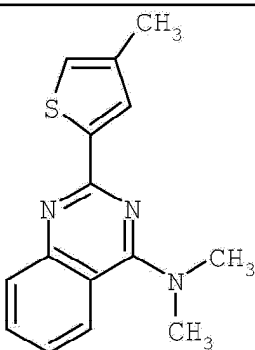
Соединение	№
	292
	293
	294

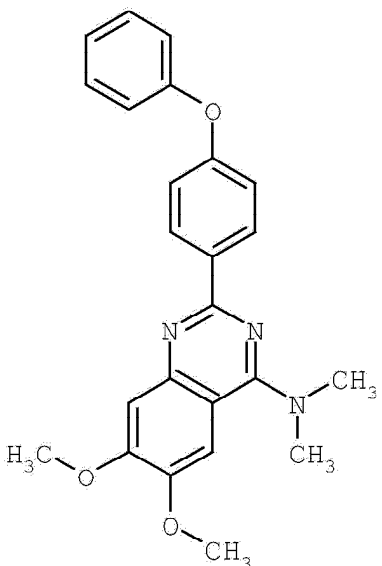
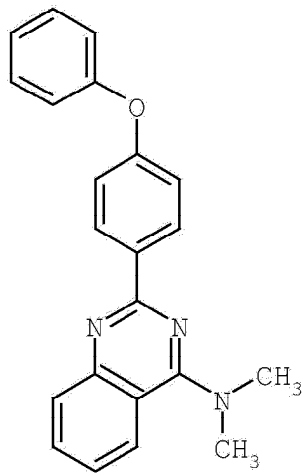
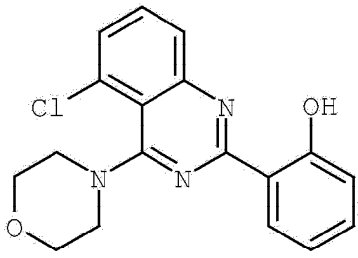
Соединение	№
	295
	296
	297

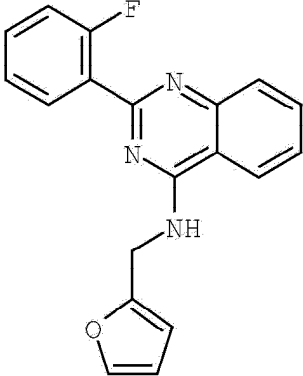
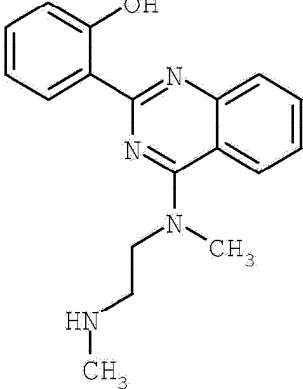
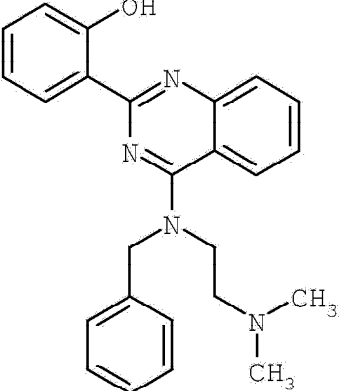
Соединение	№
	298
	299
	300

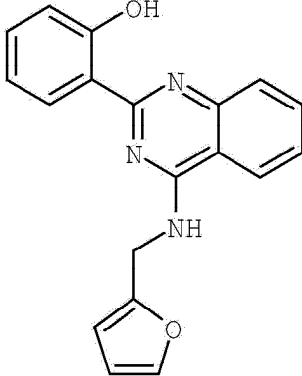
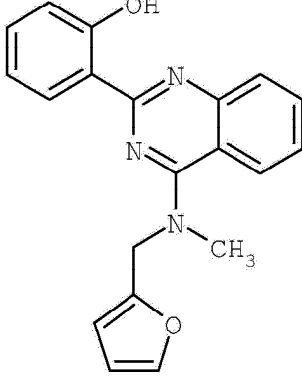
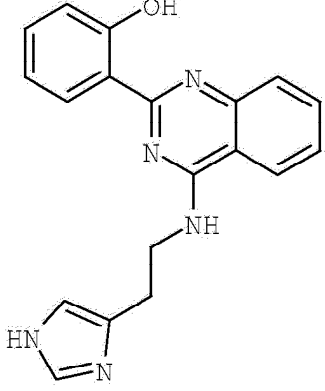
Соединение	№
	301
	302
	303

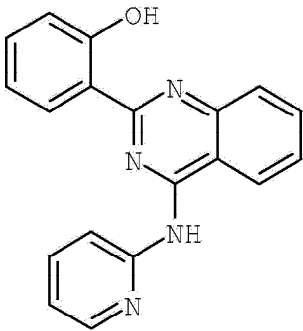
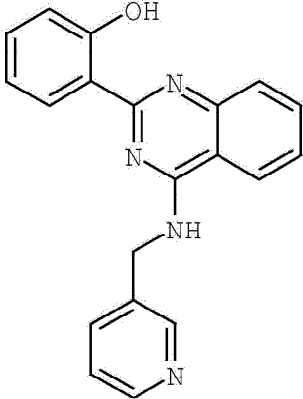
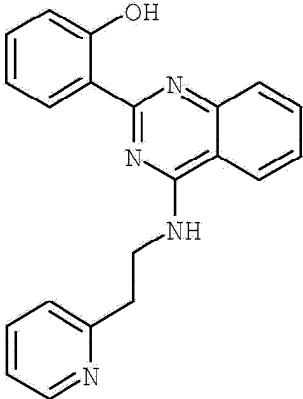
Соединение	№
	304
	305
	306

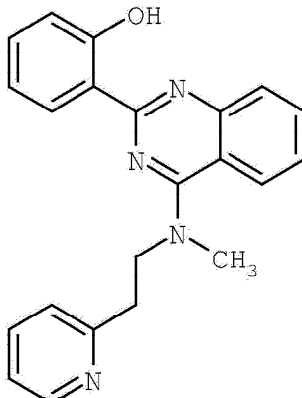
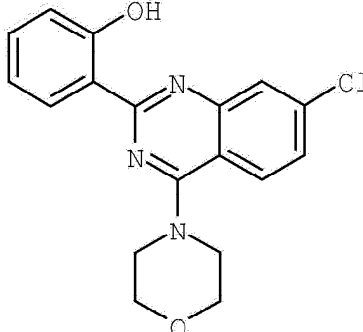
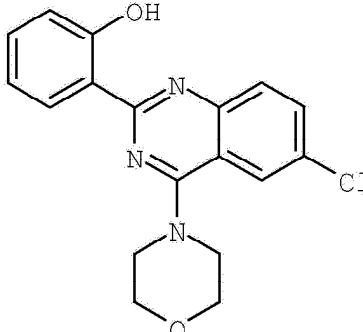
Соединение	№
	307
	308
	309

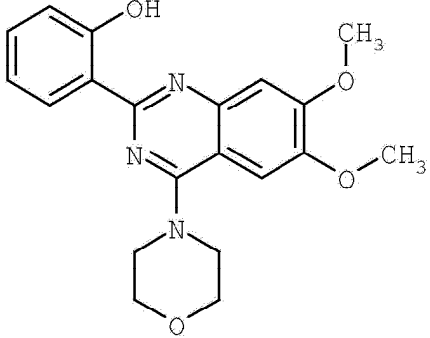
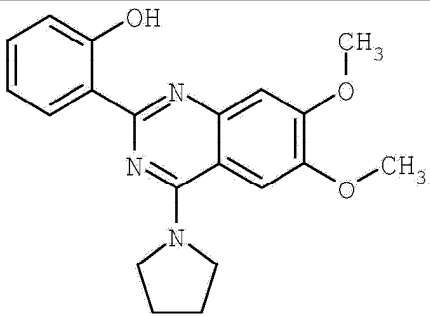
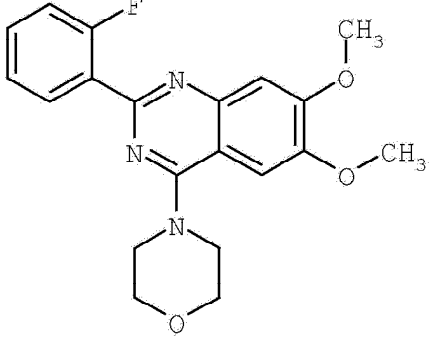
Соединение	№
	310
	311
	312

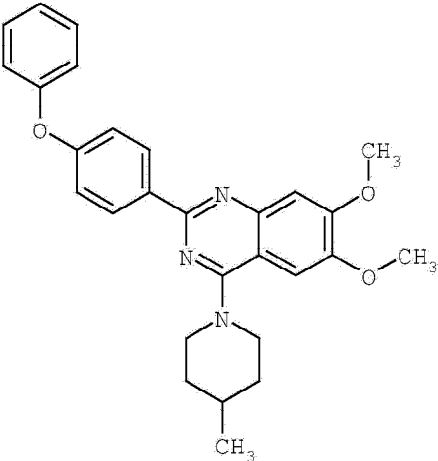
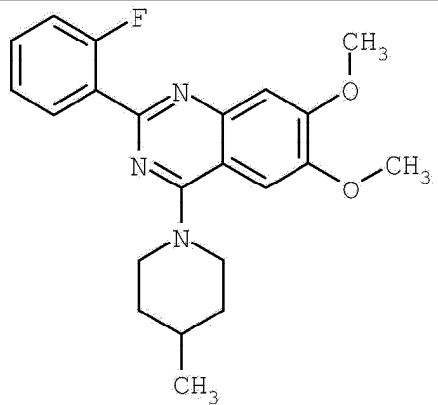
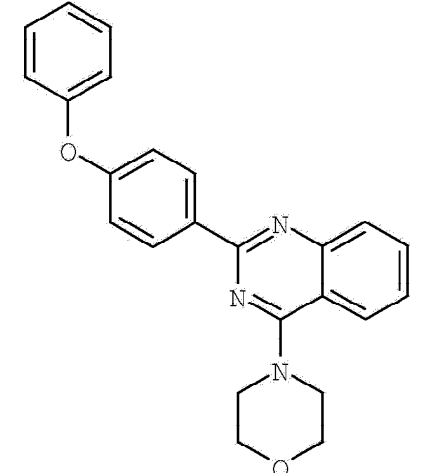
Соединение	№
	313
	314
	315

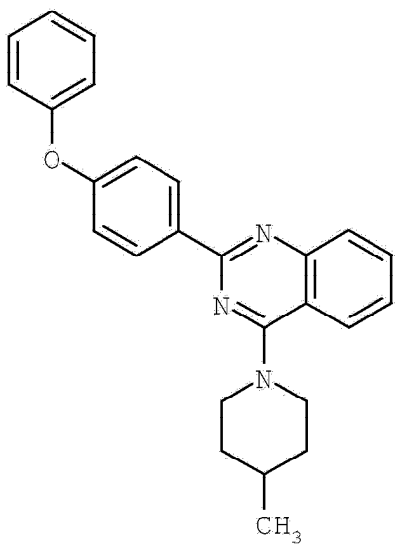
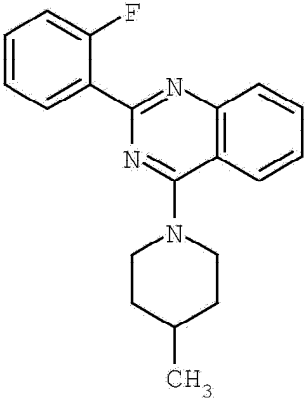
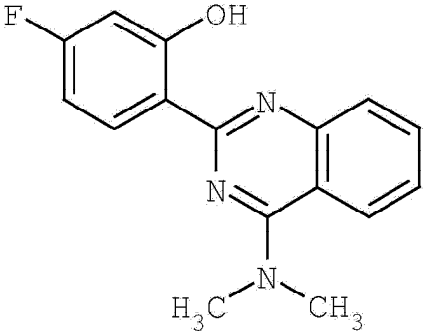
Соединение	№
	316
	317
	318

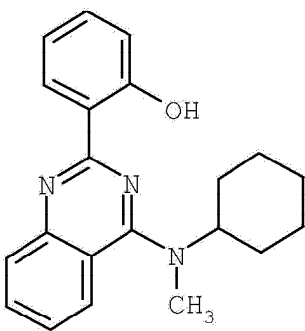
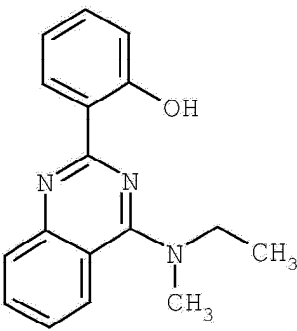
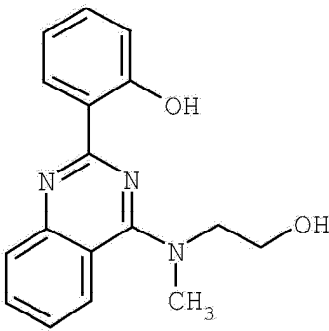
Соединение	№
	319
	320
	321

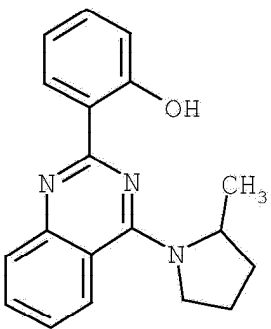
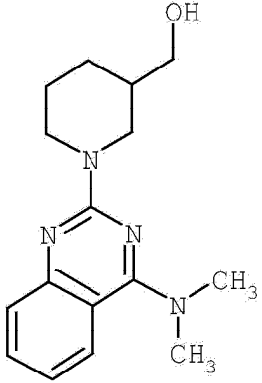
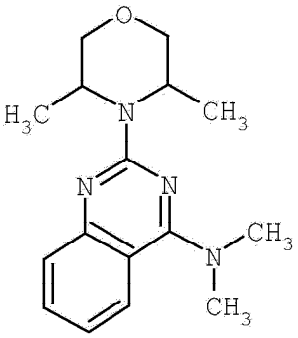
Соединение	№
	322
	323
	324

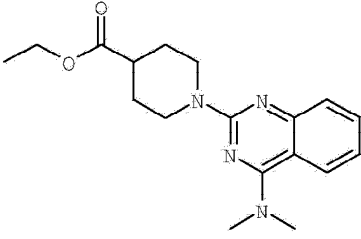
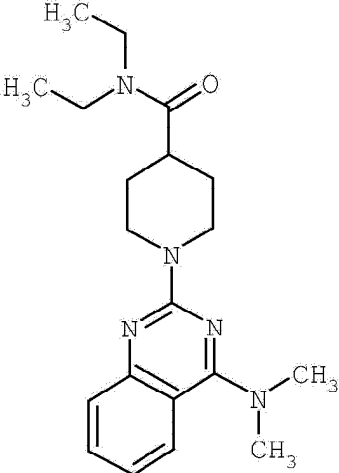
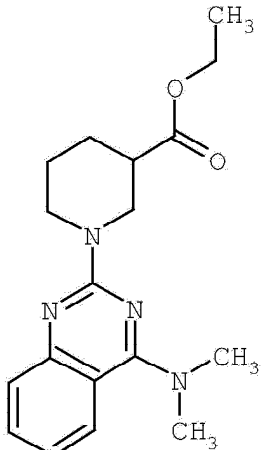
Соединение	№
	325
	326
	327

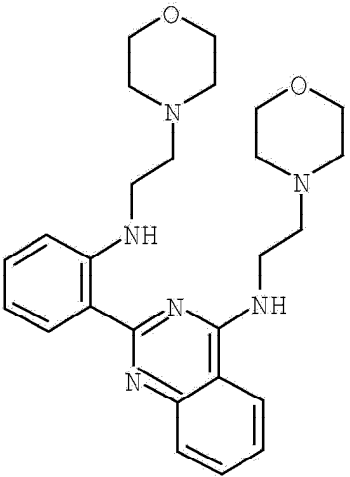
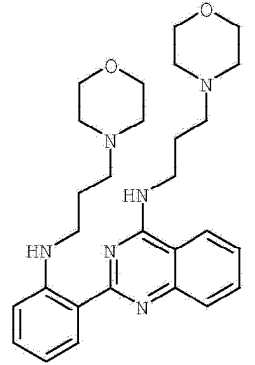
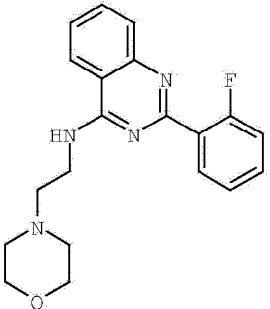
Соединение	№
	328
	329
	330

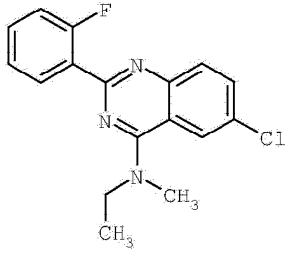
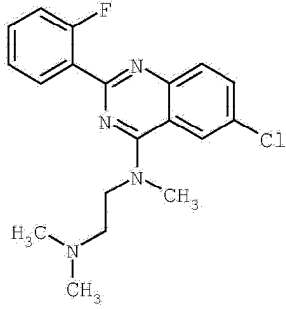
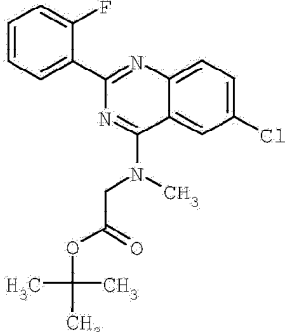
Соединение	№
	331
	332
	333

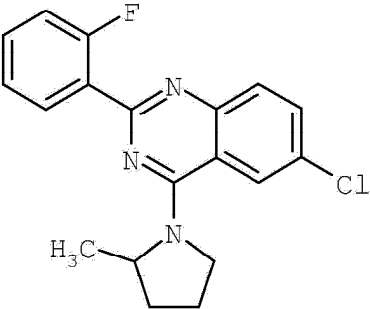
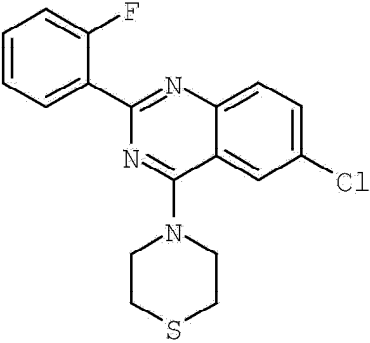
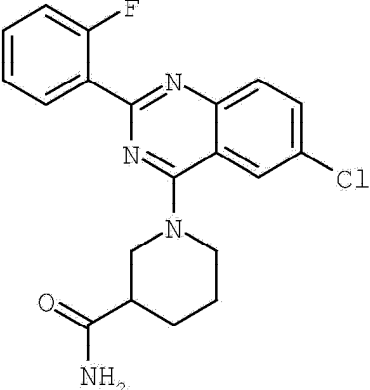
Соединение	№
	334
	335
	336

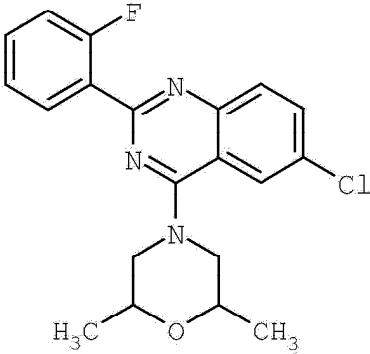
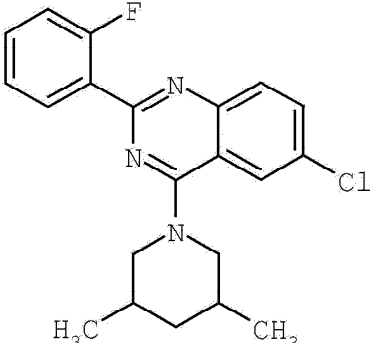
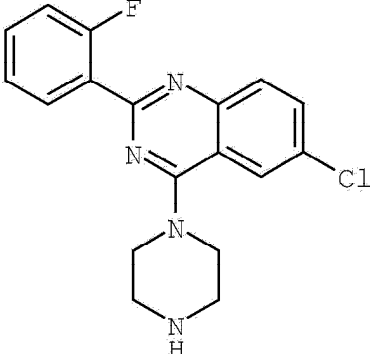
Соединение	№
	337
	338
	339

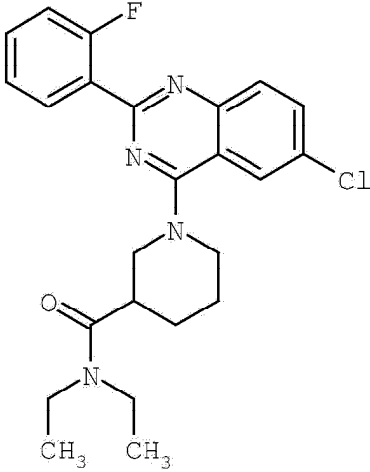
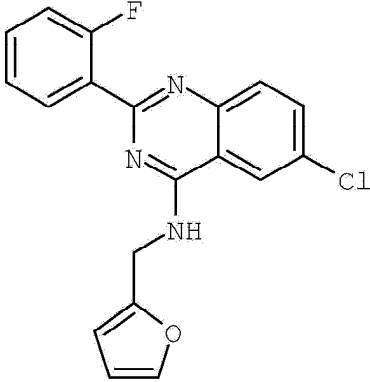
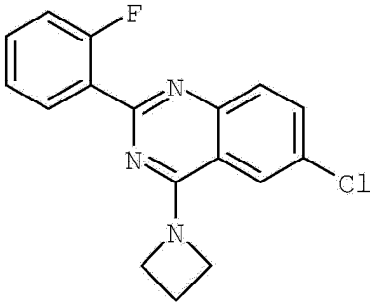
Соединение	№
	340
	341
	342

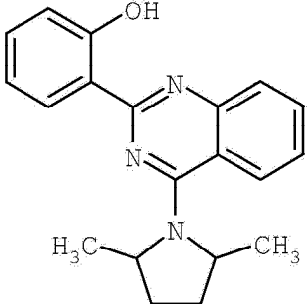
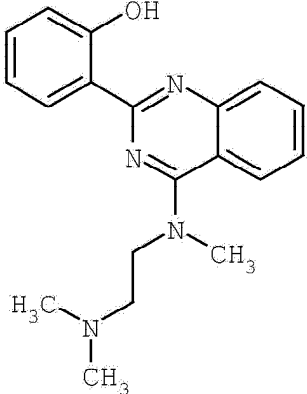
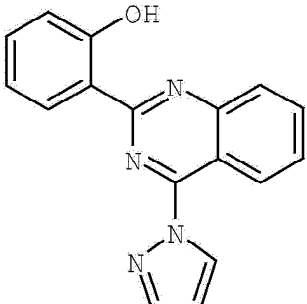
Соединение	№
	343
	344
	345

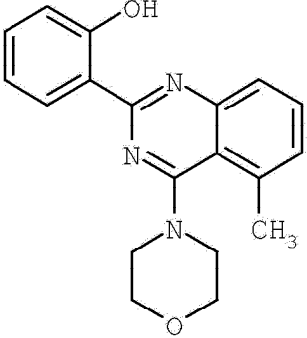
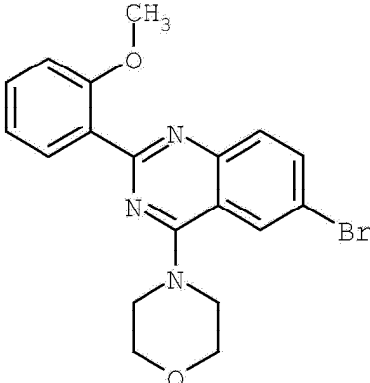
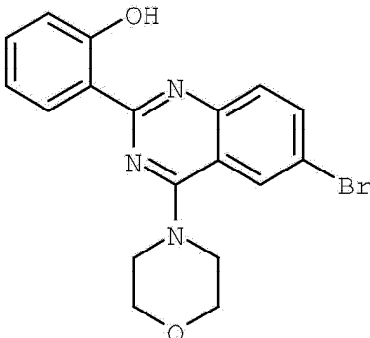
Соединение	№
	346
	347
	348

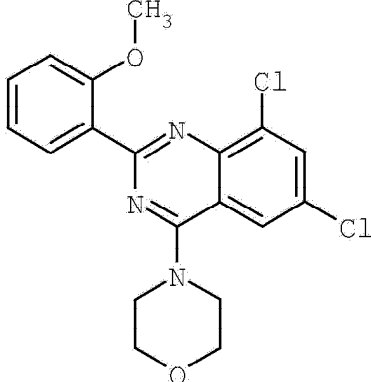
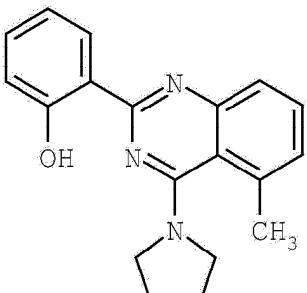
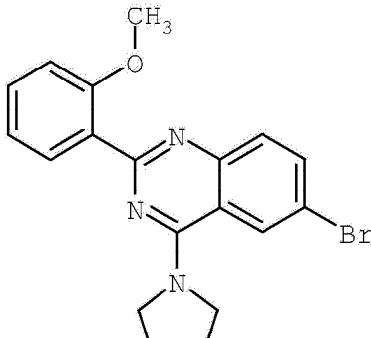
Соединение	№
	349
	350
	351

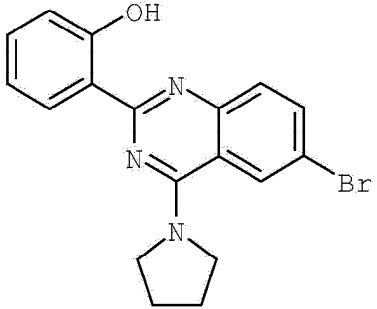
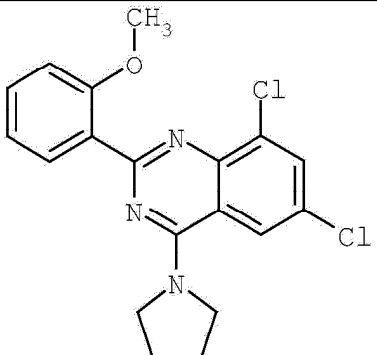
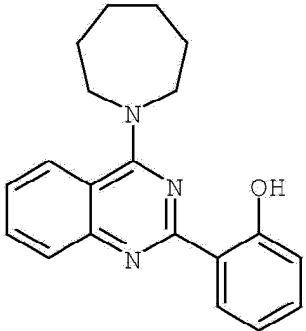
Соединение	№
	352
	353
	354

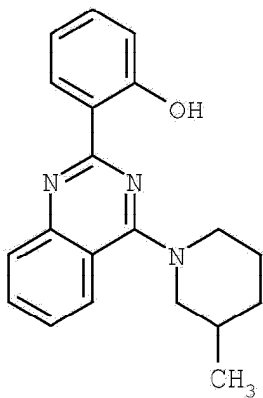
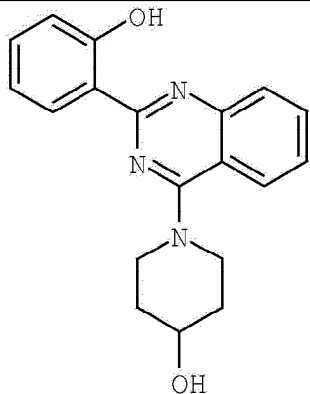
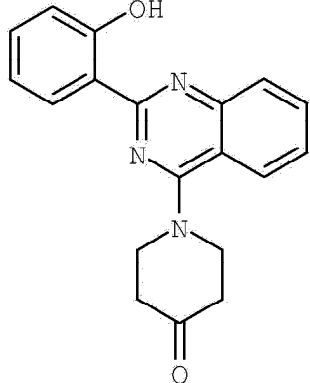
Соединение	№
	355
	356
	357

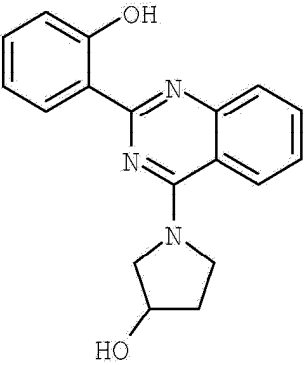
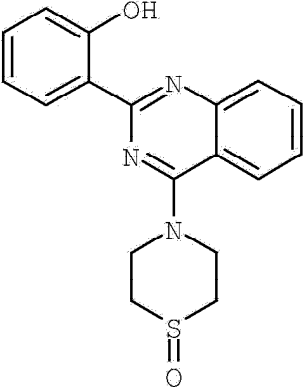
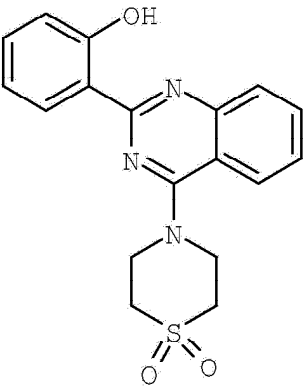
Соединение	№
	358
	359
	360

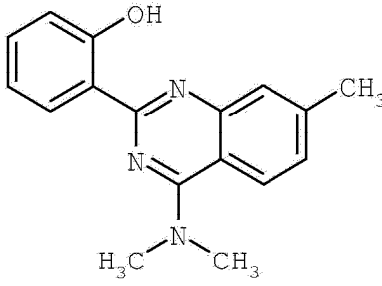
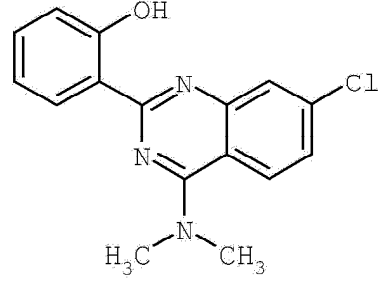
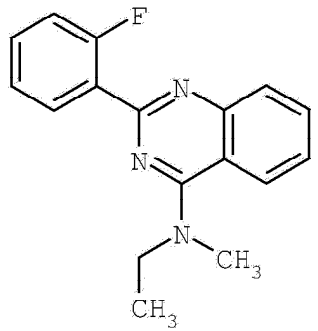
Соединение	№
	361
	362
	363

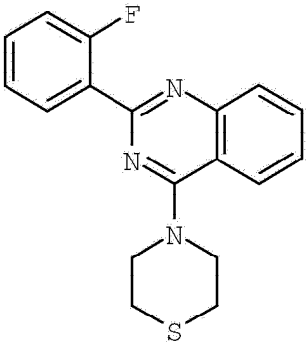
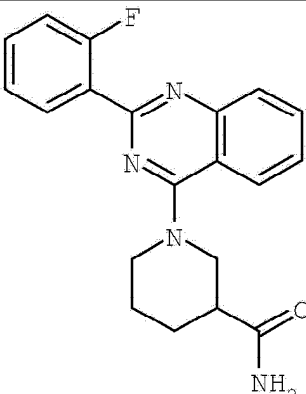
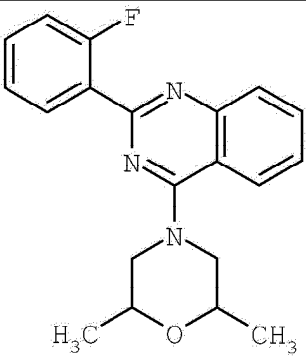
Соединение	№
	364
	365
	366

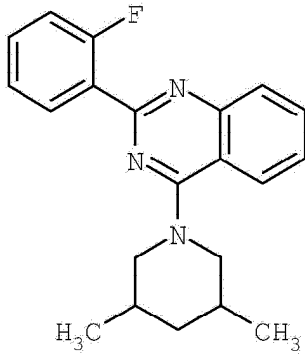
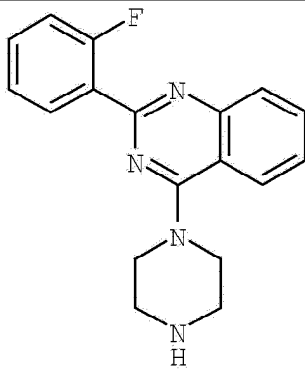
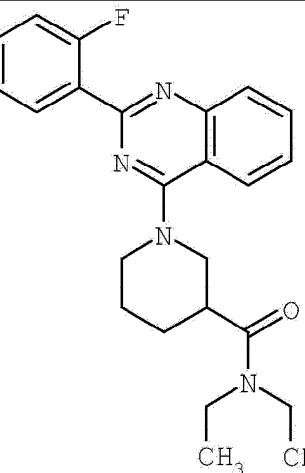
Соединение	№
	367
	368
	369

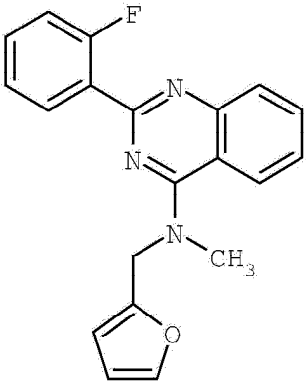
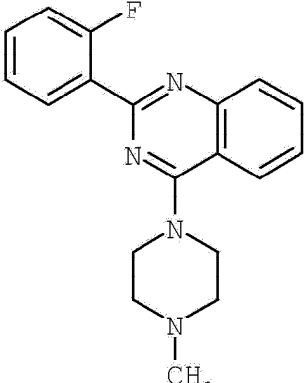
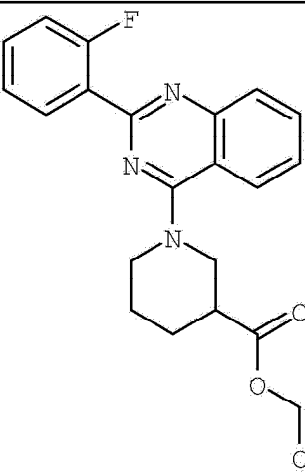
Соединение	№
	370
	371
	372

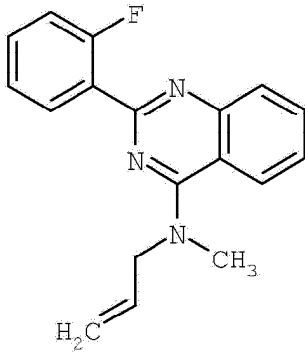
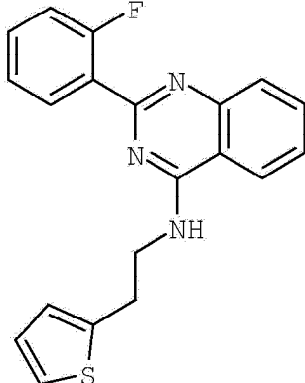
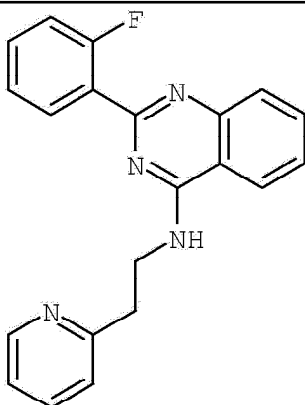
Соединение	№
	373
	374
	375

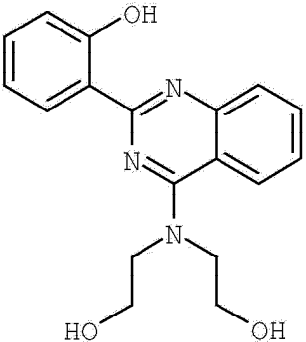
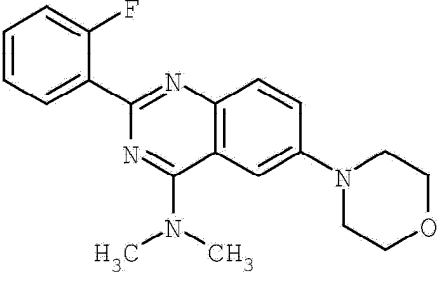
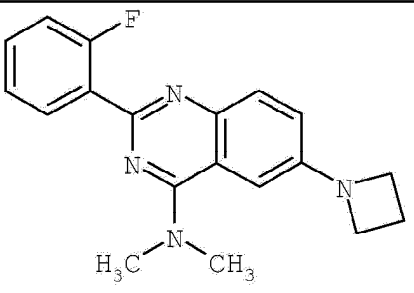
Соединение	№
	376
	377
	378

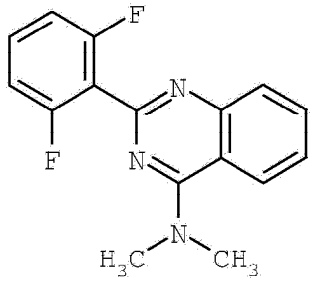
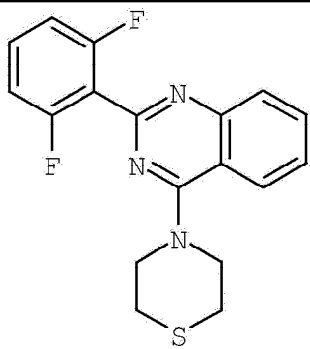
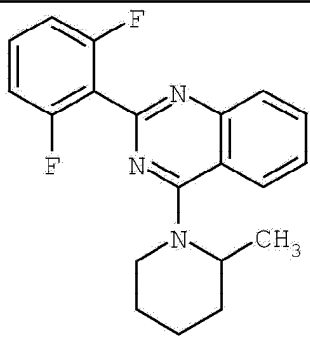
Соединение	№
	379
	380
	381

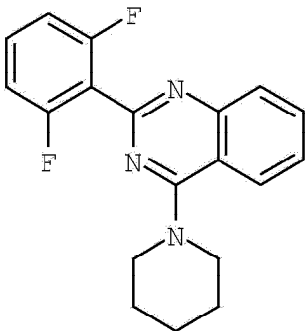
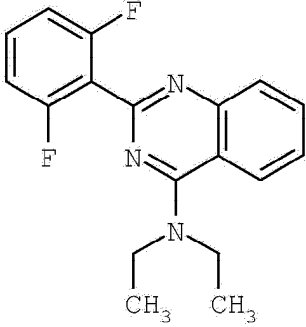
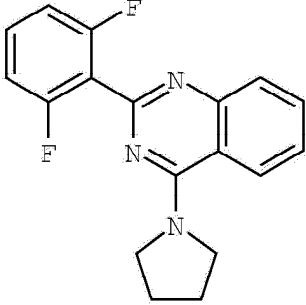
Соединение	№
	382
	383
	384

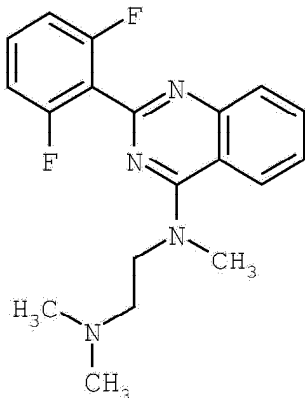
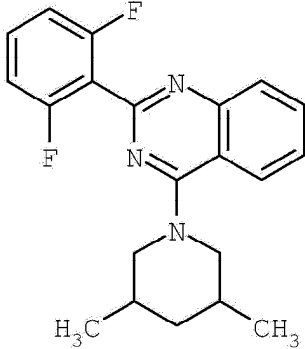
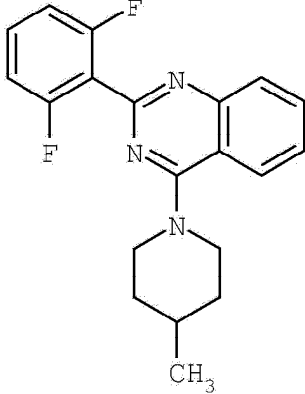
Соединение	№
	385
	386
	387

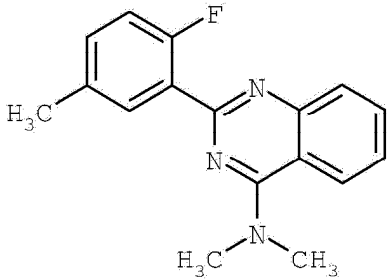
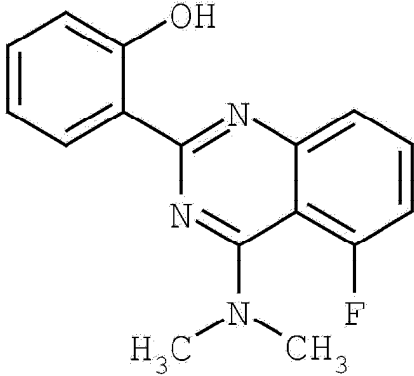
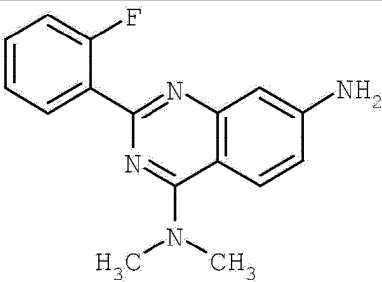
Соединение	№
	388
	389
	390

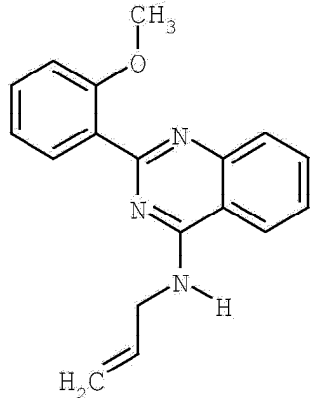
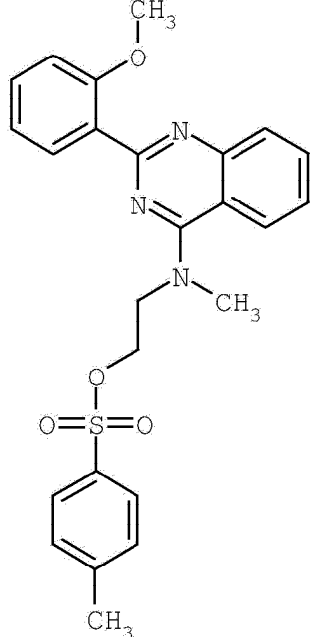
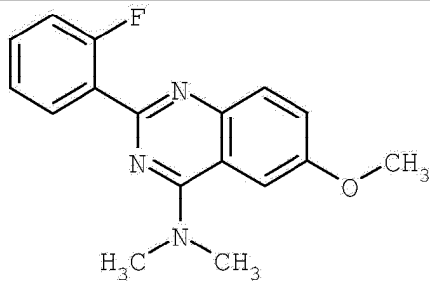
Соединение	№
	391
	392
	393

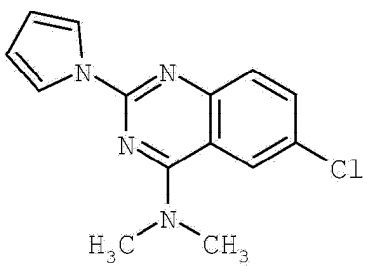
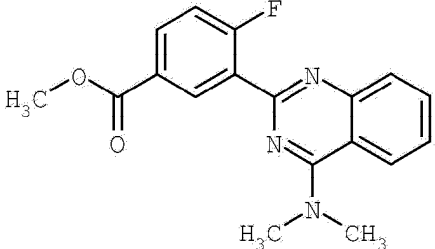
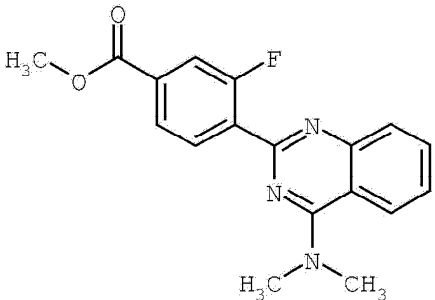
Соединение	№
	394
	395
	396

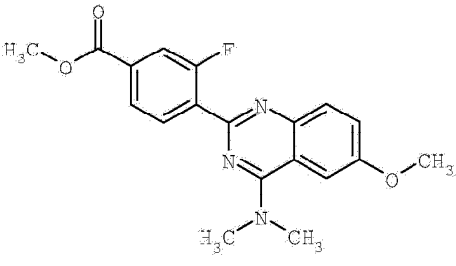
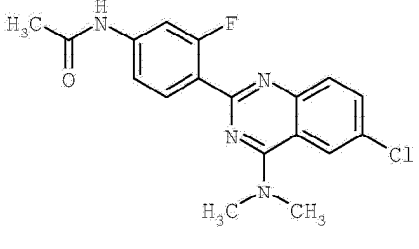
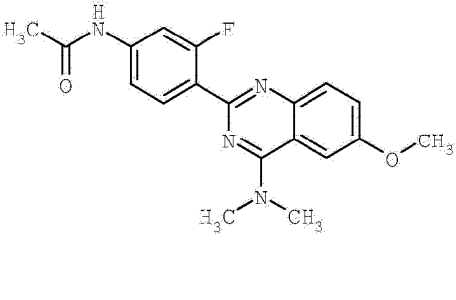
Соединение	№
	397
	398
	399

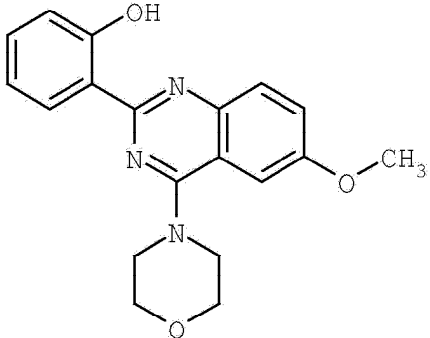
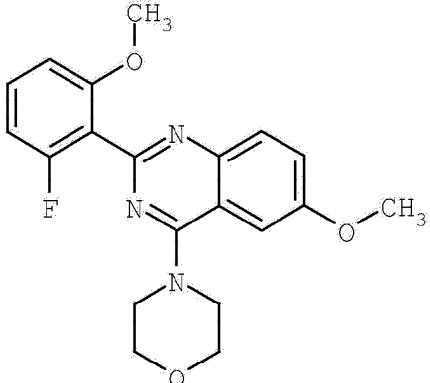
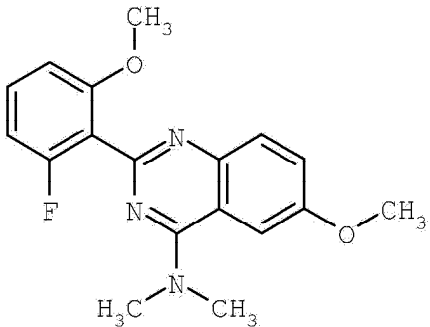
Соединение	№
	400
	401
	402

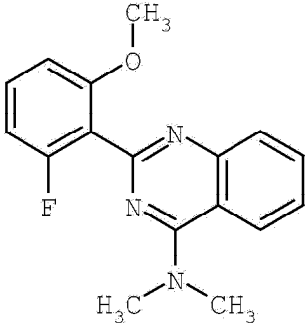
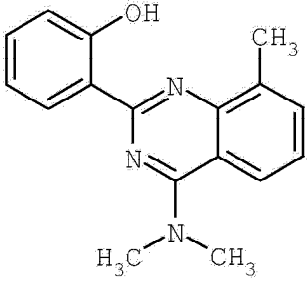
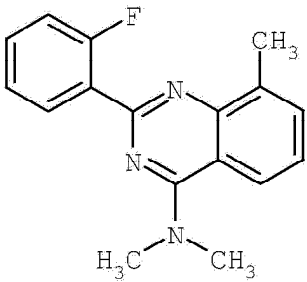
Соединение	№
	403
	404
	405

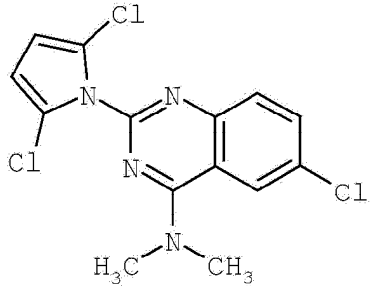
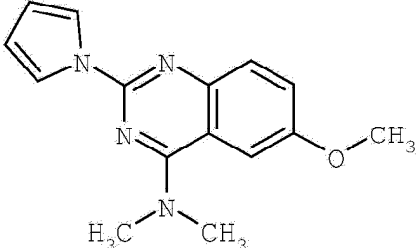
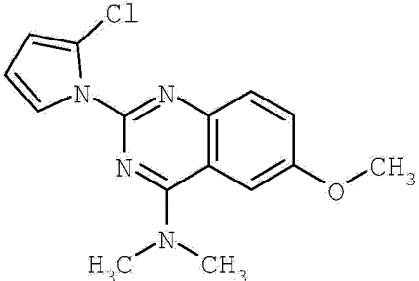
Соединение	№
	406
	407
	408

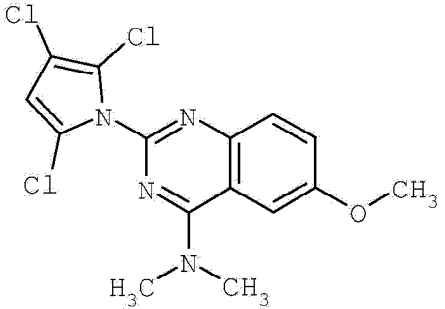
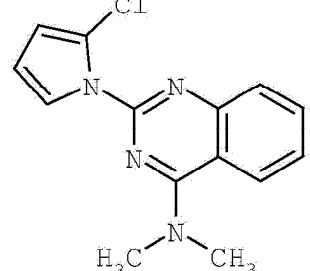
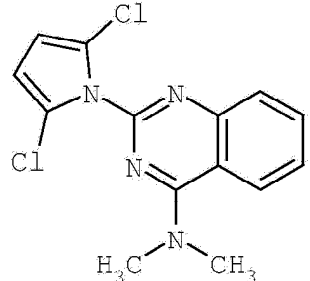
Соединение	№
	409
	410
	411

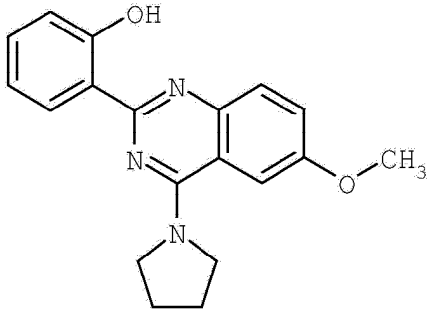
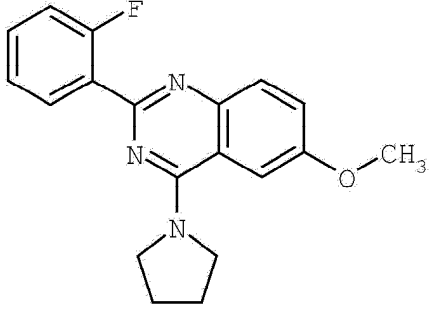
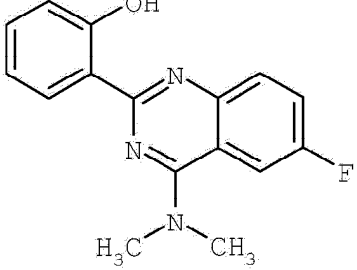
Соединение	№
	412
	413
	414

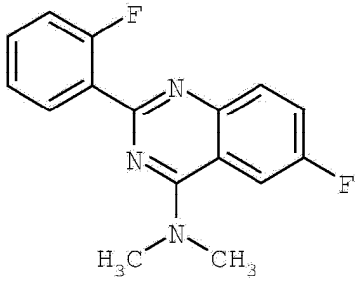
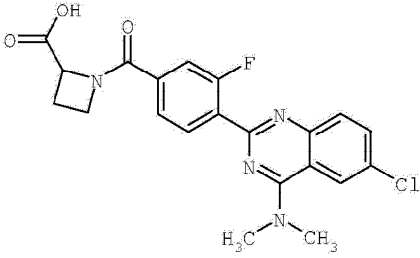
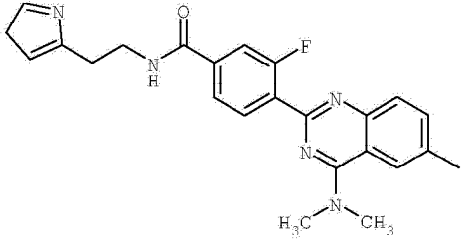
Соединение	№
	415
	416
	417

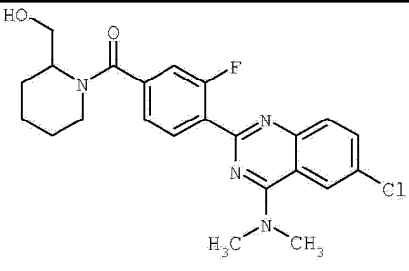
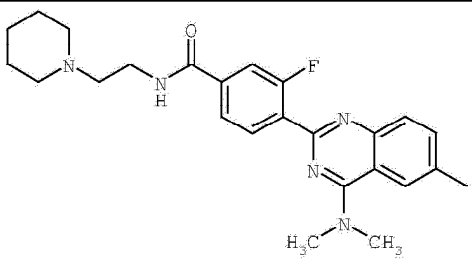
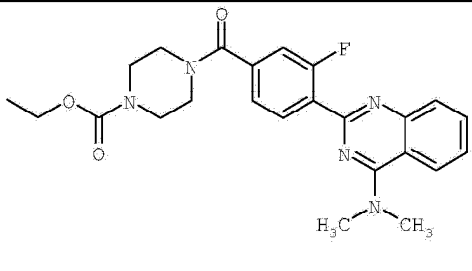
Соединение	№
	418
	419
	420

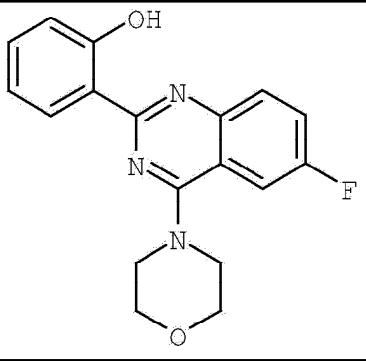
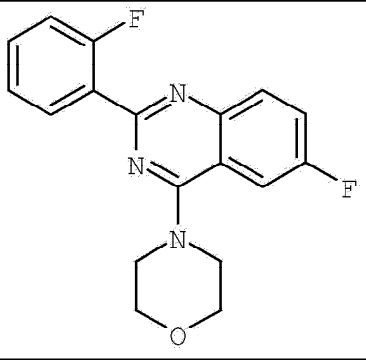
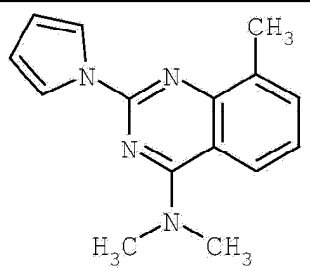
Соединение	№
	421
	422
	423

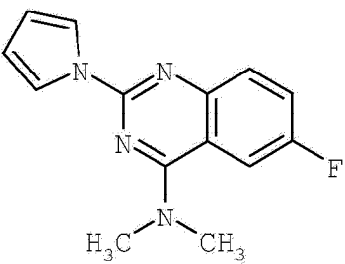
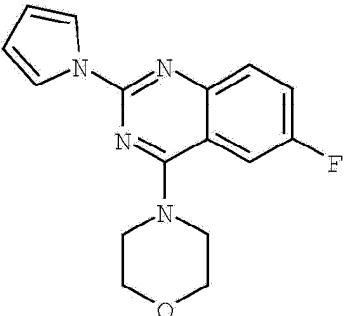
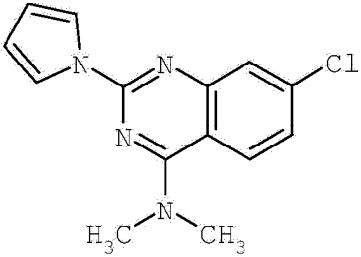
Соединение	№
	424
	425
	426

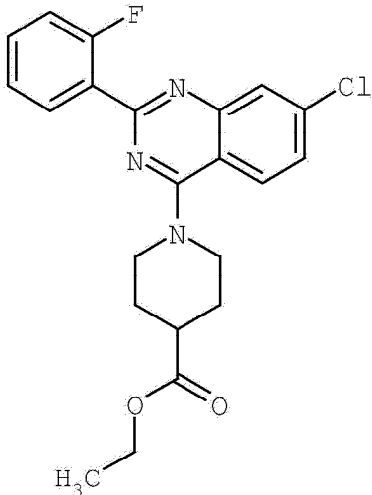
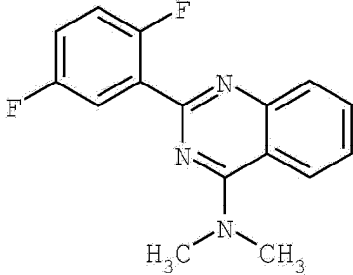
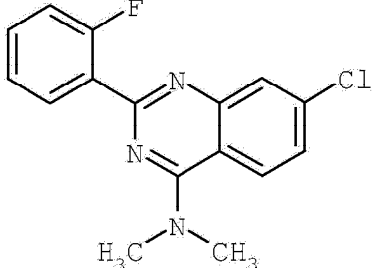
Соединение	№
	427
	428
	429

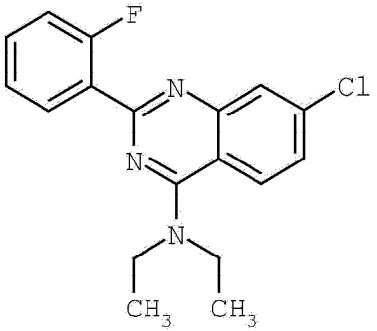
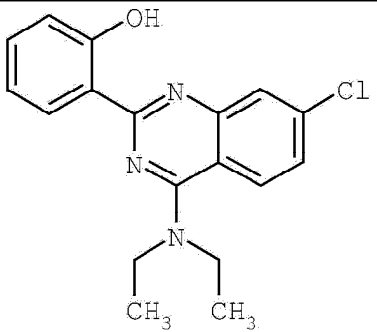
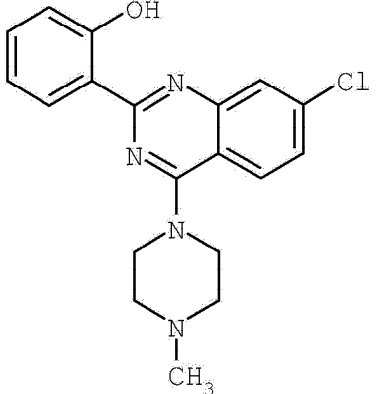
Соединение	№
	430
	431
	432

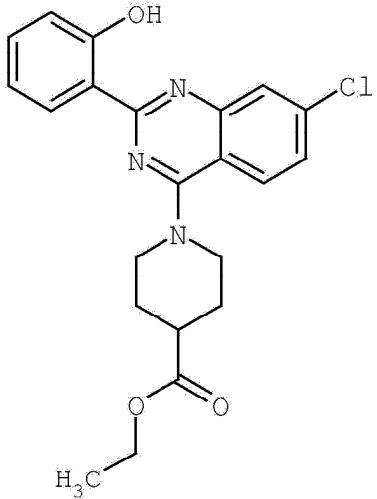
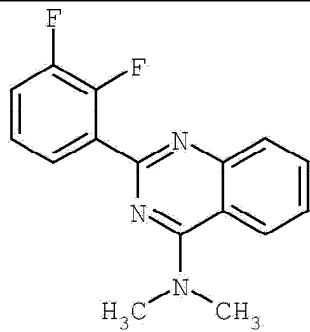
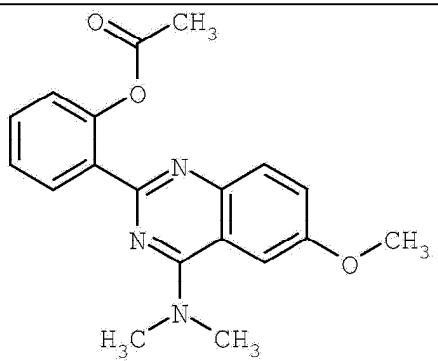
Соединение	№
	433
	434
	435

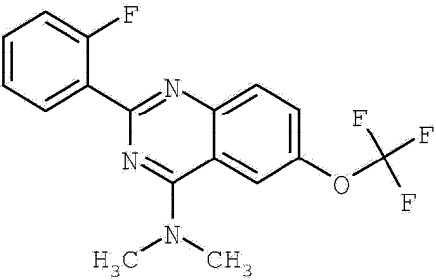
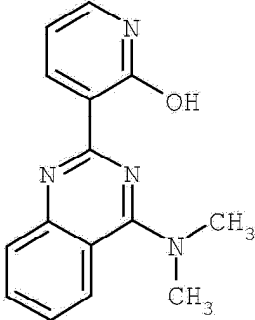
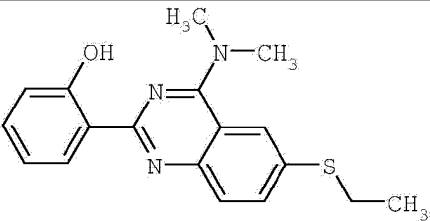
Соединение	№
	436
	437
	438

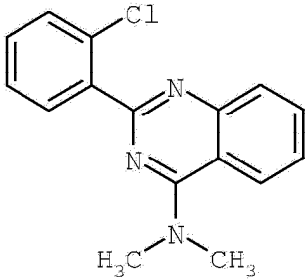
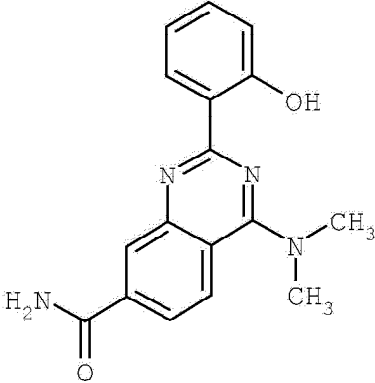
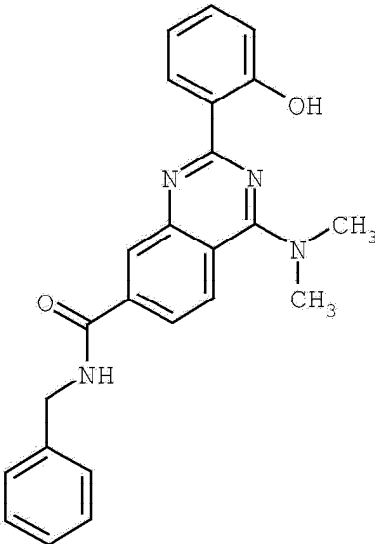
Соединение	№
	439
	440
	441

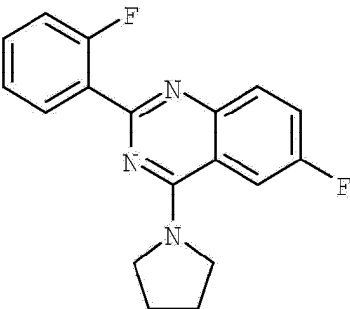
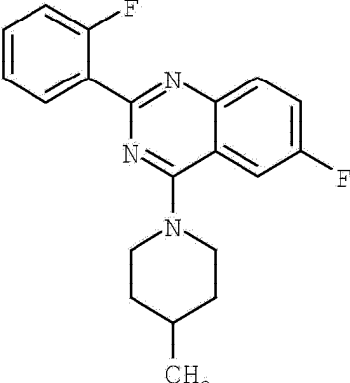
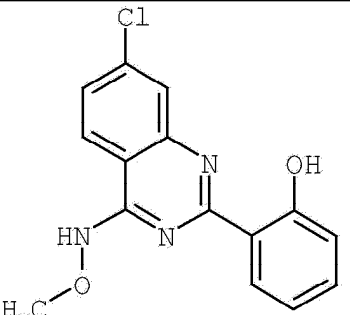
Соединение	№
	442
	443
	444

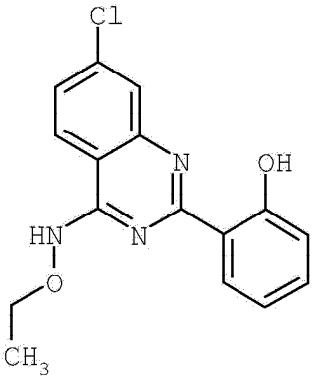
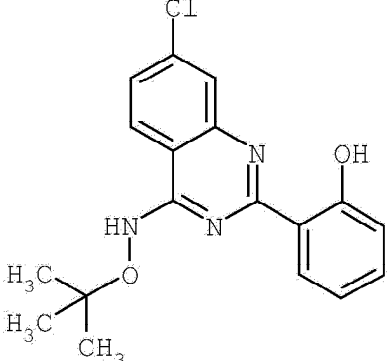
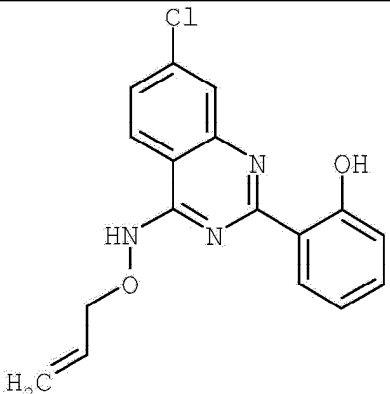
Соединение	№
	445
	446
	447

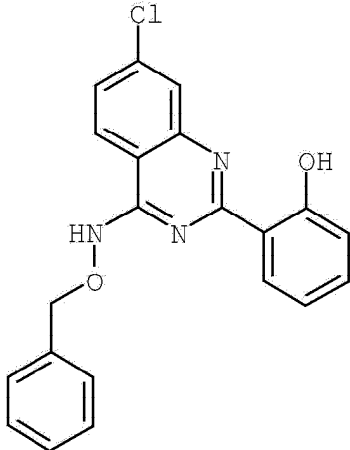
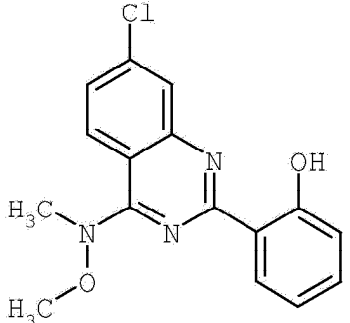
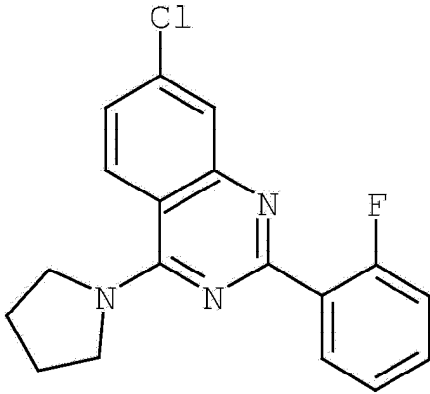
Соединение	№
	448
	449
	450

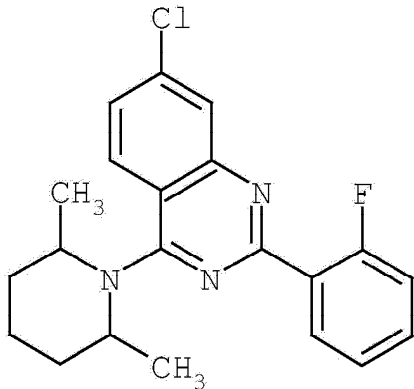
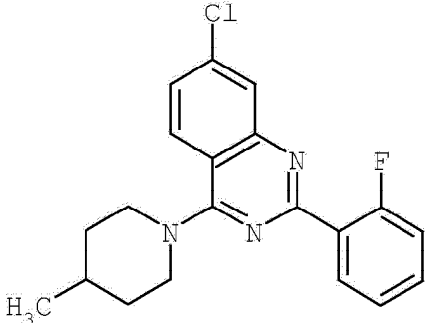
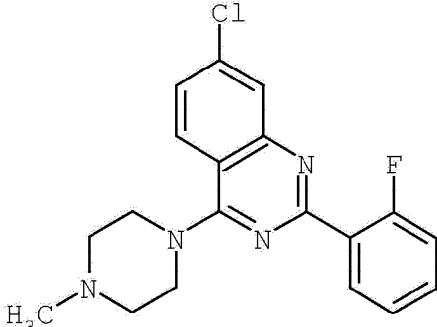
Соединение	№
	451
	452
	453

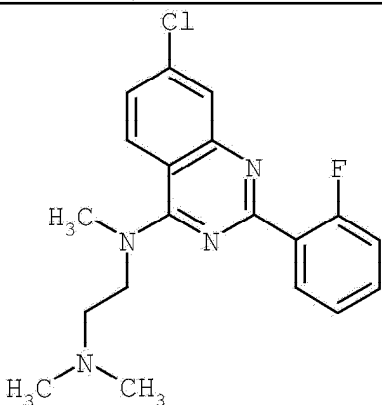
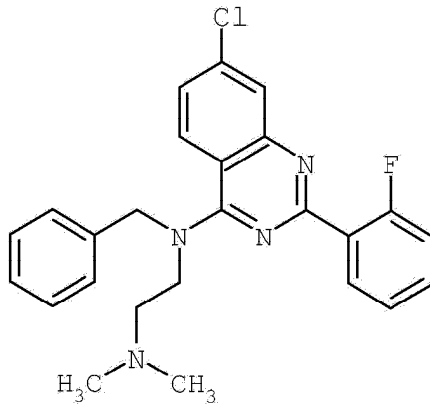
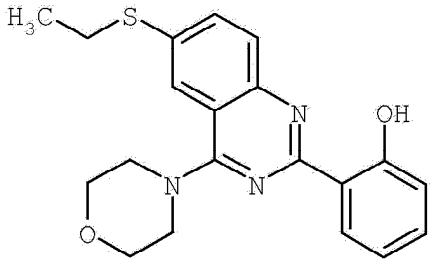
Соединение	№
	454
	455
	456

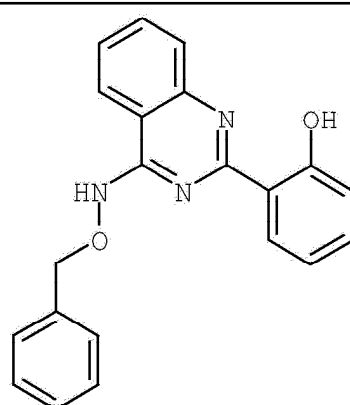
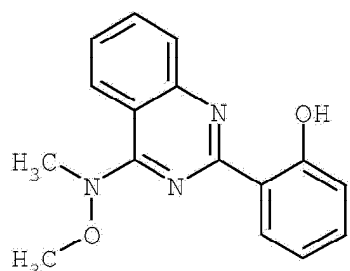
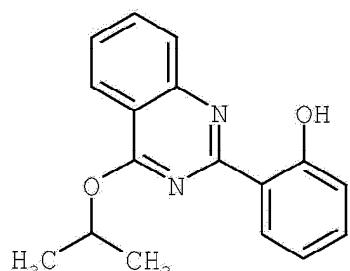
Соединение	№
	457
	458
	459

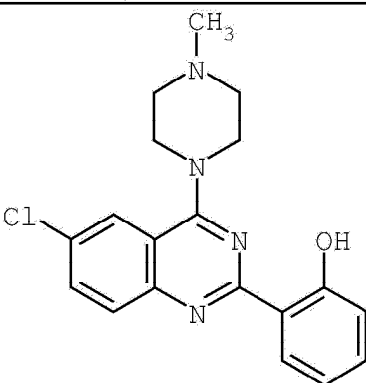
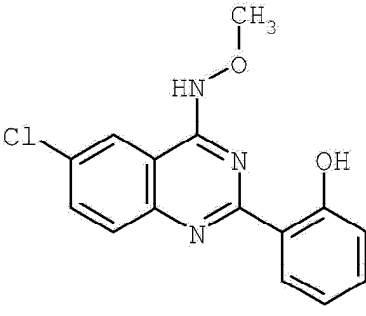
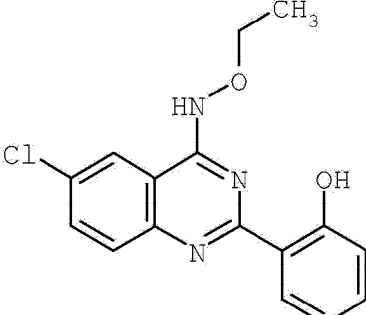
Соединение	№
	460
	461
	462

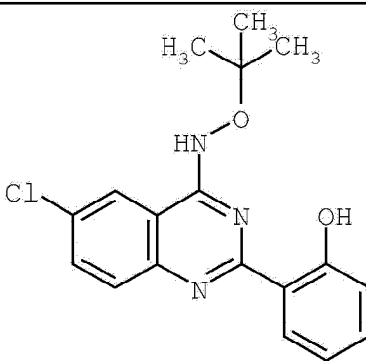
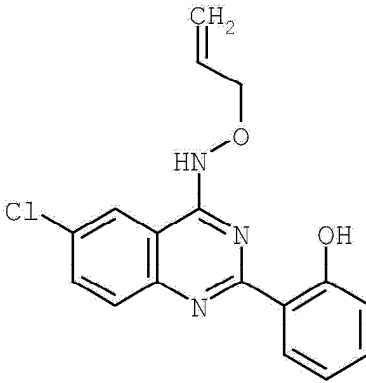
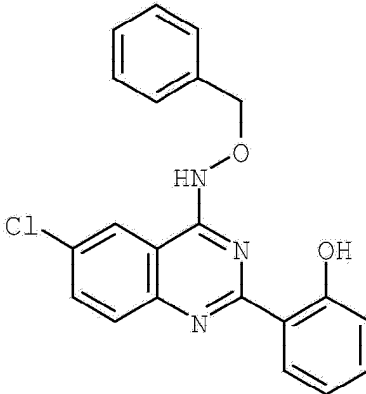
Соединение	№
	463
	464
	465

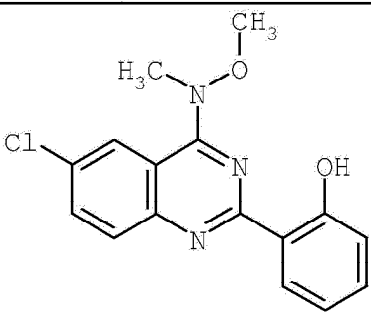
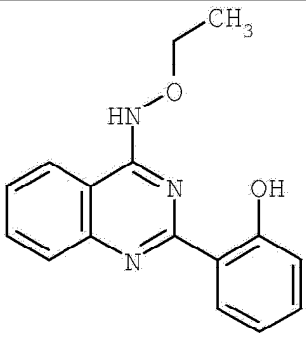
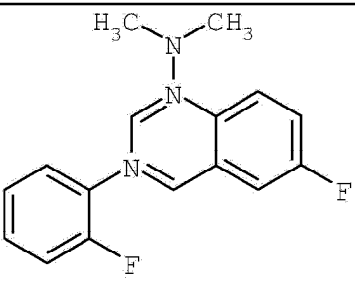
Соединение	№
	466
	467
	468

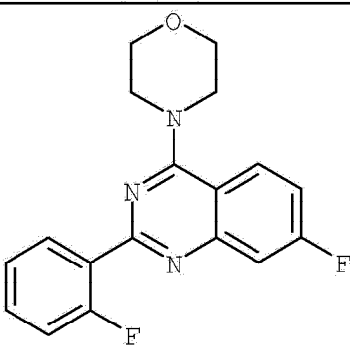
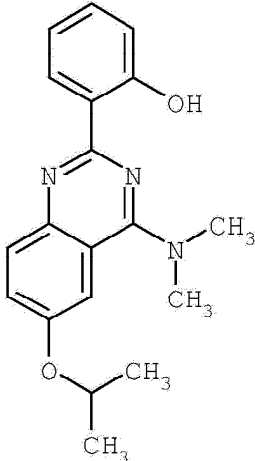
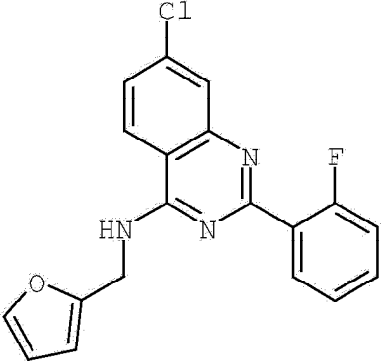
Соединение	№
	469
	470
	471

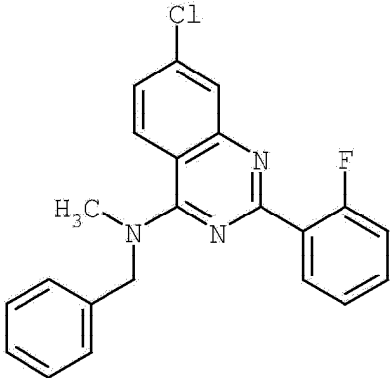
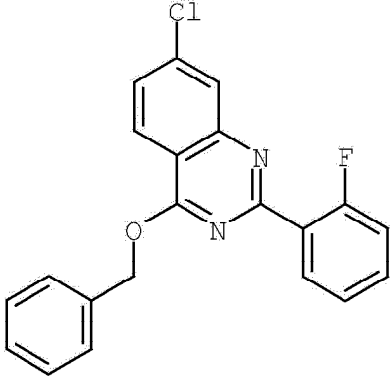
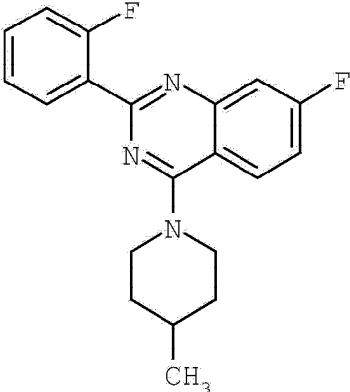
Соединение	№
	472
	473
	474

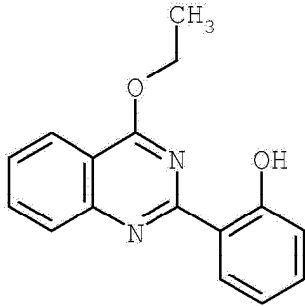
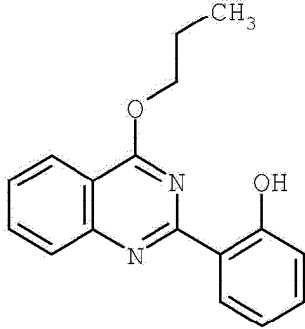
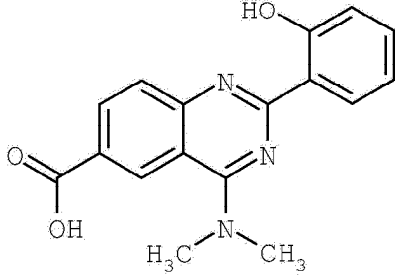
Соединение	№
	475
	476
	477

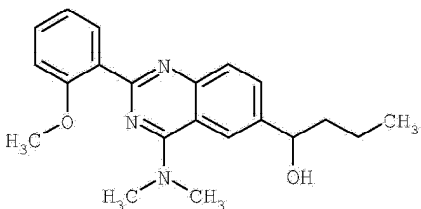
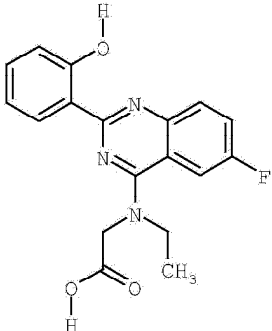
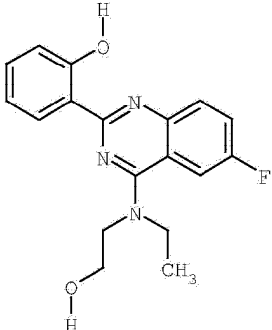
Соединение	№
	478
	479
	480

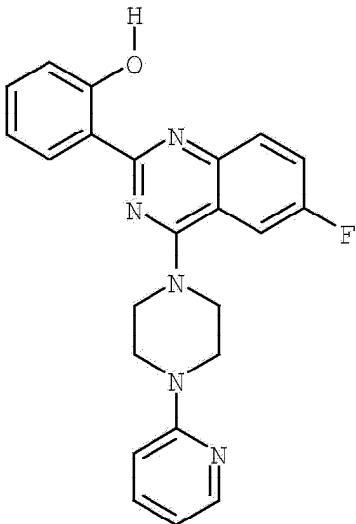
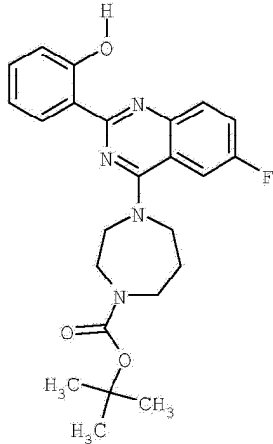
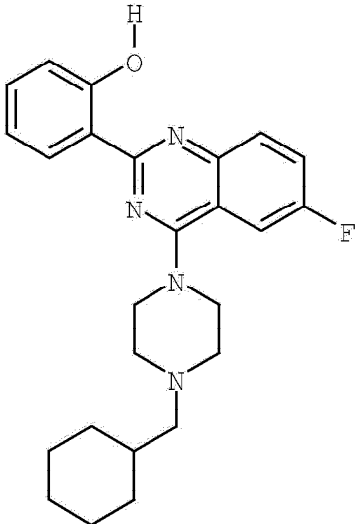
Соединение	№
	481
	482
	483

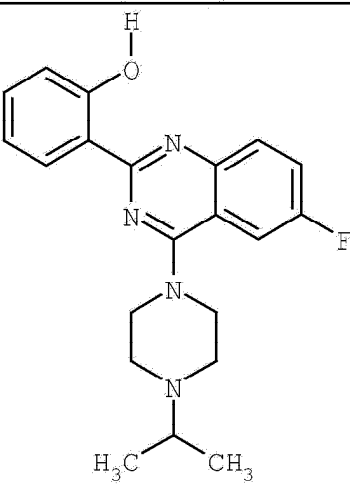
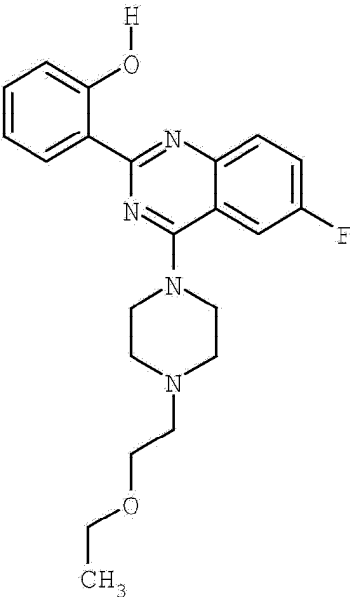
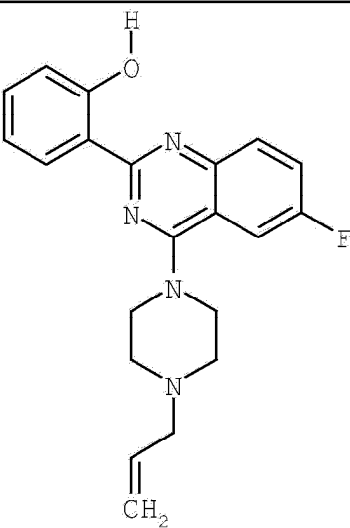
Соединение	№
	484
	485
	486

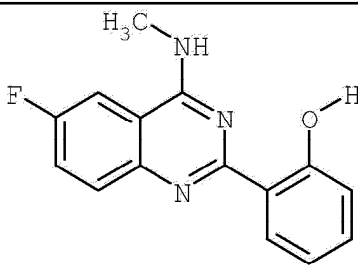
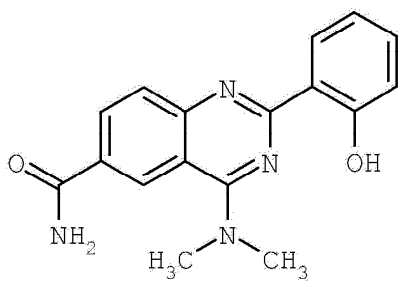
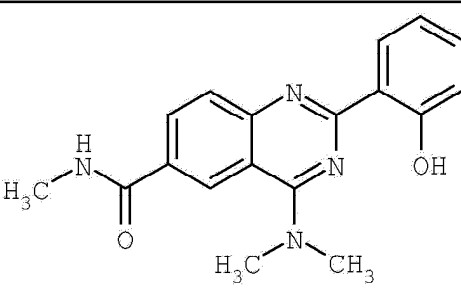
Соединение	№
	487
	488
	489

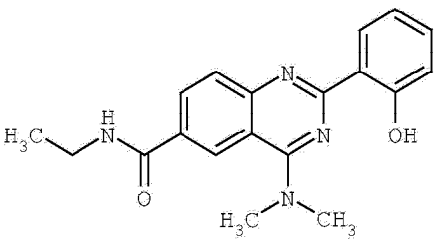
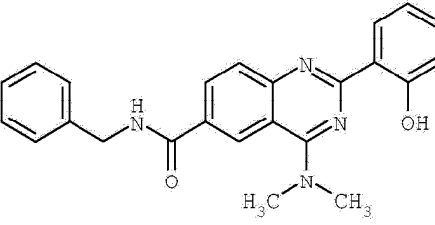
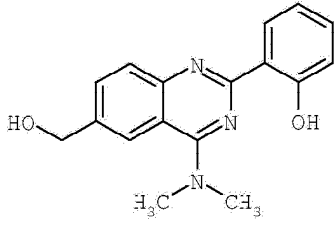
Соединение	№
	490
	491
	492

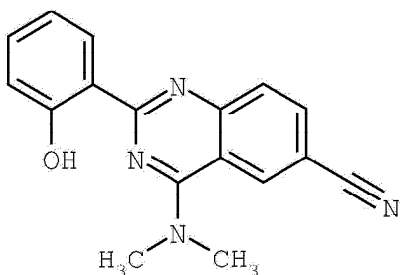
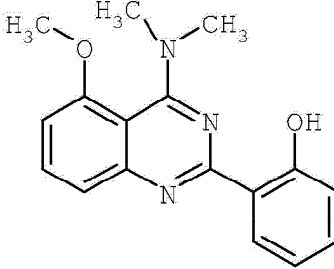
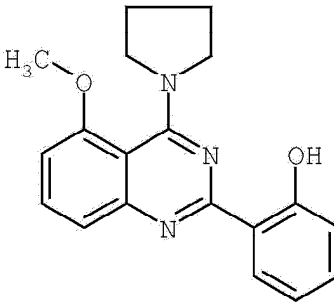
Соединение	№
	493
	494
	495

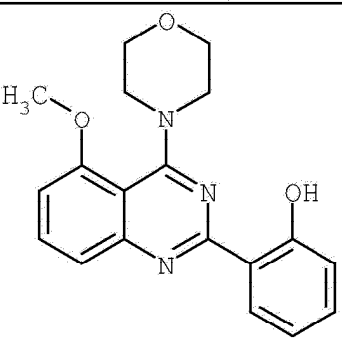
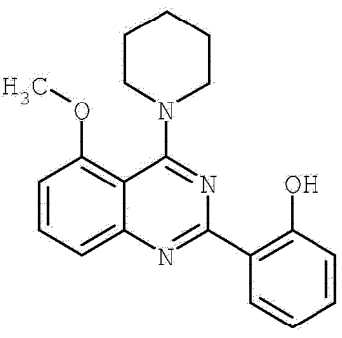
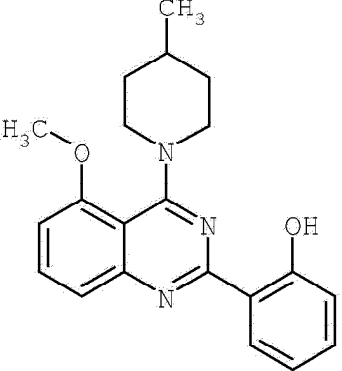
Соединение	№
	496
	497
	498

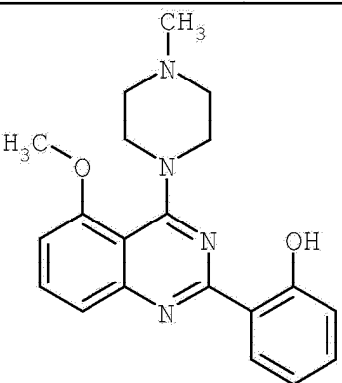
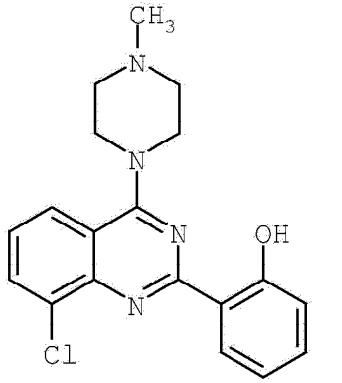
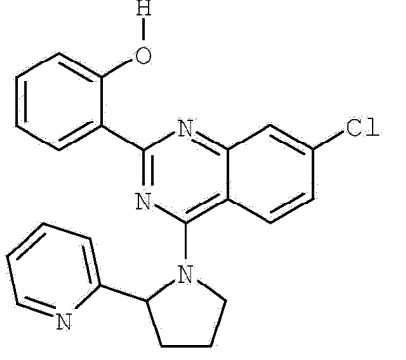
Соединение	№
	499
	500
	501

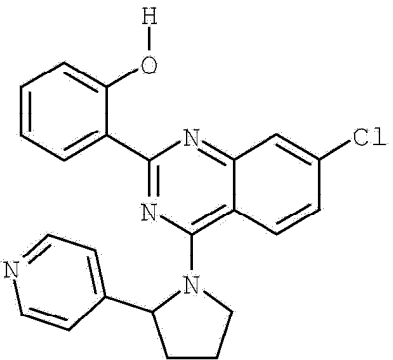
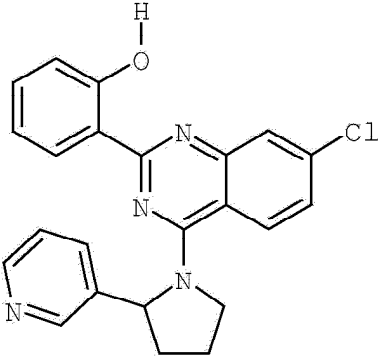
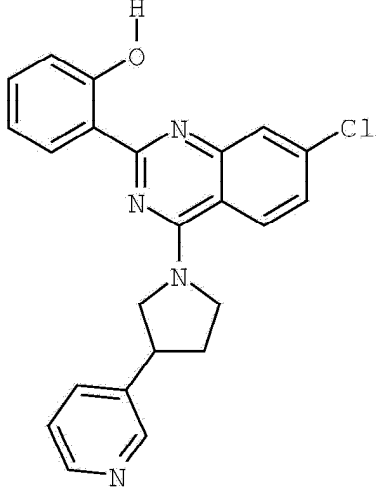
Соединение	№
	502
	503
	504

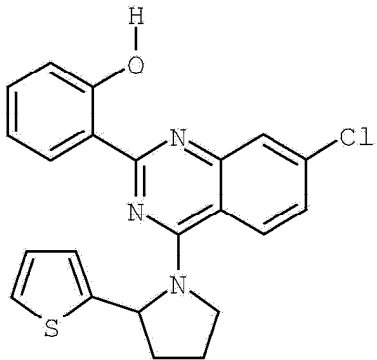
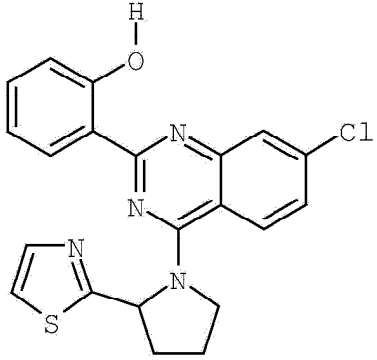
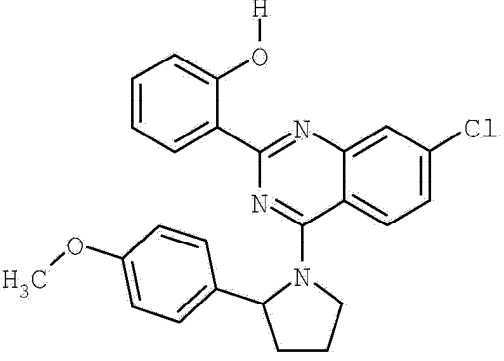
Соединение	№
	505
	506
	507

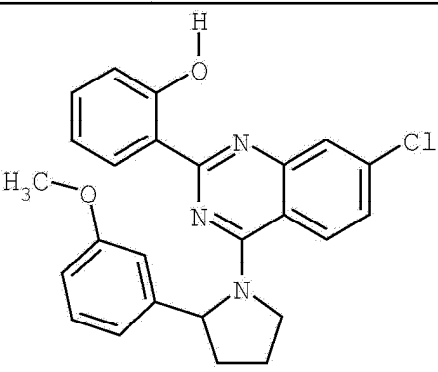
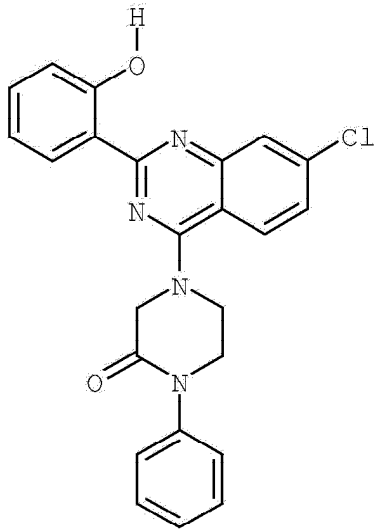
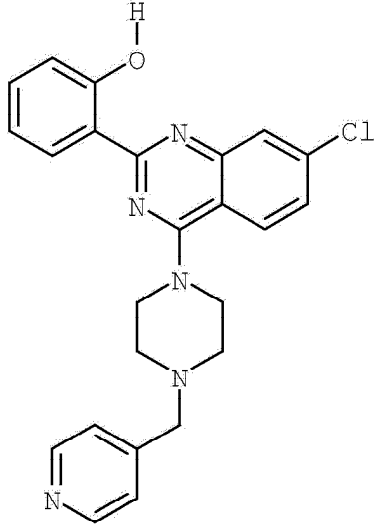
Соединение	№
	508
	509
	510

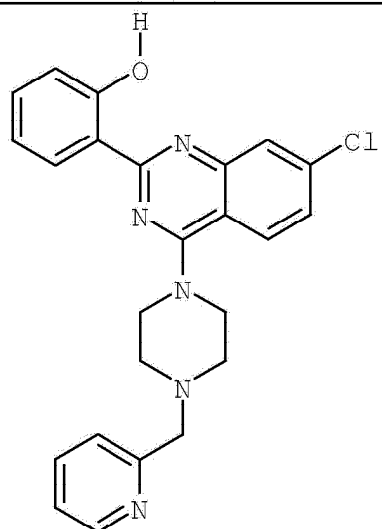
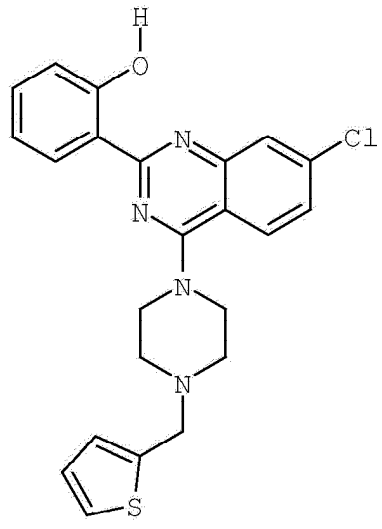
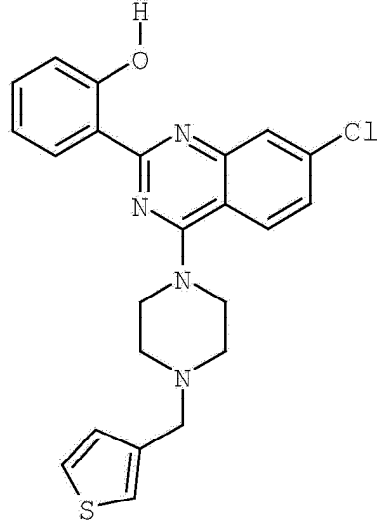
Соединение	№
	511
	512
	513

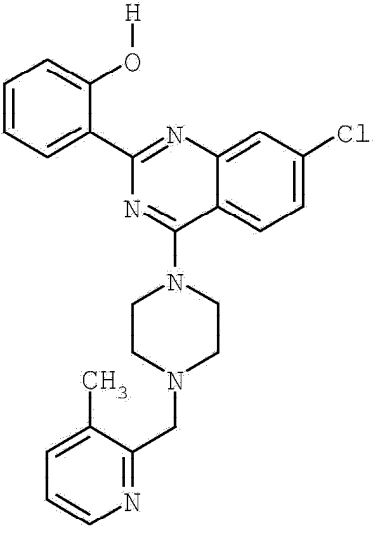
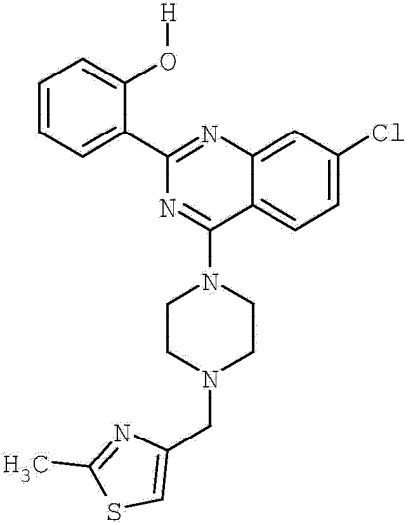
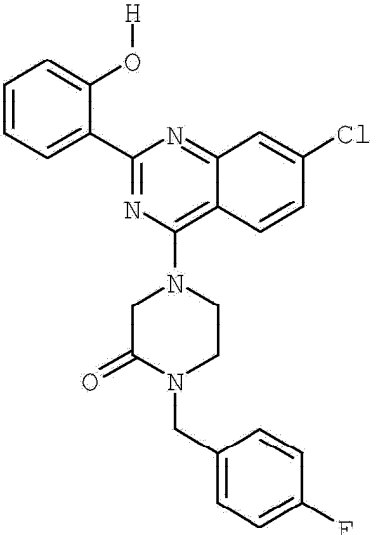
Соединение	№
	514
	515
	516

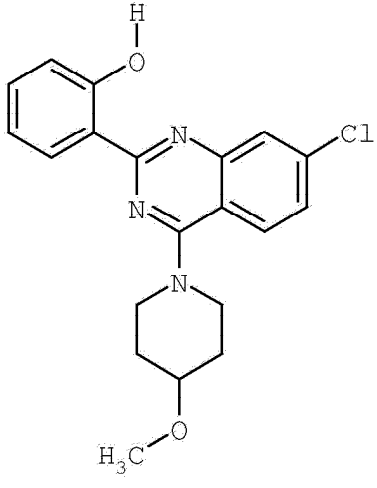
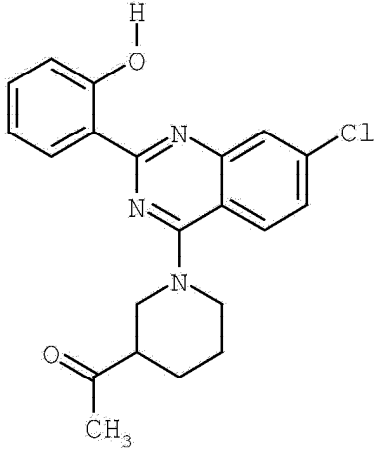
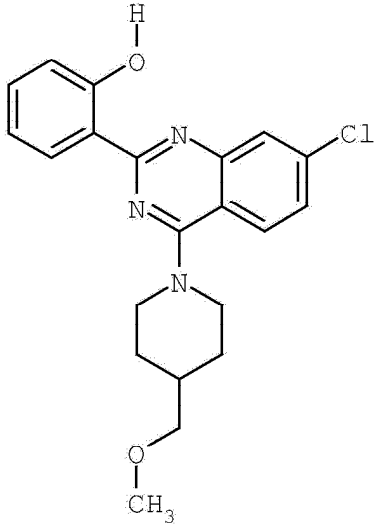
Соединение	№
	517
	518
	519

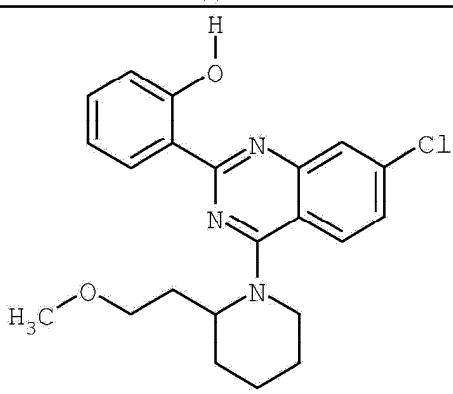
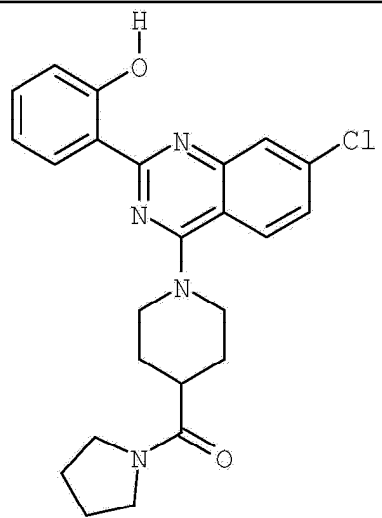
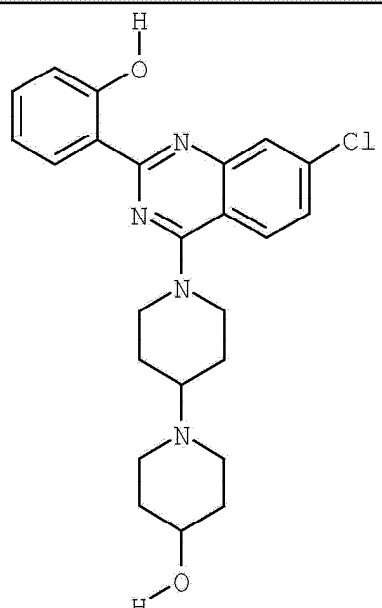
Соединение	№
	520
	521
	522

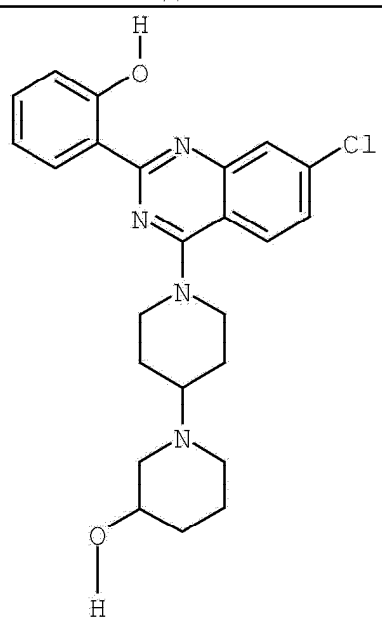
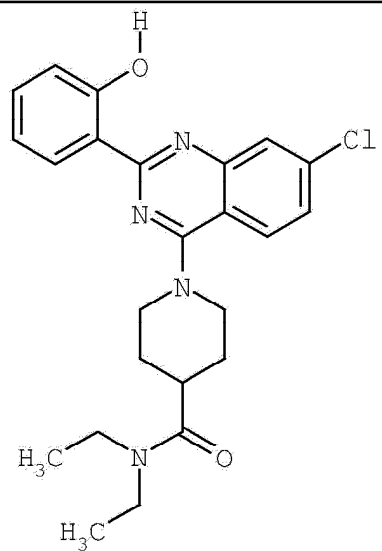
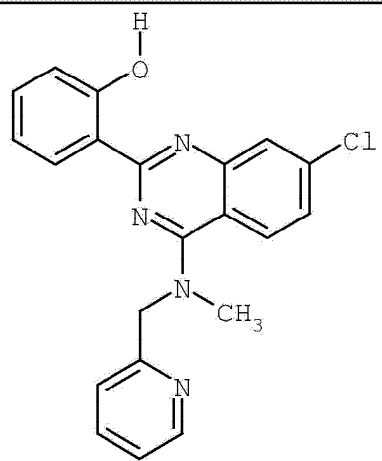
Соединение	№
	523
	524
	525

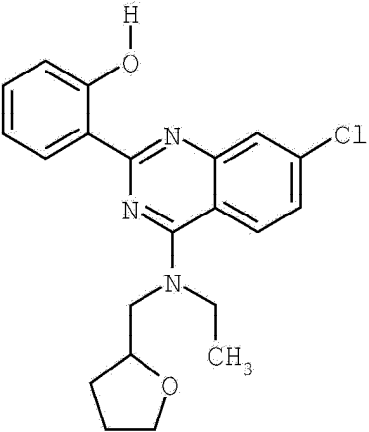
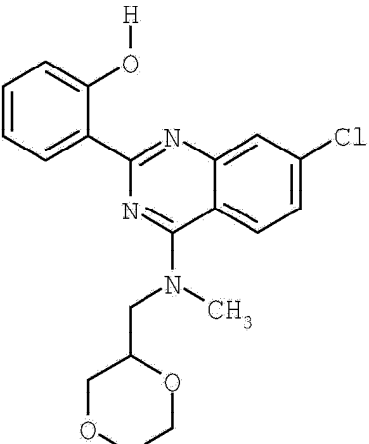
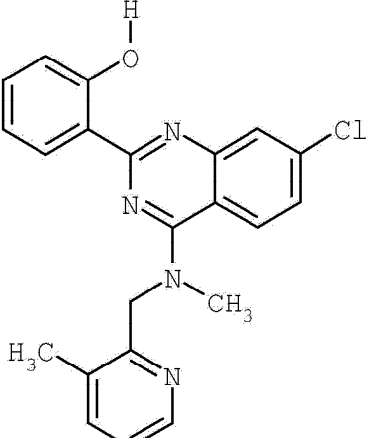
Соединение	№
	526
	527
	528

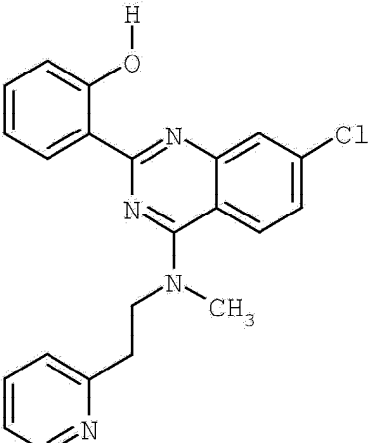
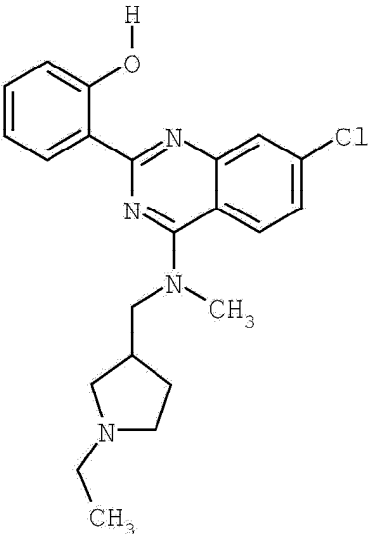
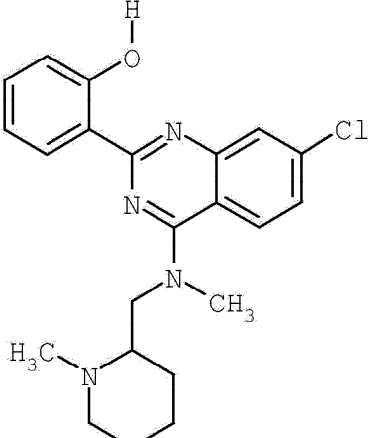
Соединение	№
	529
	530
	531

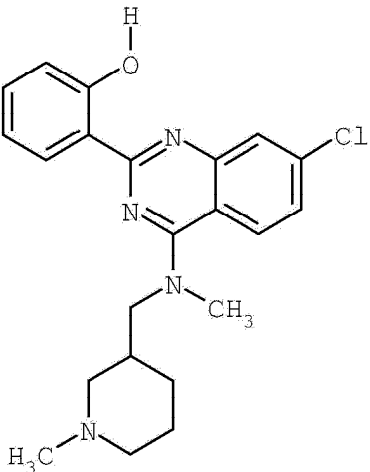
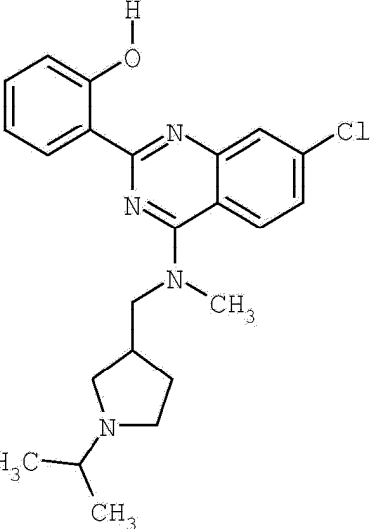
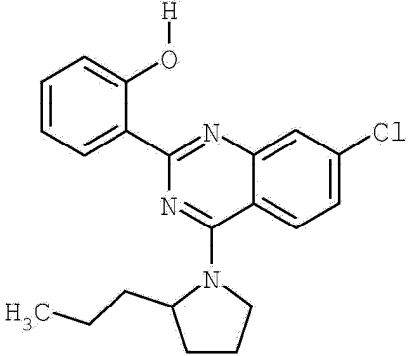
Соединение	№
	532
	533
	534

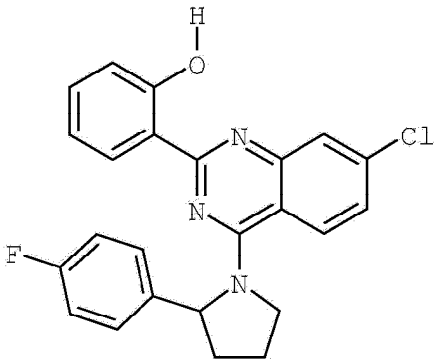
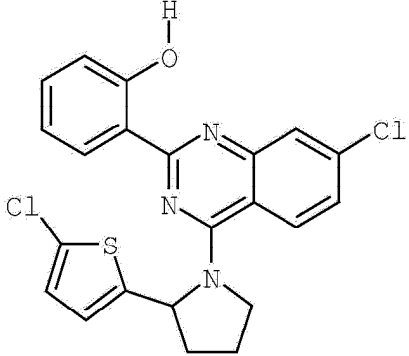
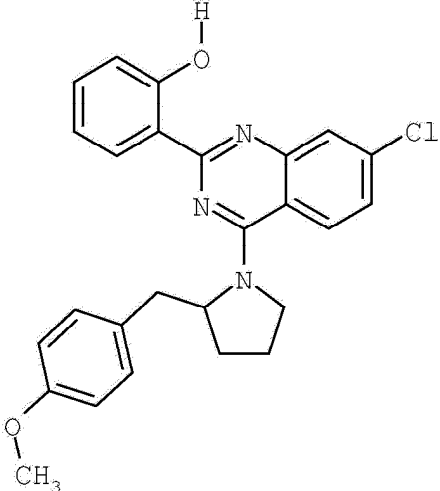
Соединение	№
	535
	536
	537

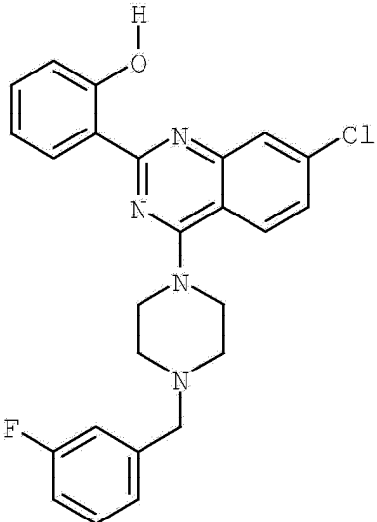
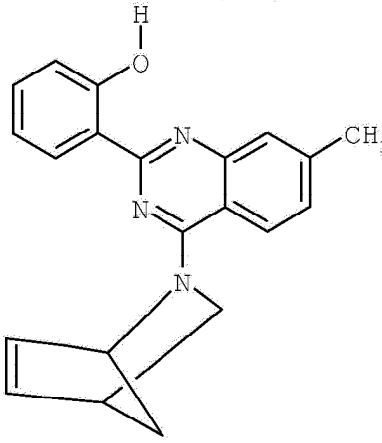
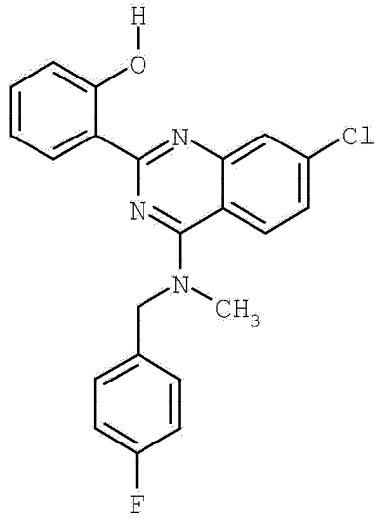
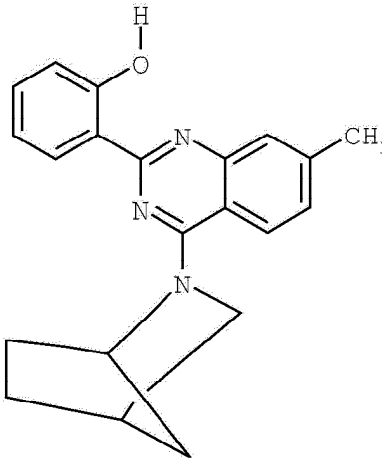
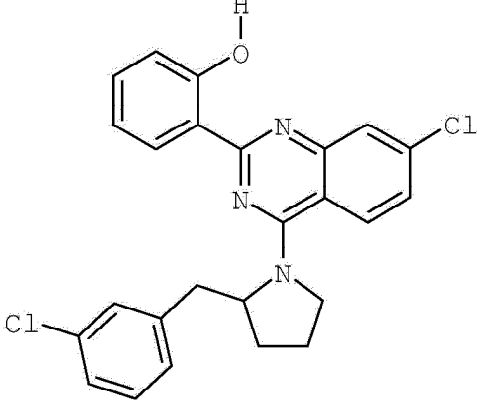
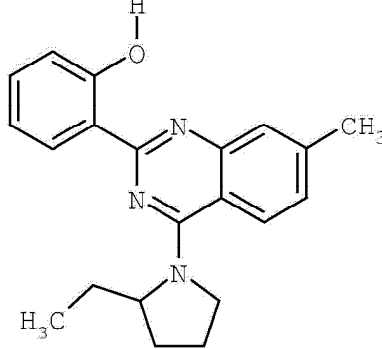
Соединение	№
	538
	539
	540

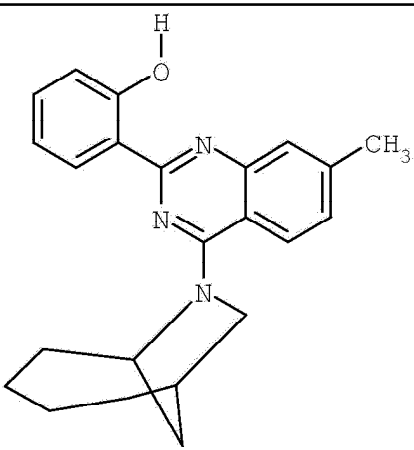
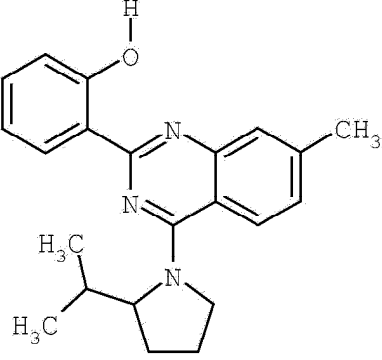
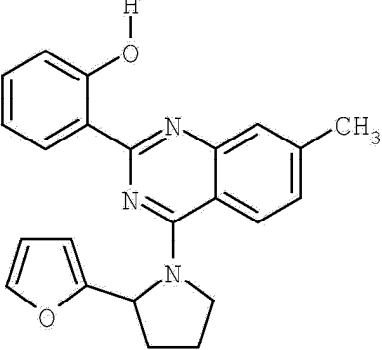
Соединение	№
	541
	542
	543

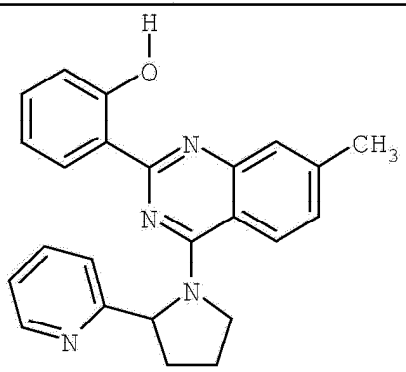
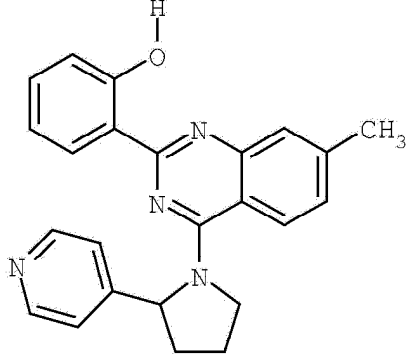
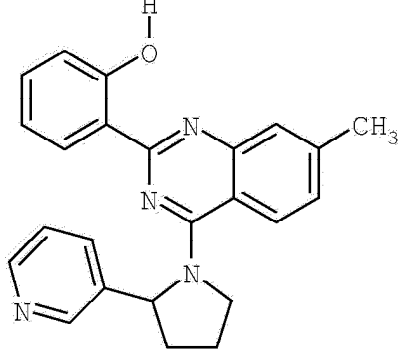
Соединение	№
	544
	545
	546

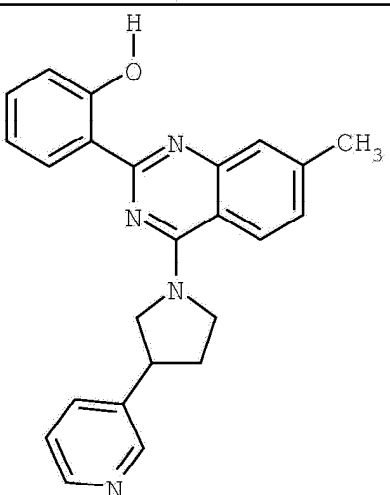
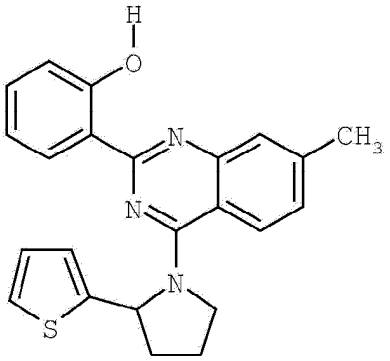
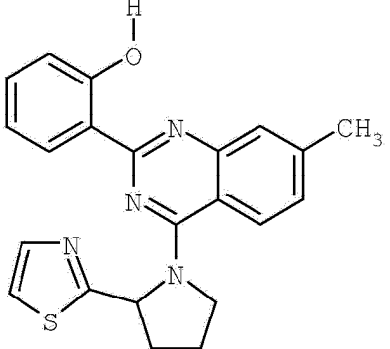
Соединение	№
	547
	548
	549

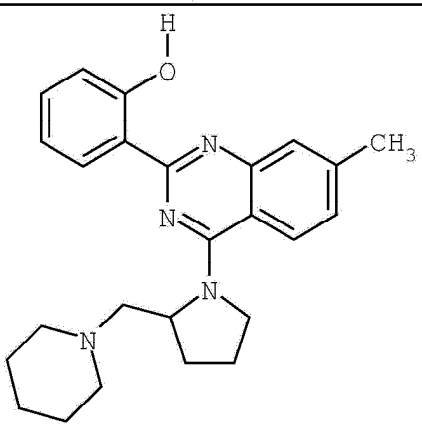
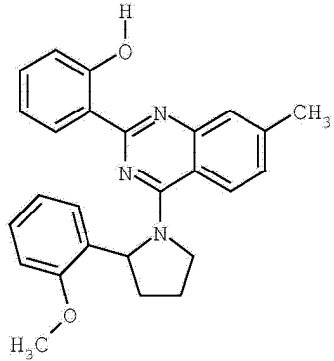
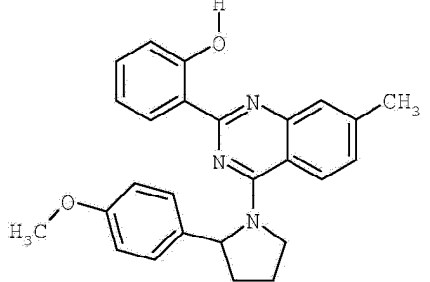
Соединение	№
	550
	551
	552

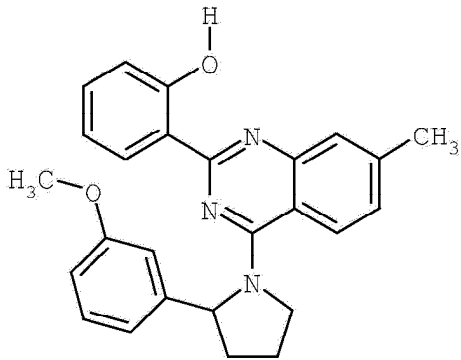
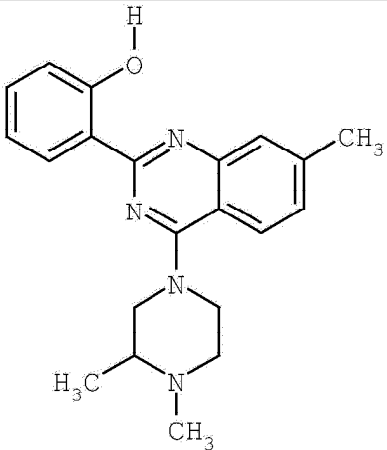
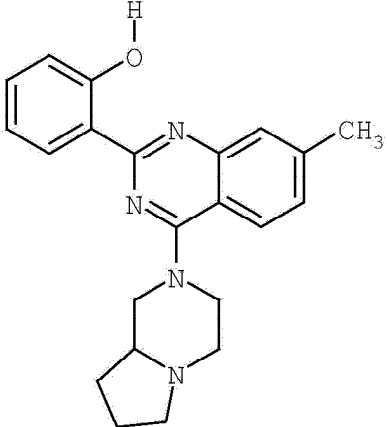
Соединение	№	Соединение	№
	553		556
	554		557
	555		558

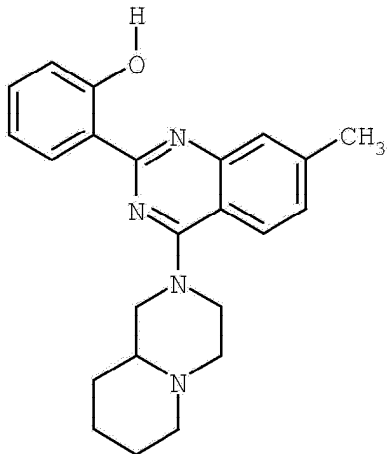
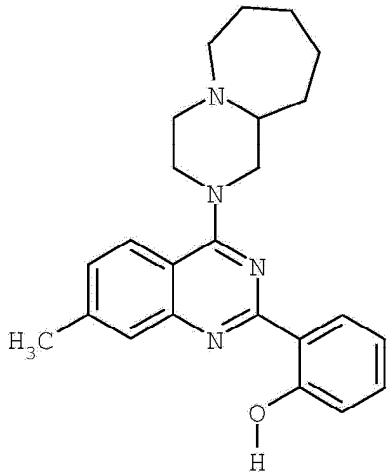
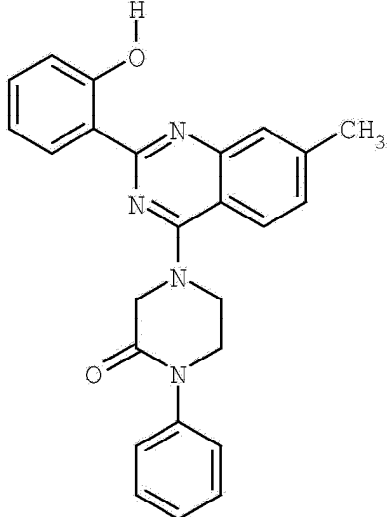
Соединение	№
	559
	560
	561

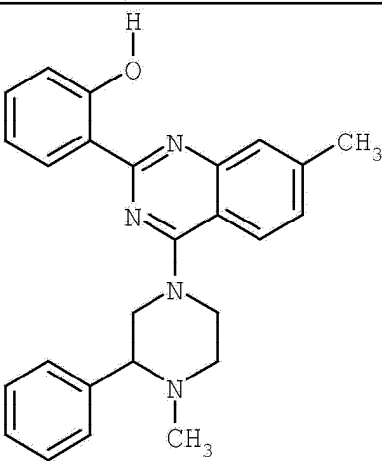
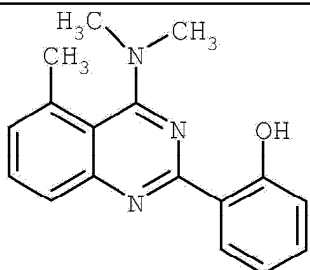
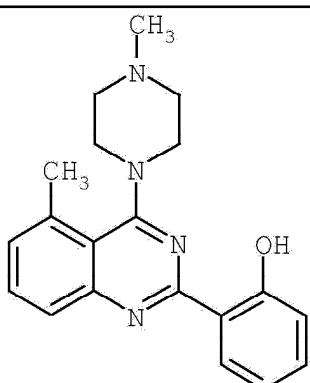
Соединение	№
	562
	563
	564

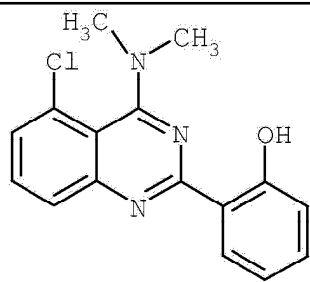
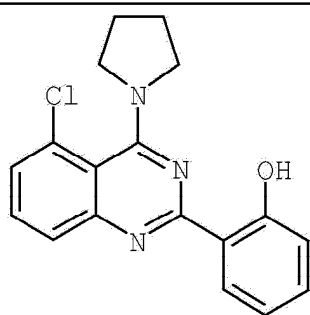
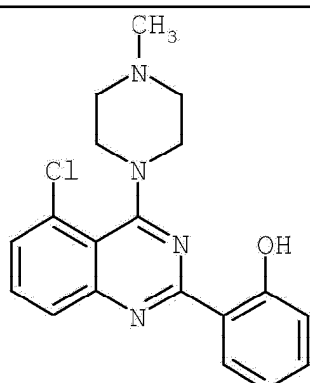
Соединение	№
	565
	566
	567

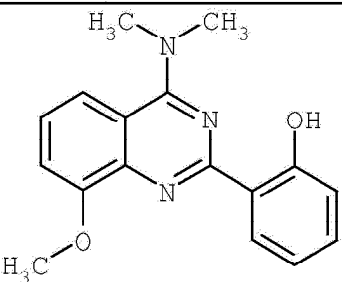
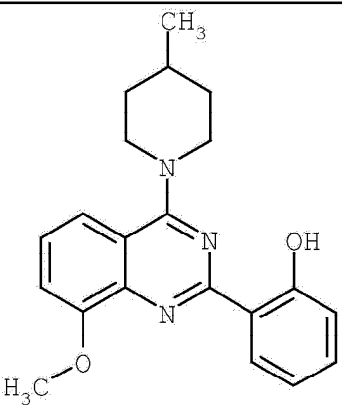
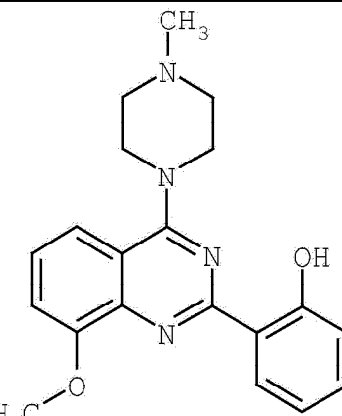
Соединение	№
	568
	569
	570

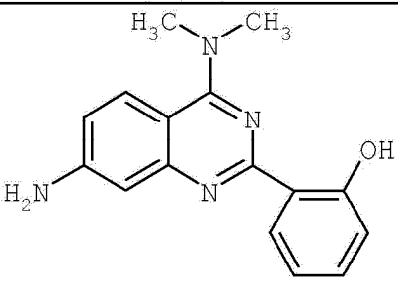
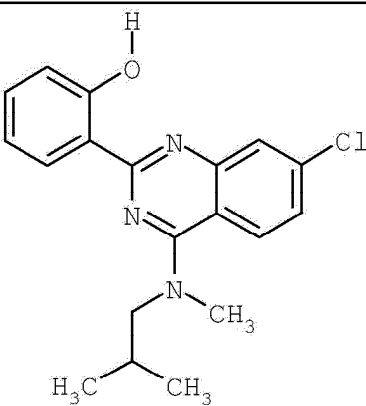
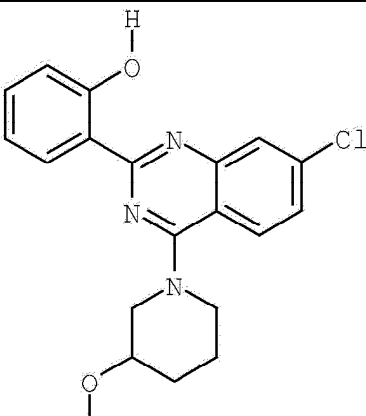
Соединение	№
	571
	572
	573

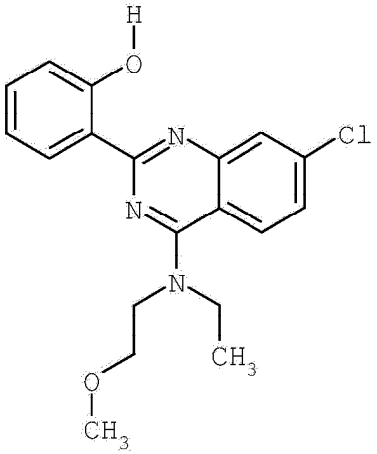
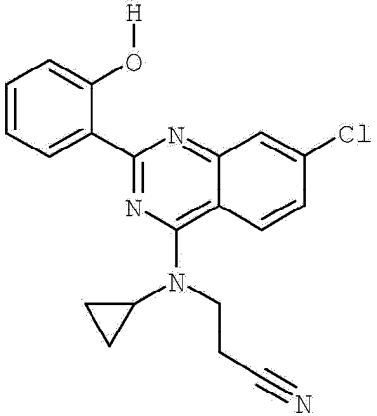
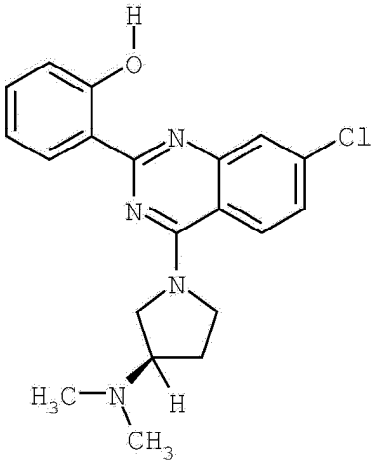
Соединение	№
	574
	575
	576

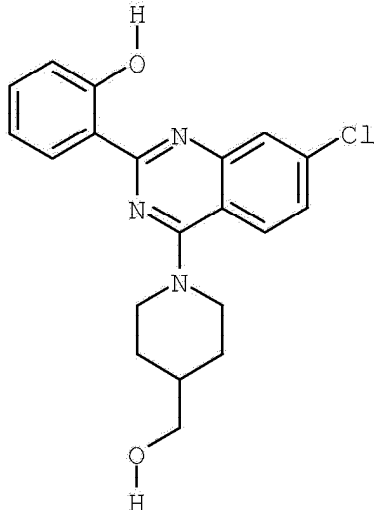
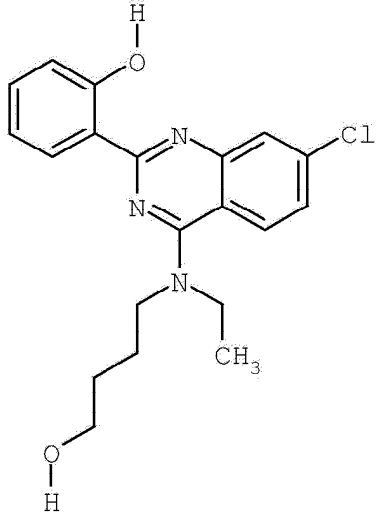
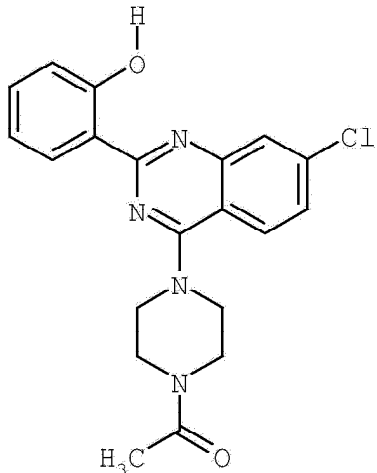
Соединение	№
	577
	578
	579

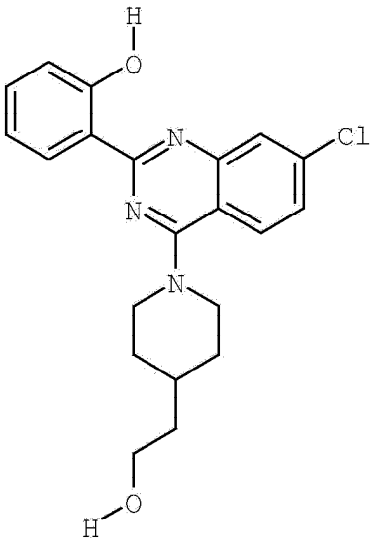
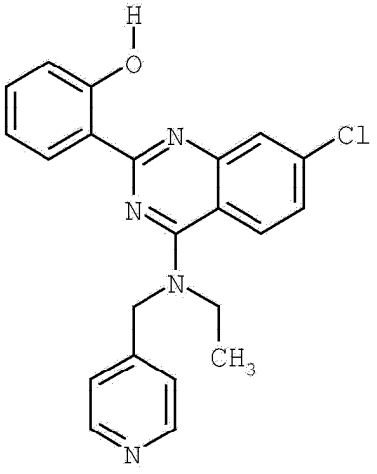
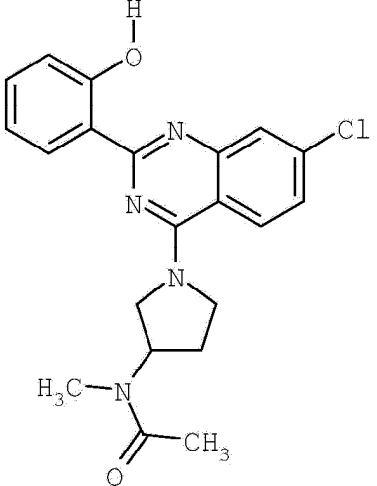
Соединение	№
	580
	581
	582

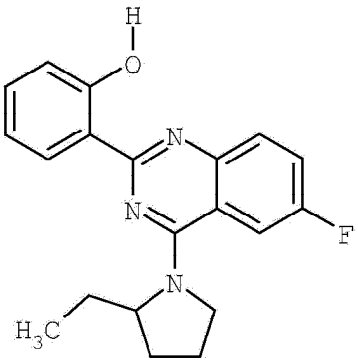
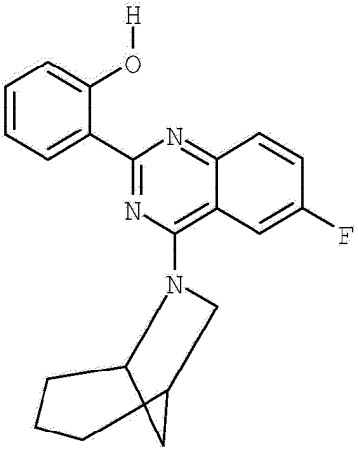
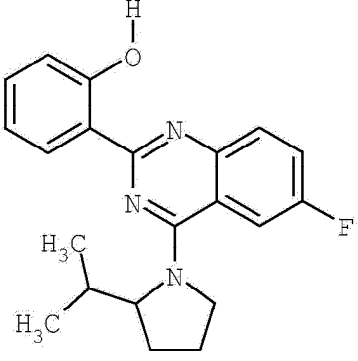
Соединение	№
	583
	584
	585

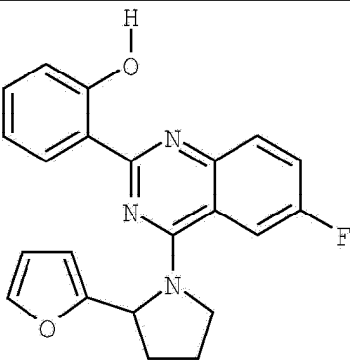
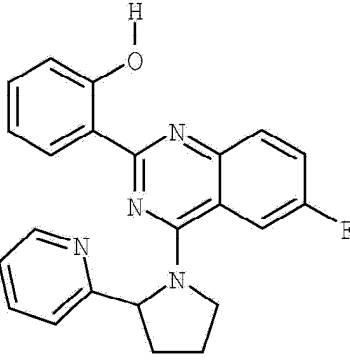
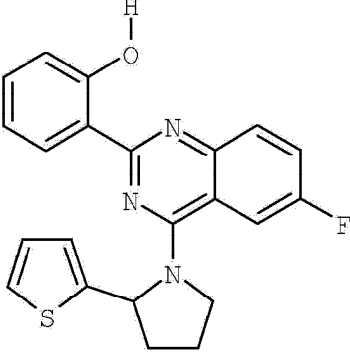
Соединение	№
	586
	587
	588

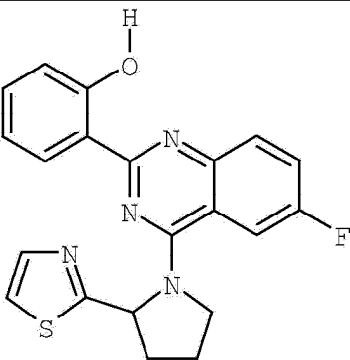
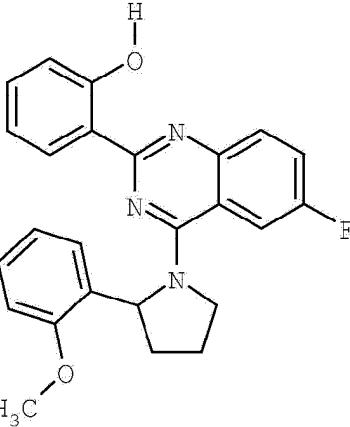
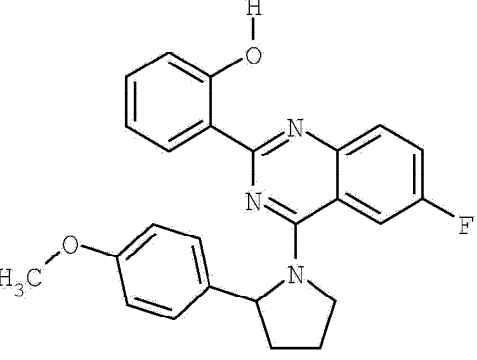
Соединение	№
	589
	590
	591

Соединение	№
	592
	593
	594

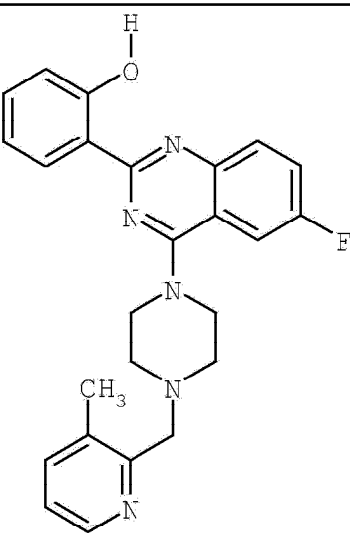
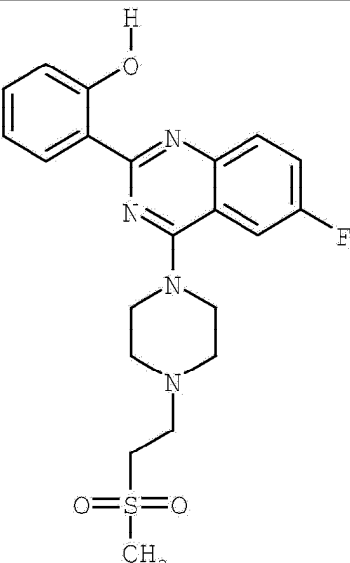
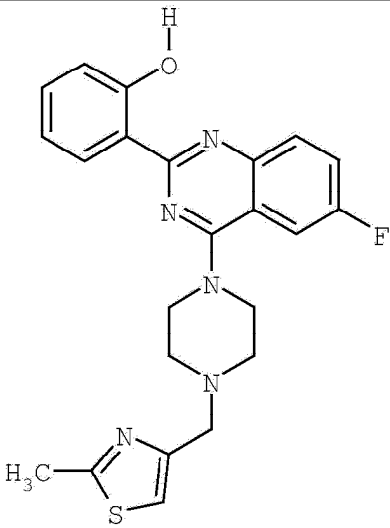
Соединение	№
	595
	596
	597

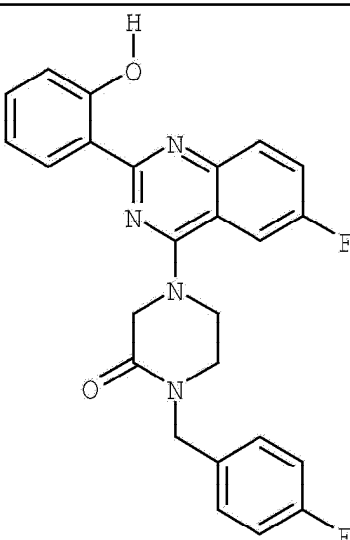
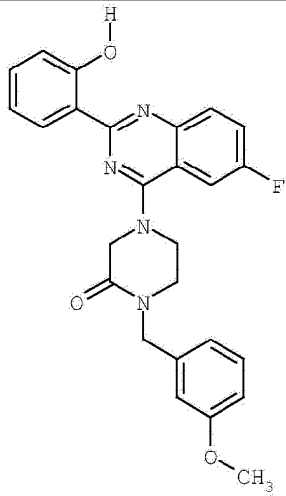
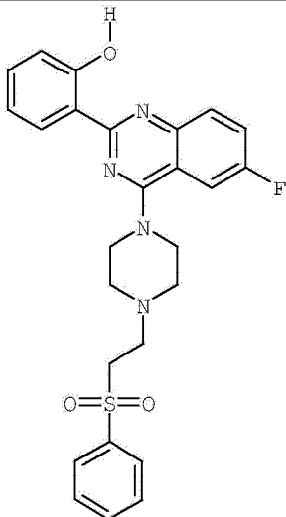
Соединение	№
	598
	599
	600

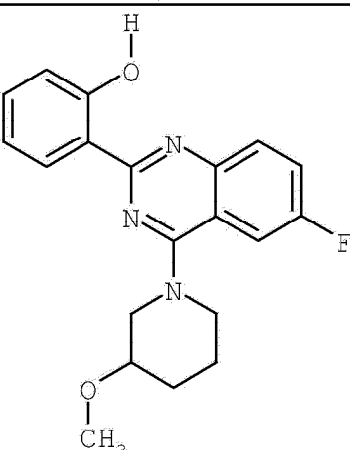
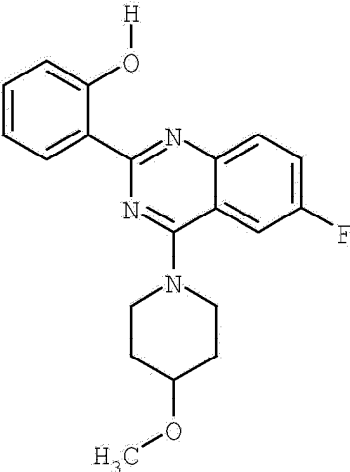
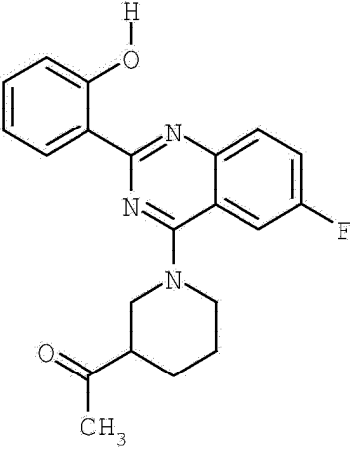
Соединение	№
	601
	602
	603

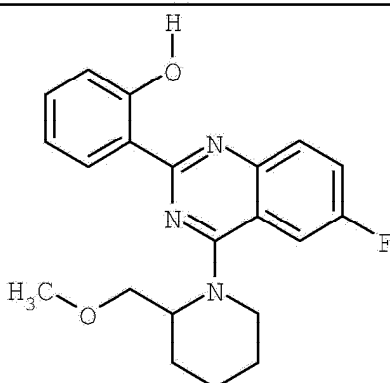
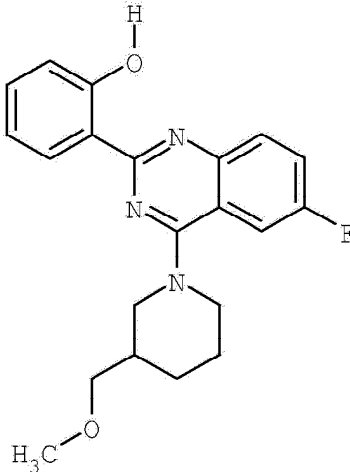
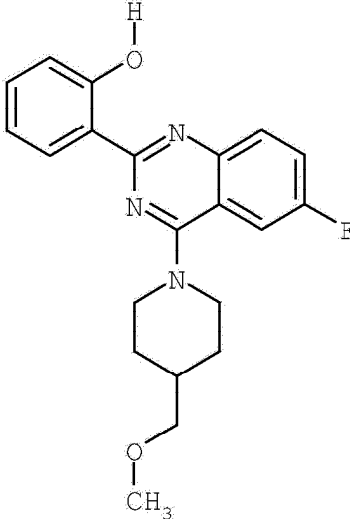
Соединение	№
	604
	605
	606

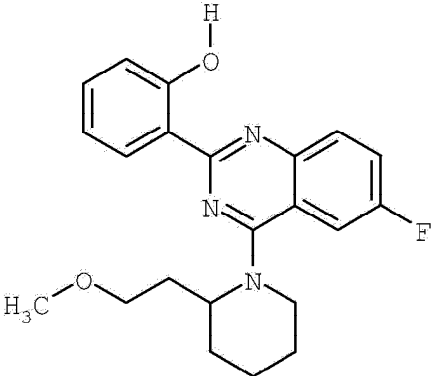
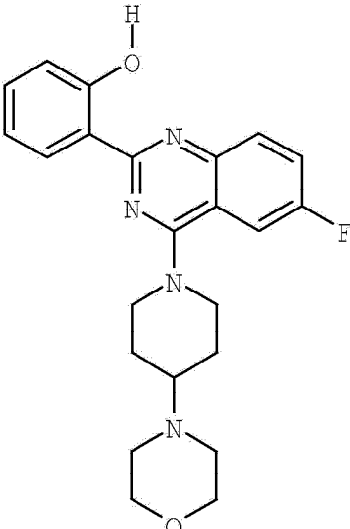
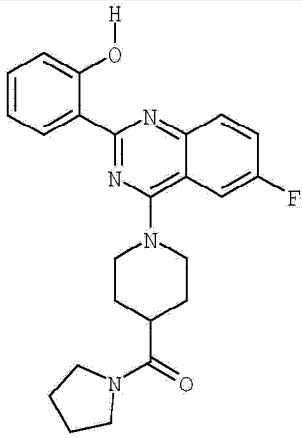
Соединение	№	Соединение	№
	607		610
	608		611
	609		612

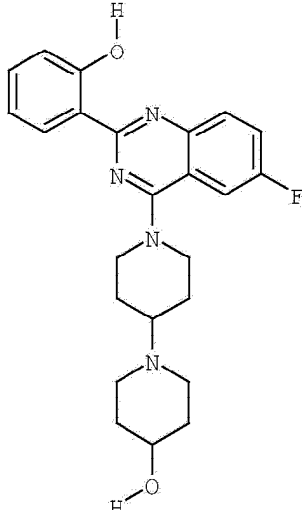
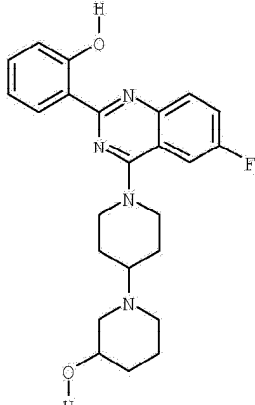
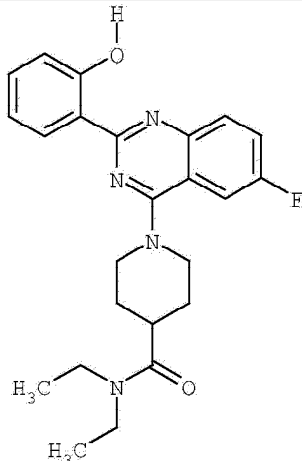
Соединение	№
	613
	614
	615

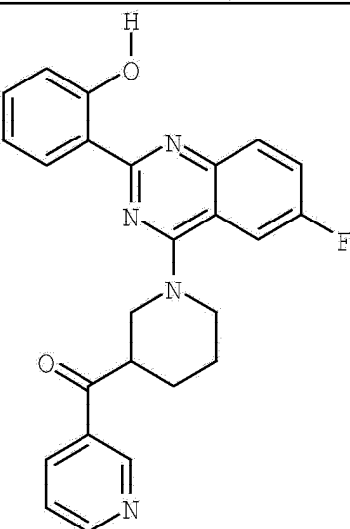
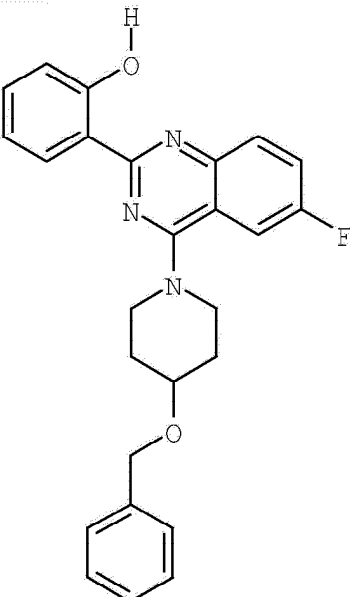
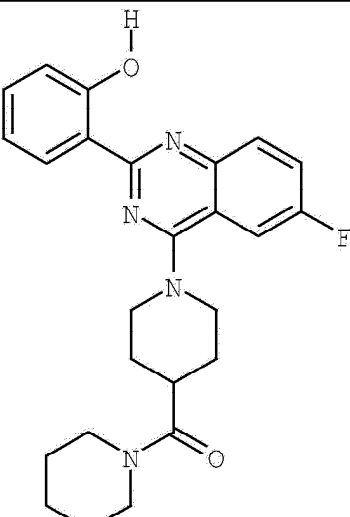
Соединение	№
	616
	617
	618

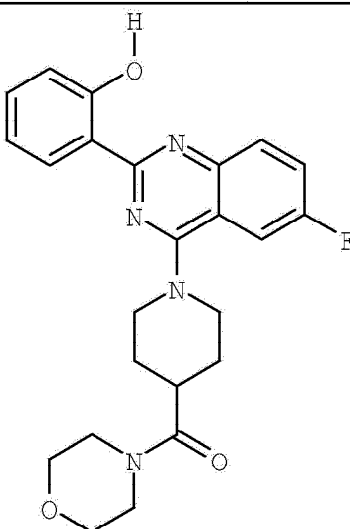
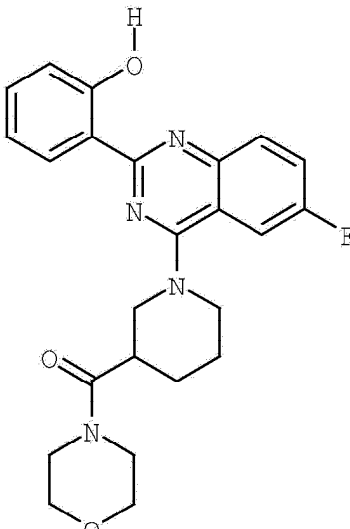
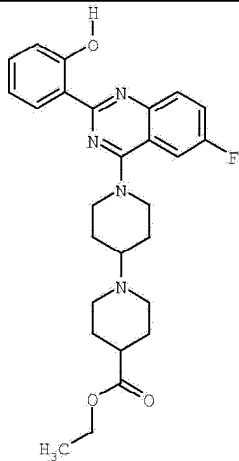
Соединение	№
	619
	620
	621

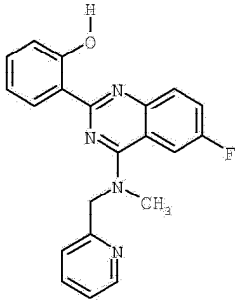
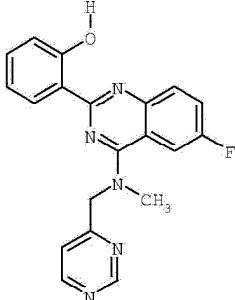
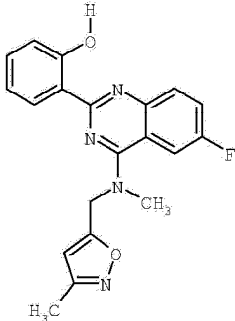
Соединение	№
	622
	623
	624

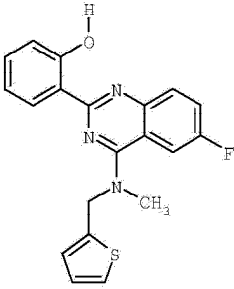
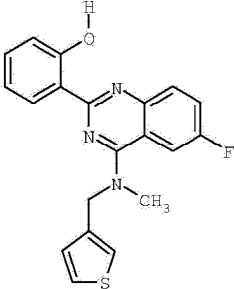
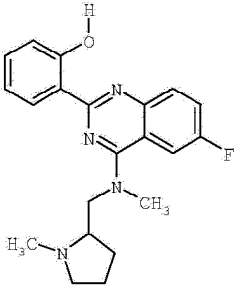
Соединение	№
	625
	626
	627

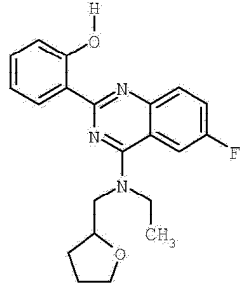
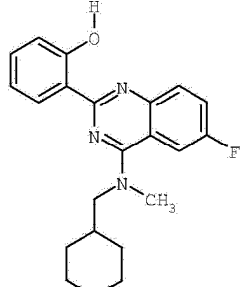
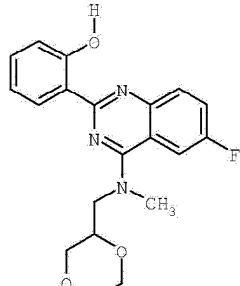
Соединение	№
	628
	629
	630

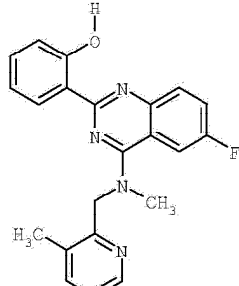
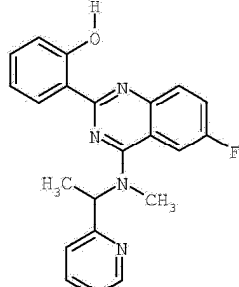
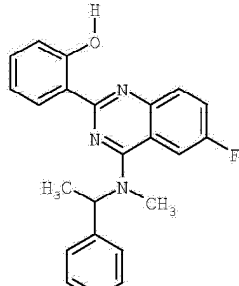
Соединение	№
	631
	632
	633

Соединение	№
	634
	635
	636

Соединение	№
	637
	638
	639

Соединение	№
	640
	641
	642

Соединение	№
	643
	644
	645

Соединение	№
	646
	647
	648

5

10

15

20

25

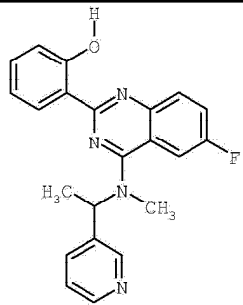
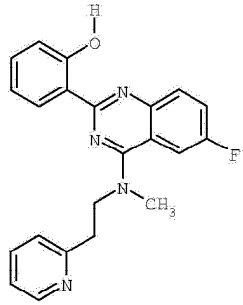
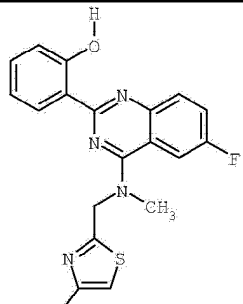
30

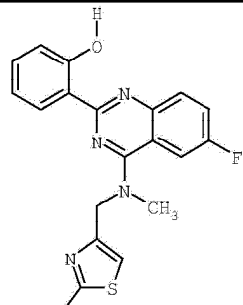
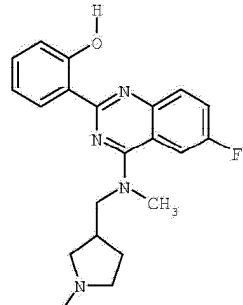
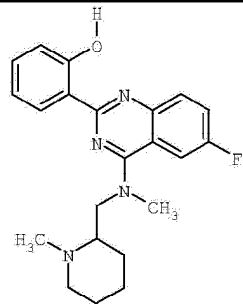
35

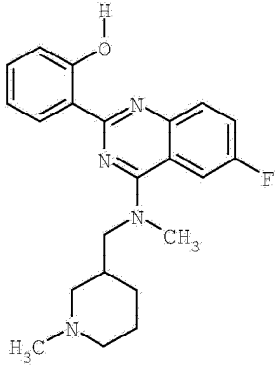
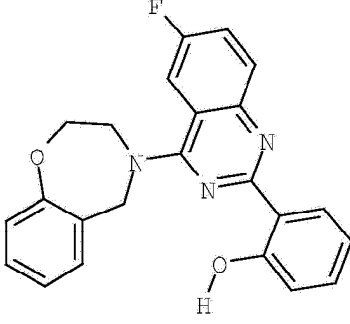
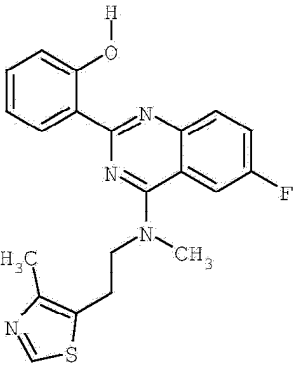
40

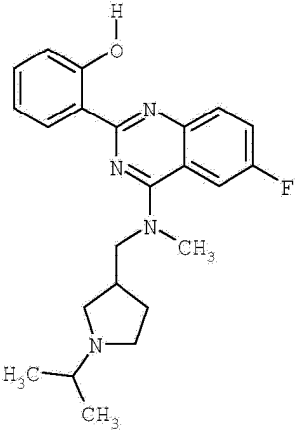
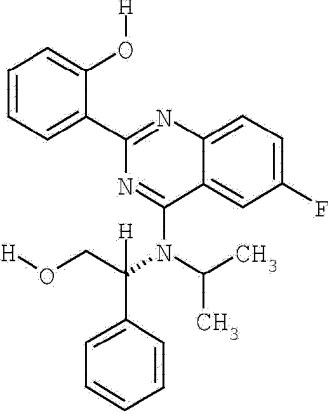
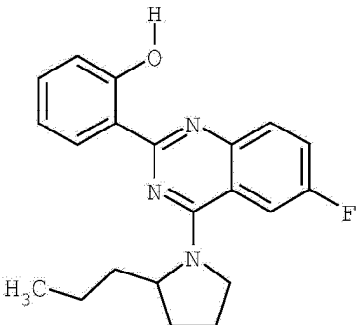
45

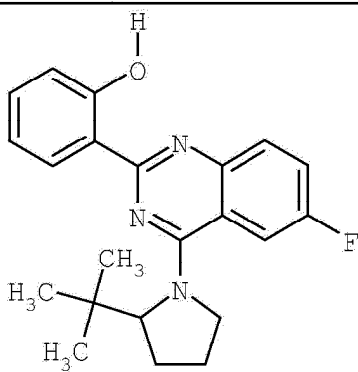
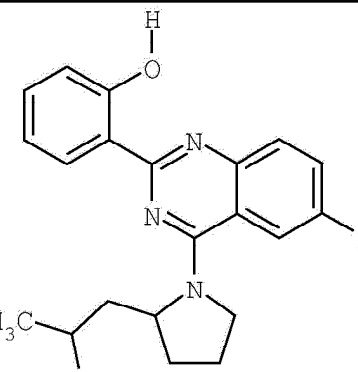
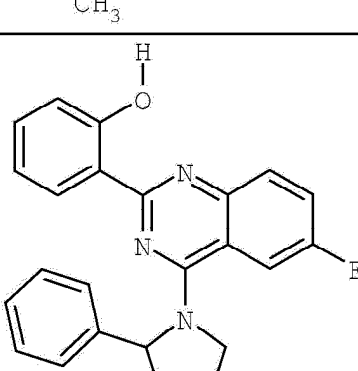
50

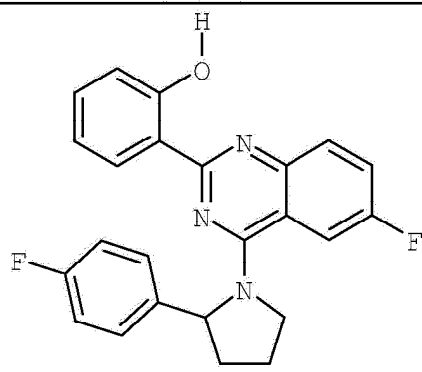
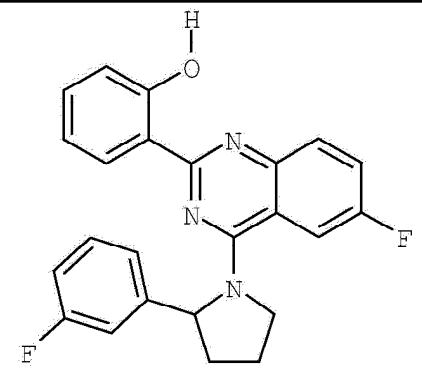
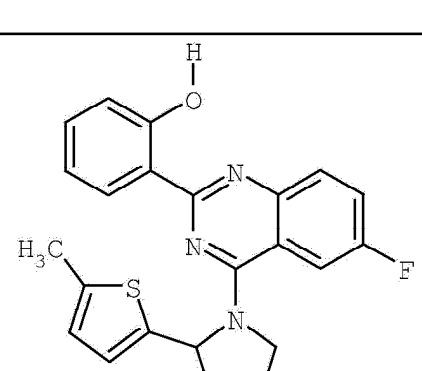
Соединение	№
	649
	650
	651

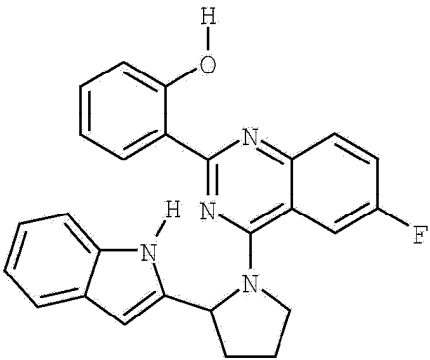
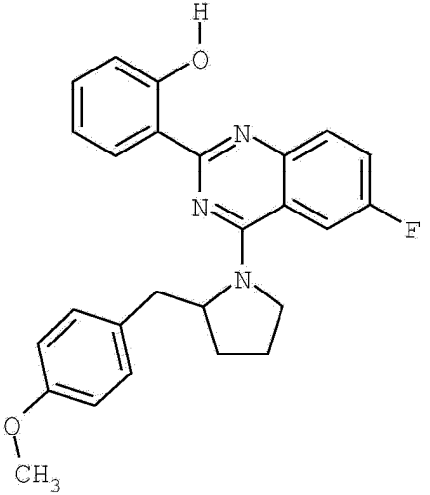
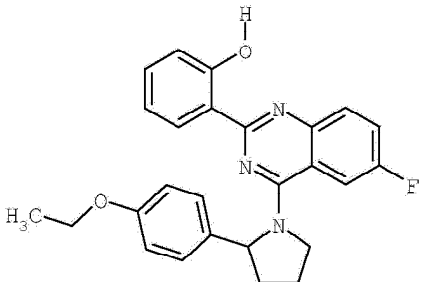
Соединение	№
	652
	653
	654

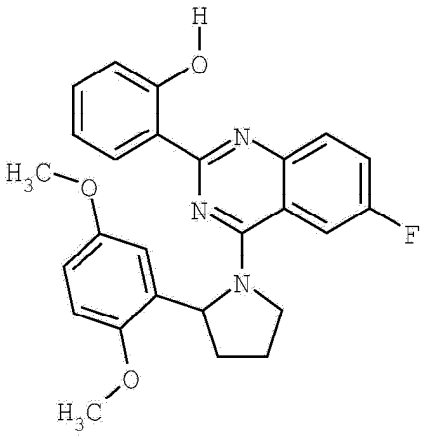
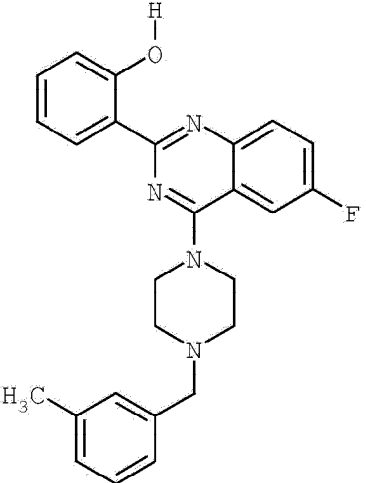
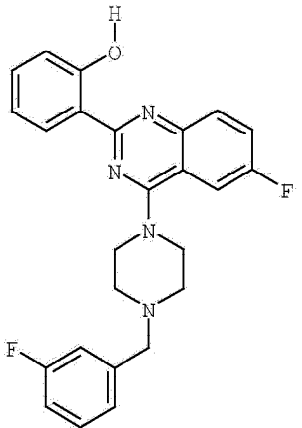
Соединение	№
	655
	656
	657

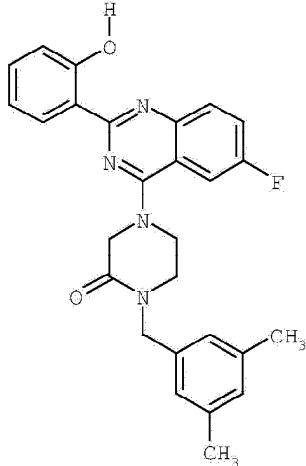
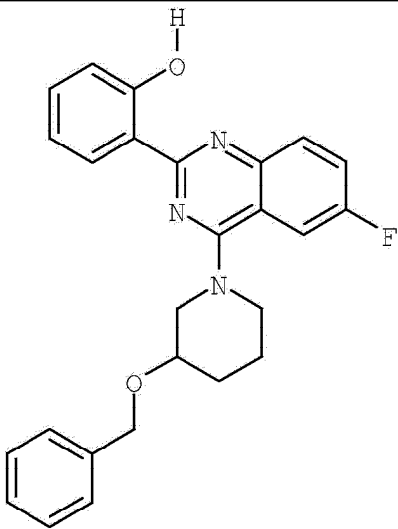
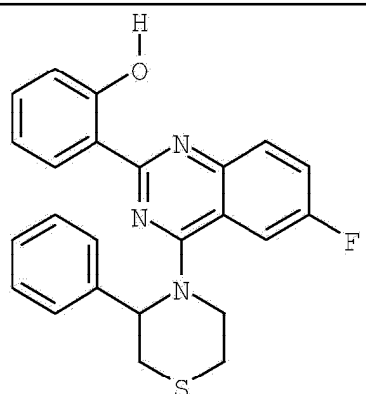
Соединение	№
	658
	659
	660

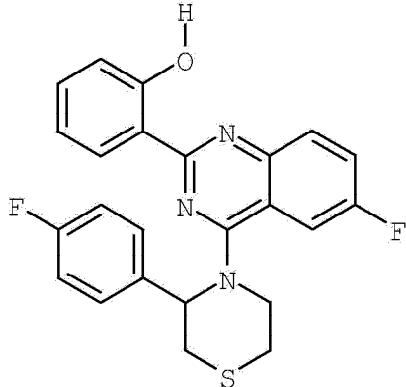
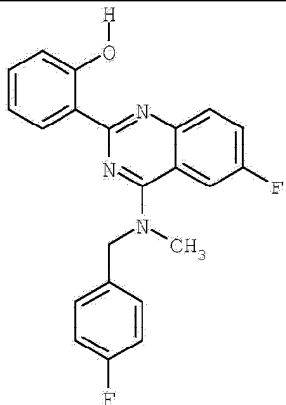
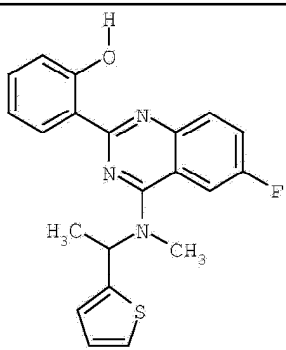
Соединение	№
	661
	662
	663

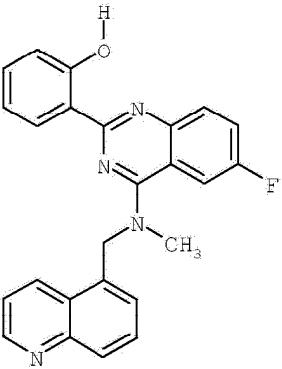
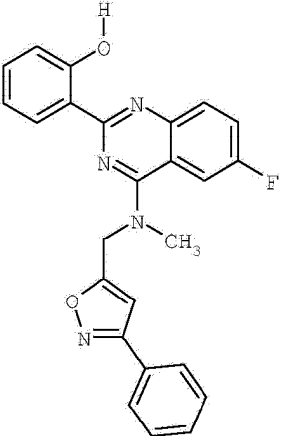
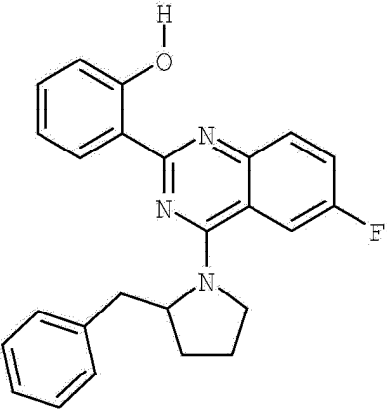
Соединение	№
	664
	665
	666

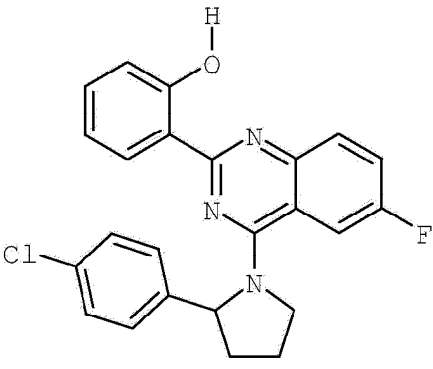
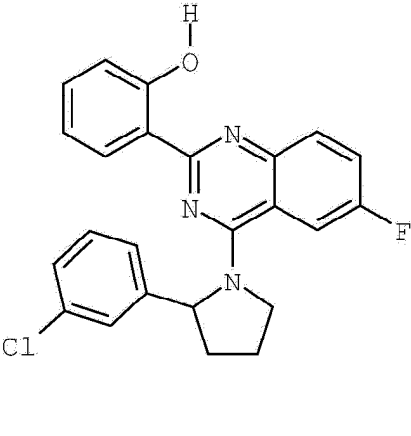
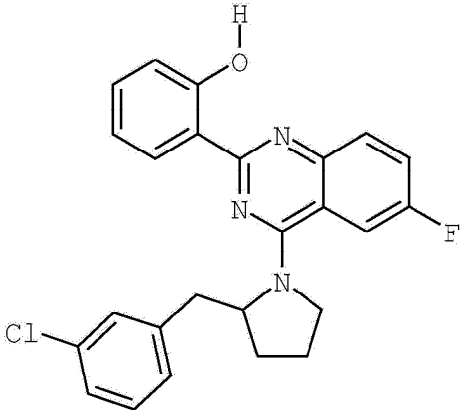
Соединение	№
	667
	668
	669

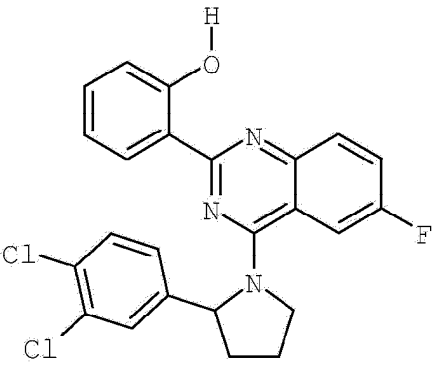
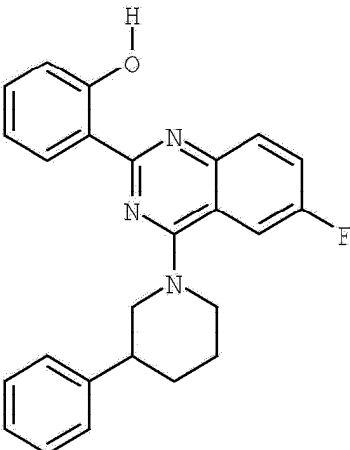
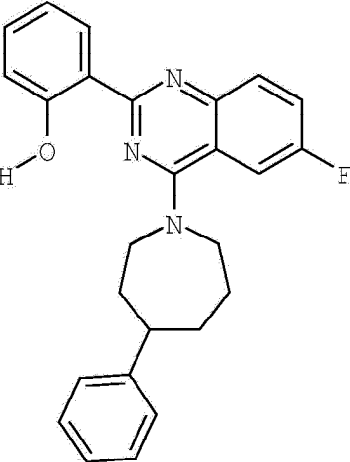
Соединение	№
	670
	671
	672

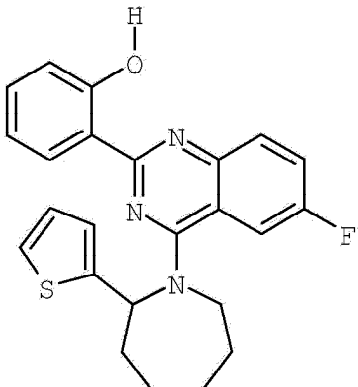
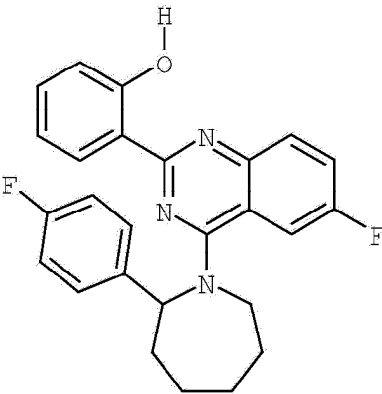
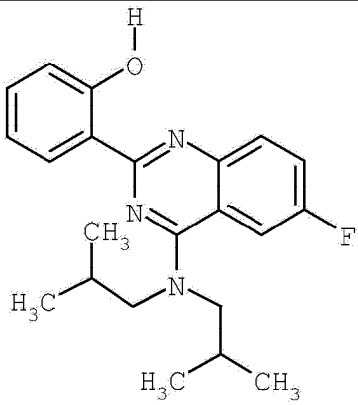
Соединение	№
	673
	674
	675

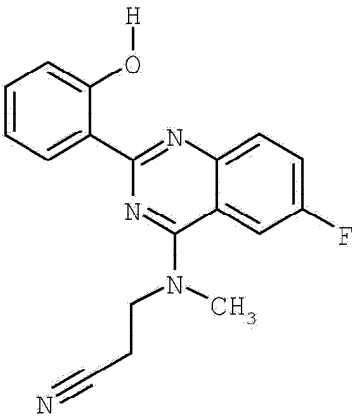
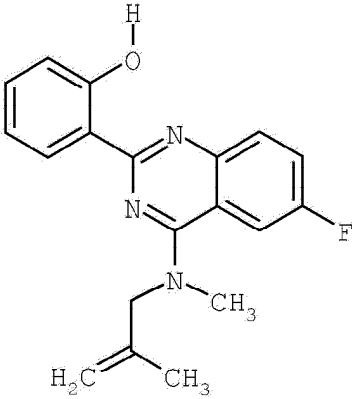
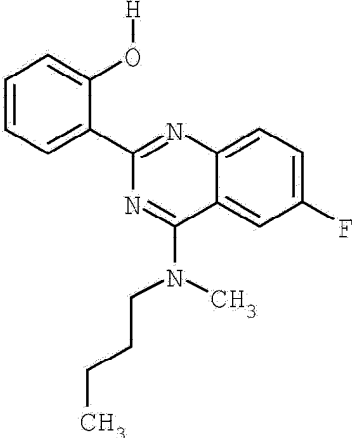
Соединение	№
	676
	677
	678

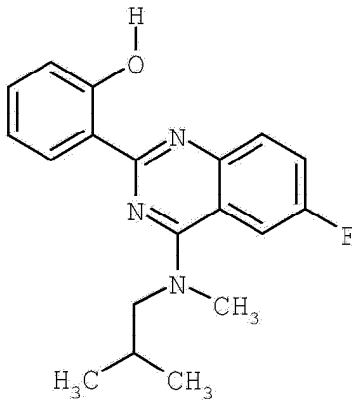
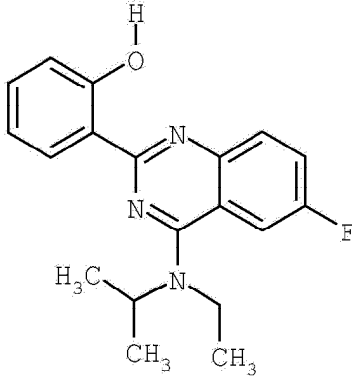
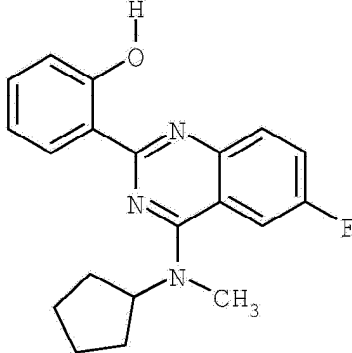
Соединение	№
	679
	680
	681

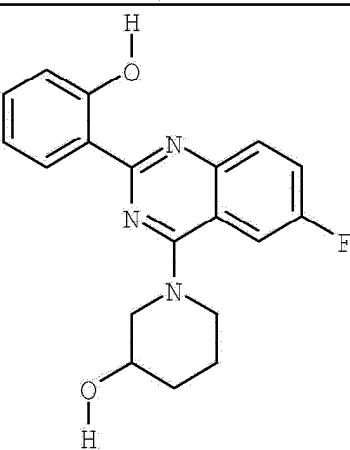
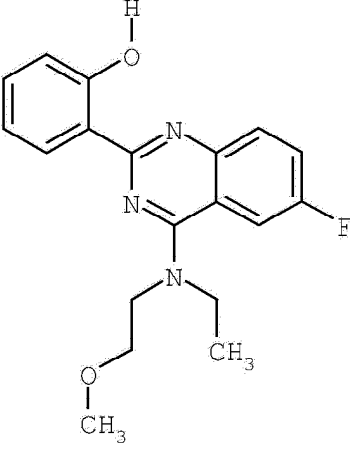
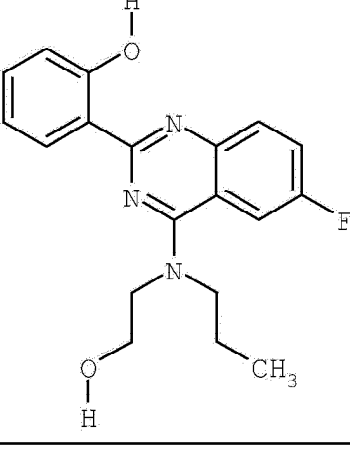
Соединение	№
	682
	683
	684

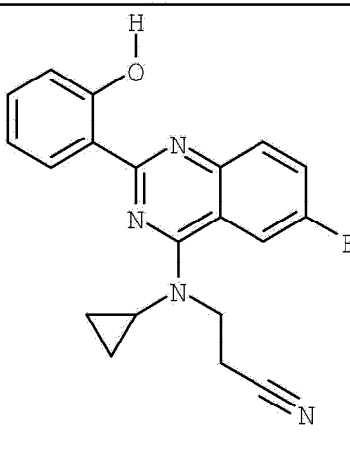
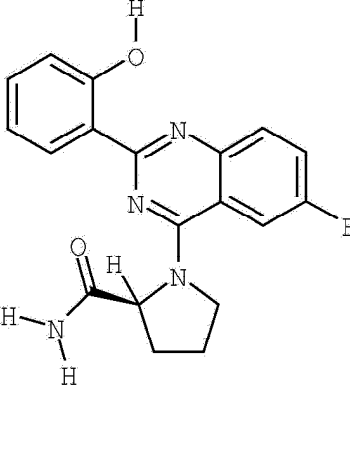
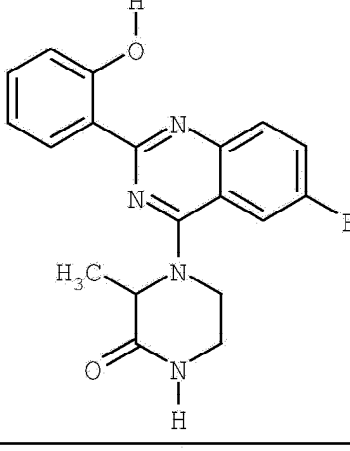
Соединение	№
	685
	686
	687

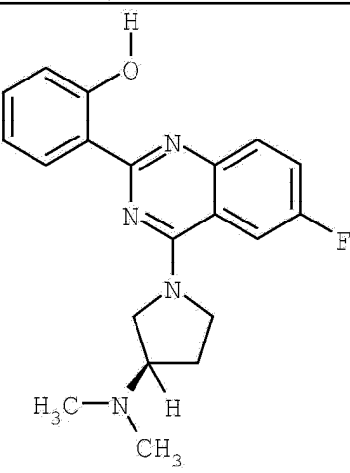
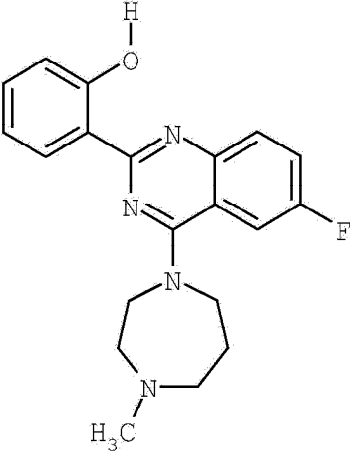
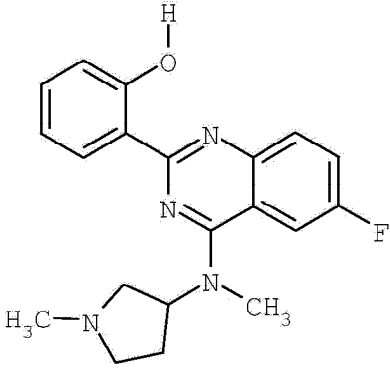
Соединение	№
	688
	689
	690

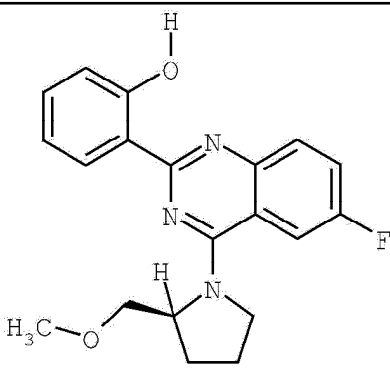
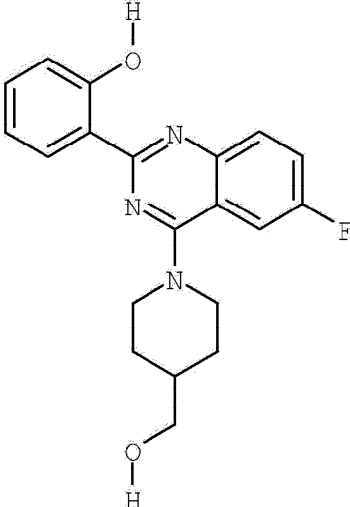
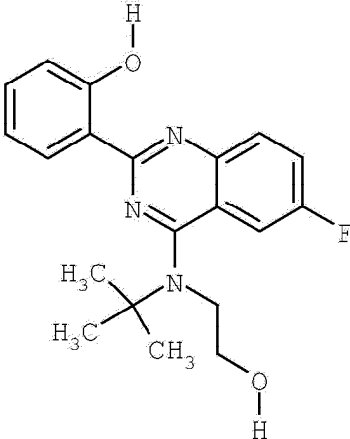
Соединение	№
	691
	692
	693

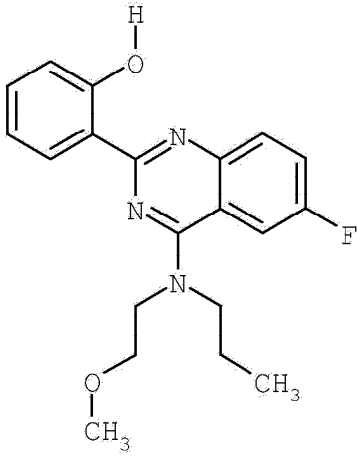
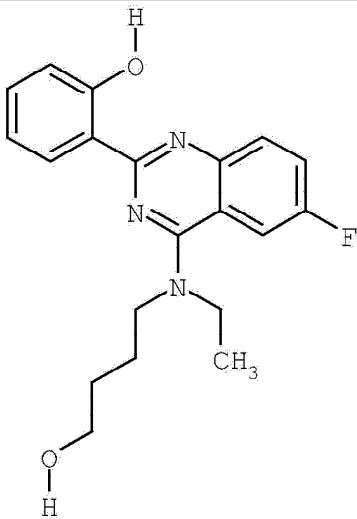
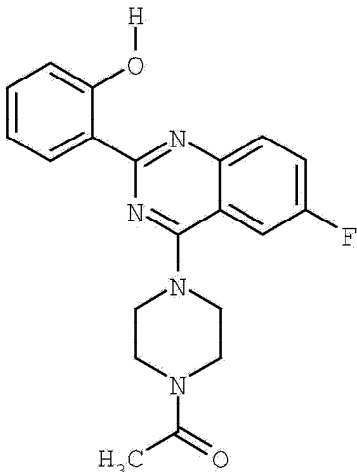
Соединение	№
	694
	695
	696

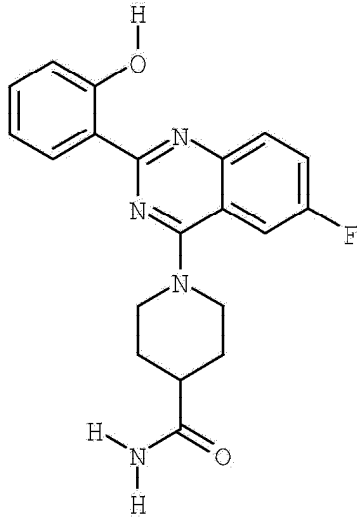
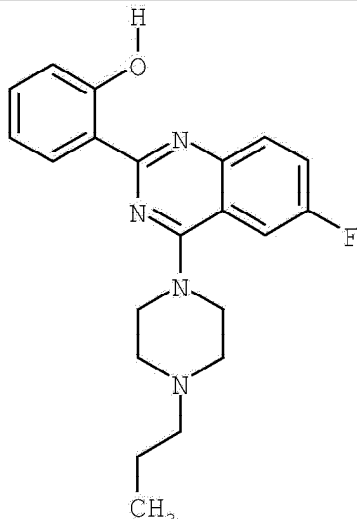
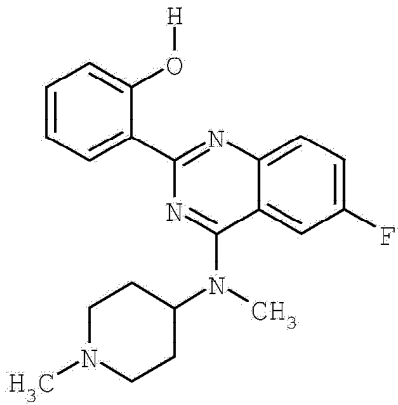
Соединение	№
	697
	698
	699

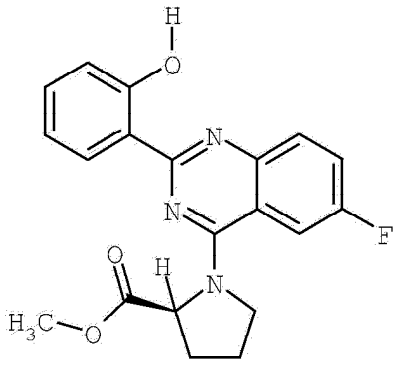
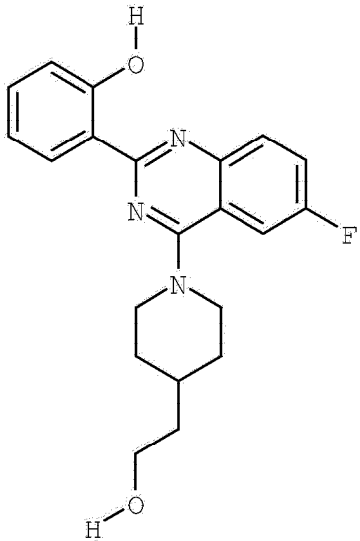
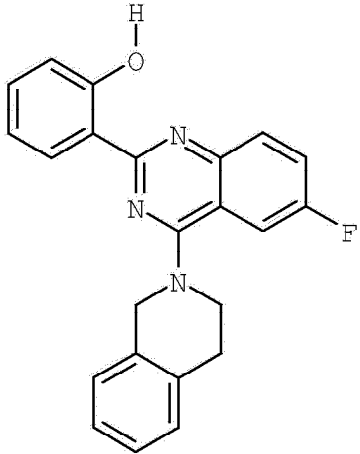
Соединение	№
	700
	701
	702

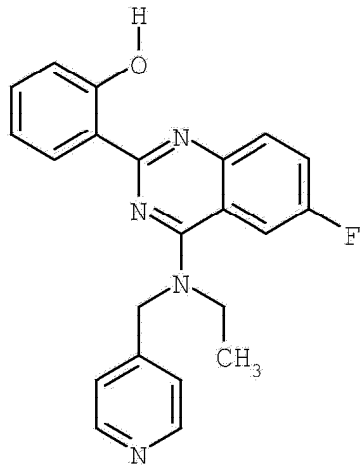
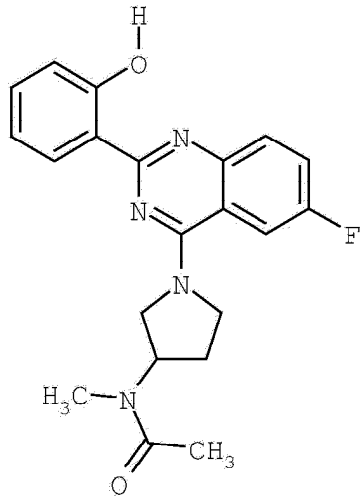
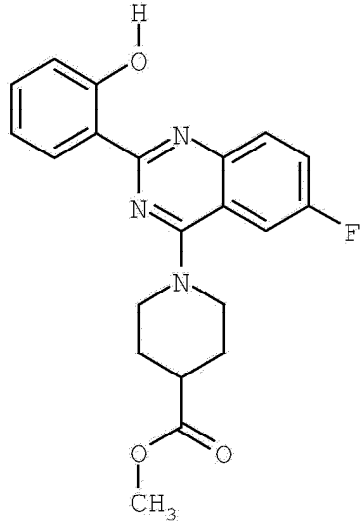
Соединение	№
	703
	704
	705

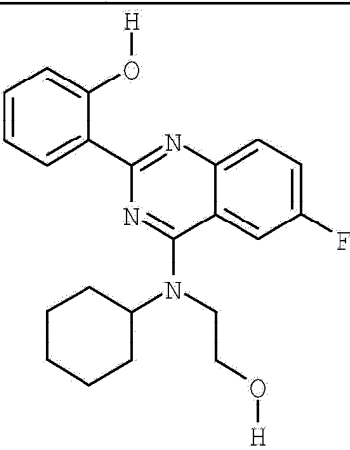
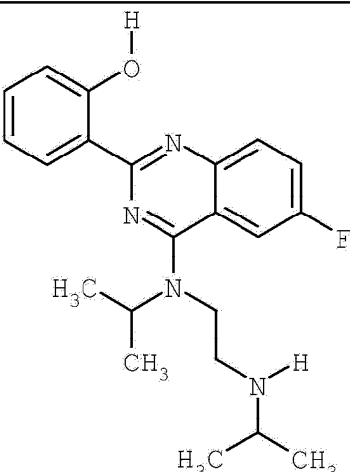
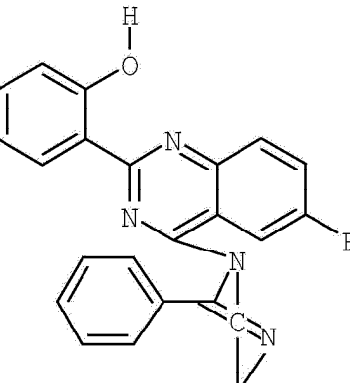
Соединение	№
	706
	707
	708

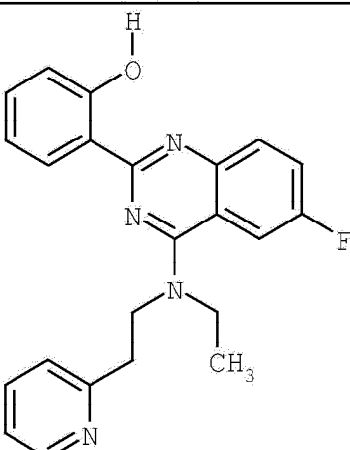
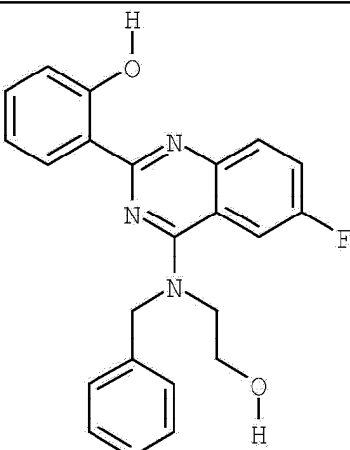
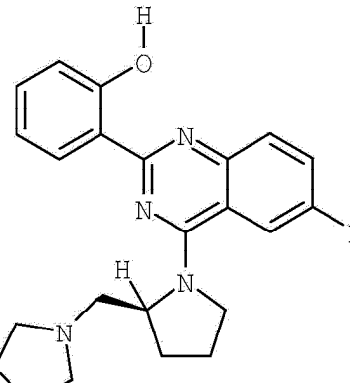
Соединение	№
	709
	710
	711

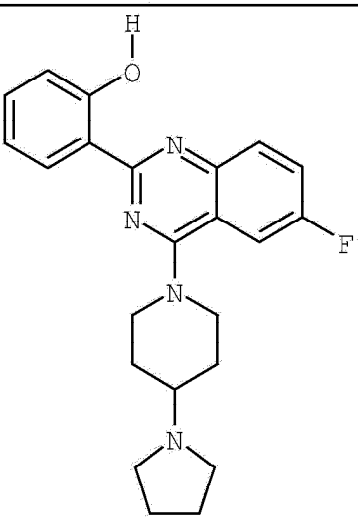
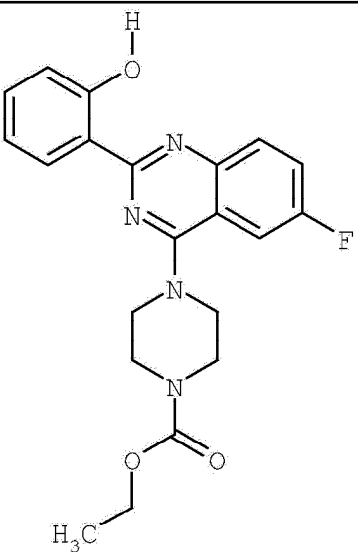
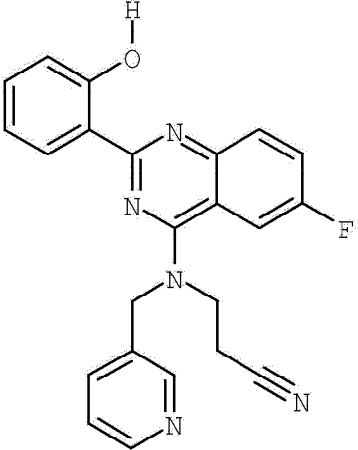
Соединение	№
	712
	713
	714

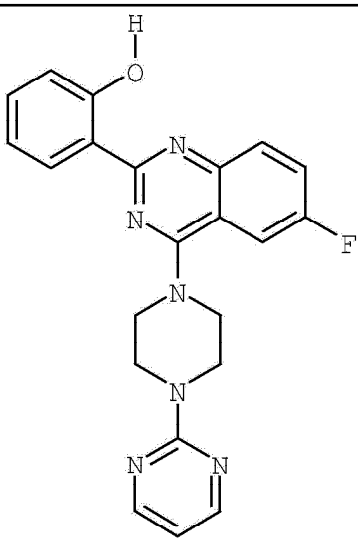
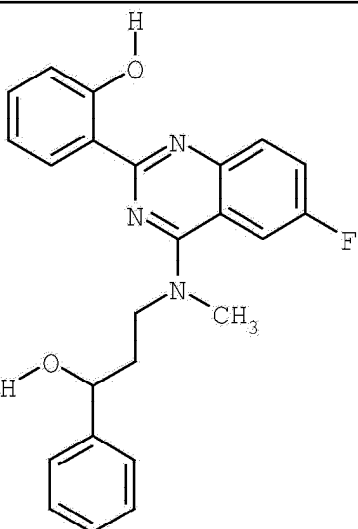
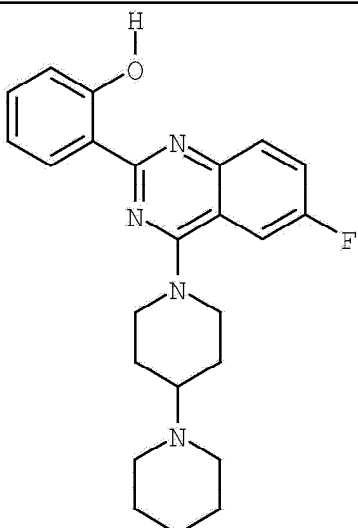
Соединение	№
	715
	716
	717

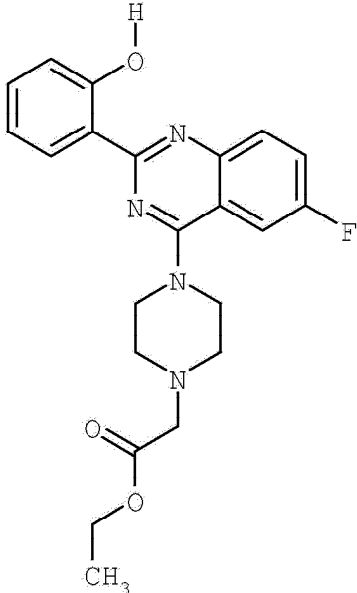
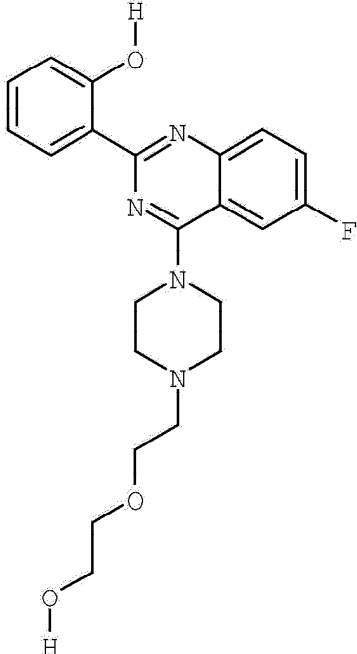
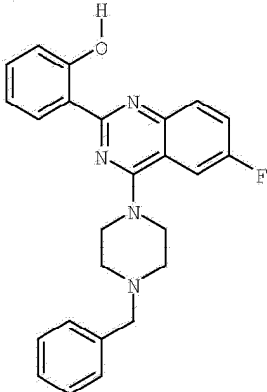
Соединение	№
	718
	719
	720

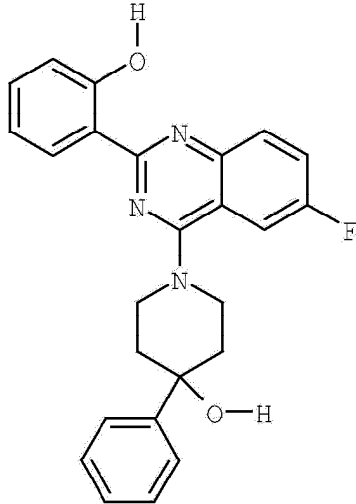
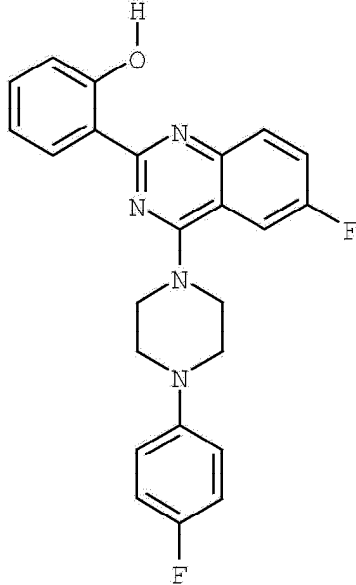
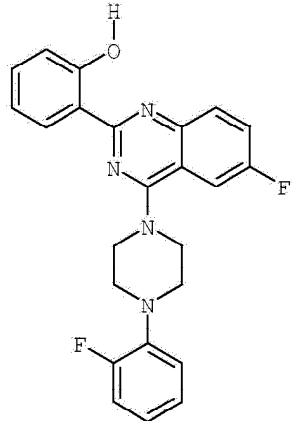
Соединение	№
	721
	722
	723

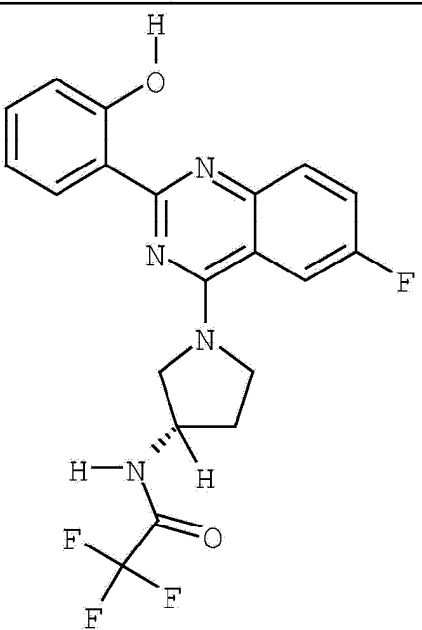
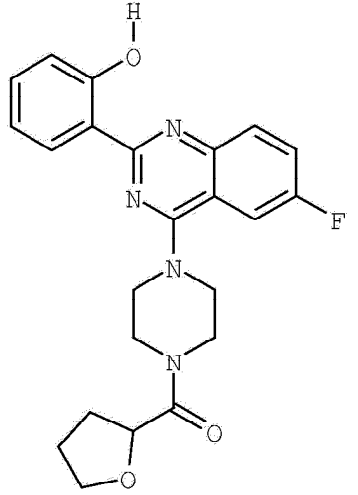
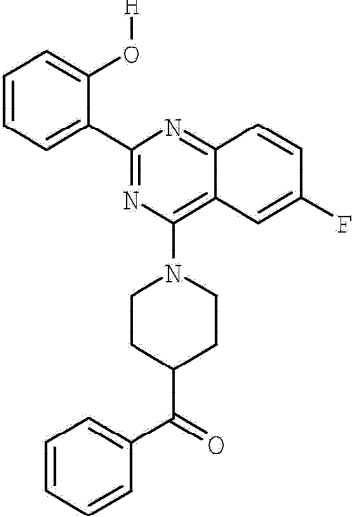
Соединение	№
	724
	725
	726

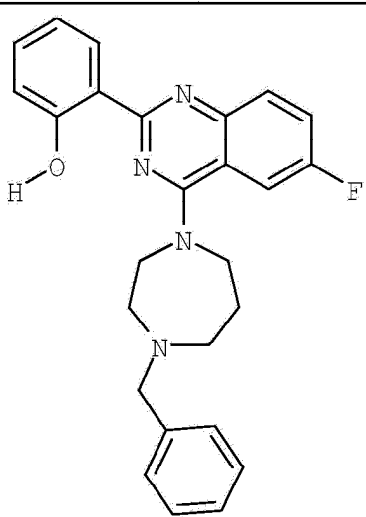
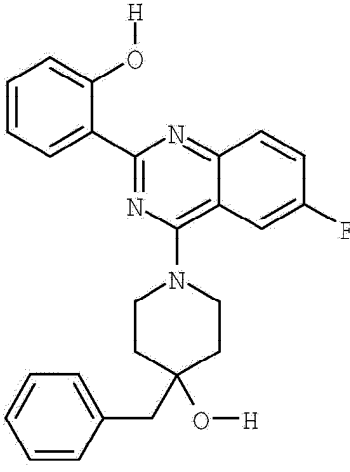
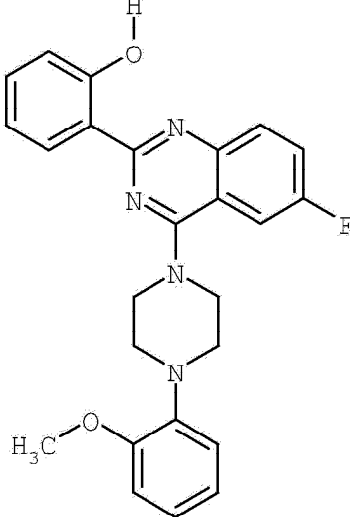
Соединение	№
	727
	728
	729

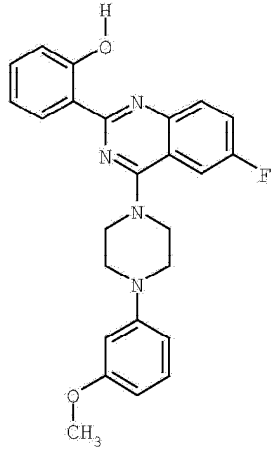
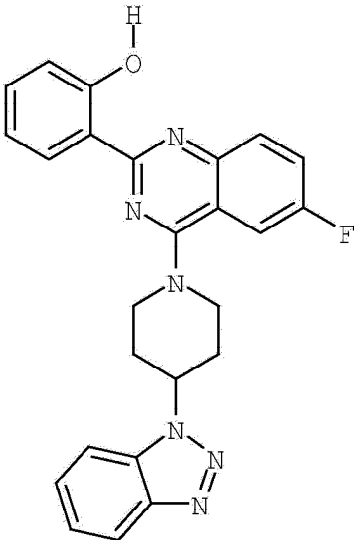
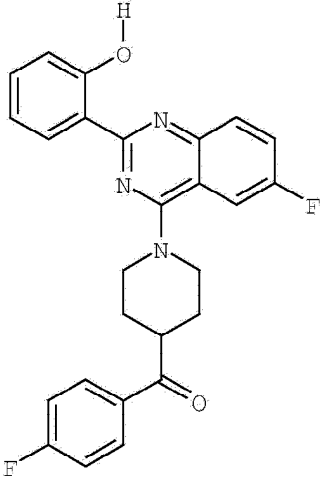
Соединение	№
	730
	731
	732

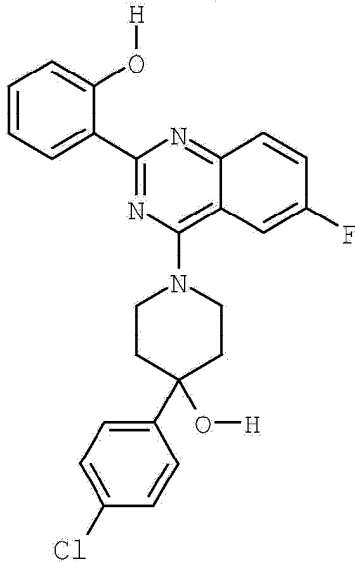
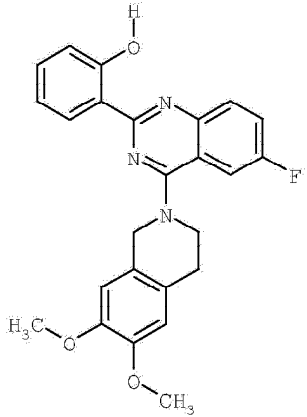
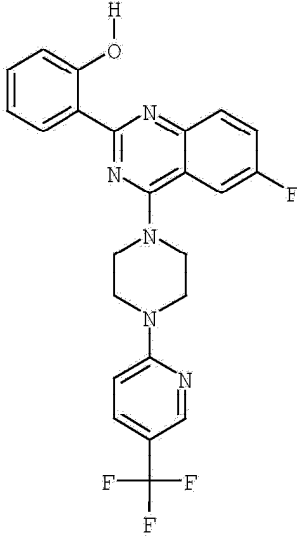
Соединение	№
	733
	734
	735

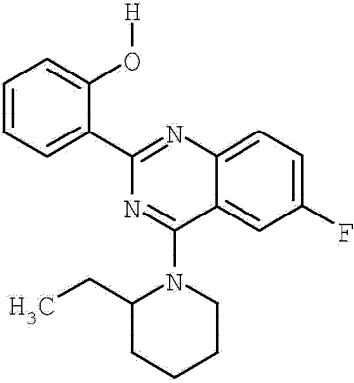
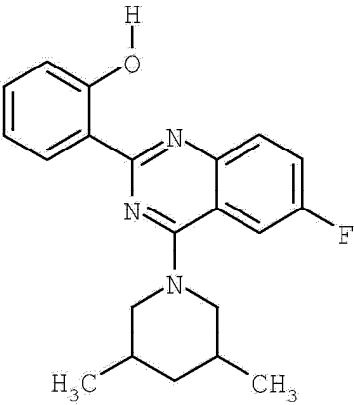
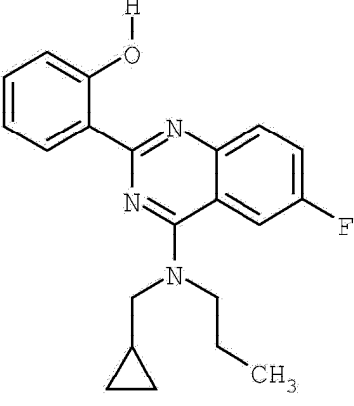
Соединение	№
	736
	737
	738

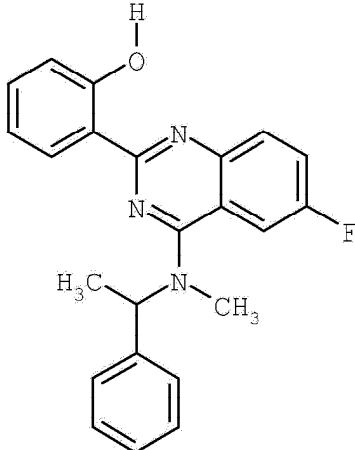
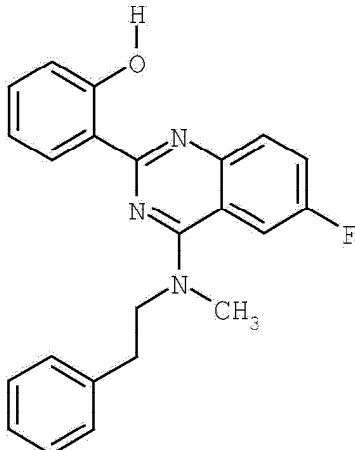
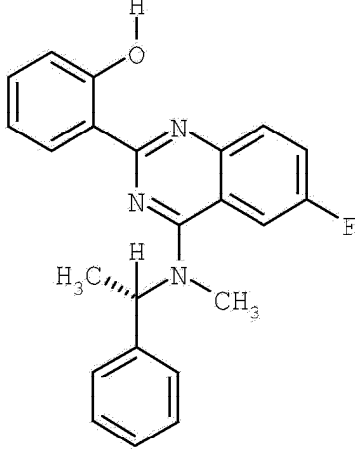
Соединение	№
	739
	740
	741

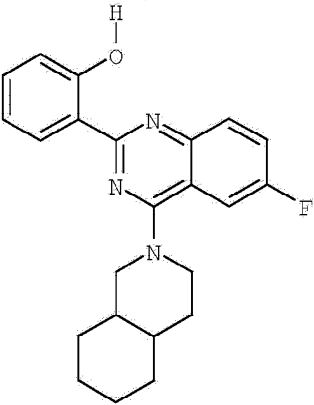
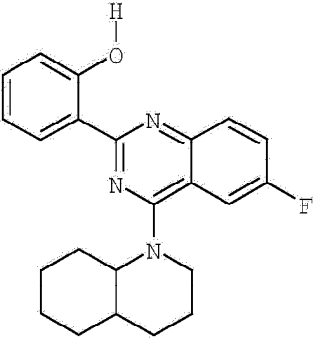
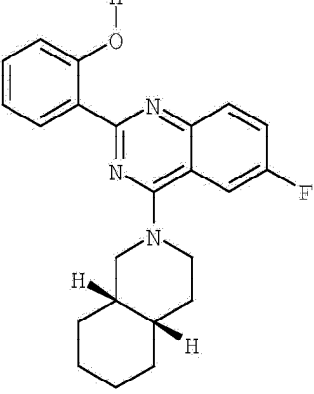
Соединение	№
	742
	743
	744

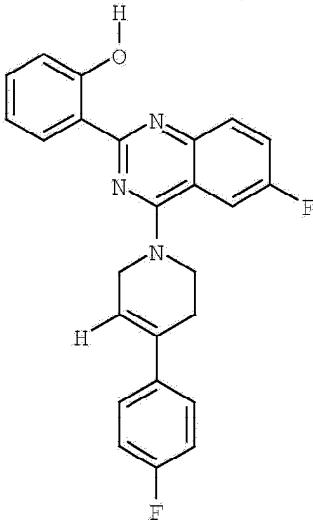
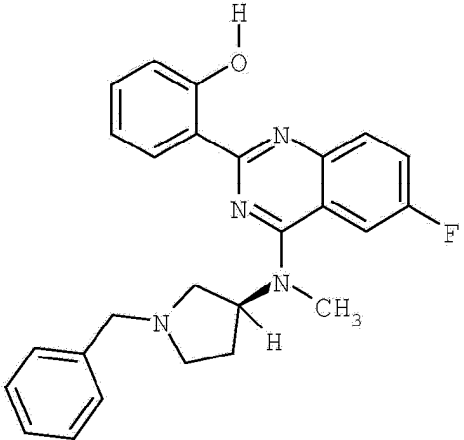
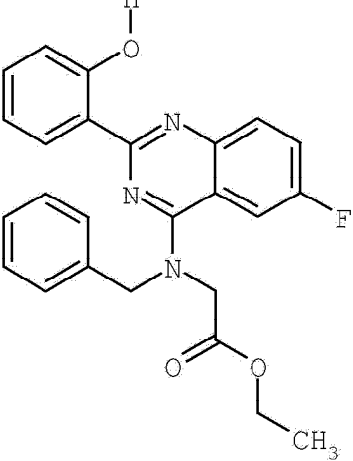
Соединение	№
	745
	746
	747

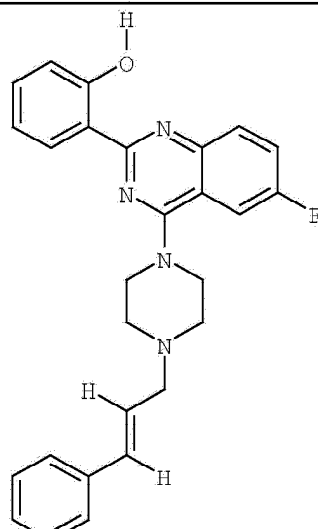
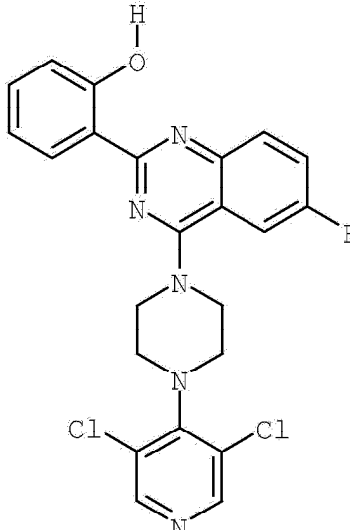
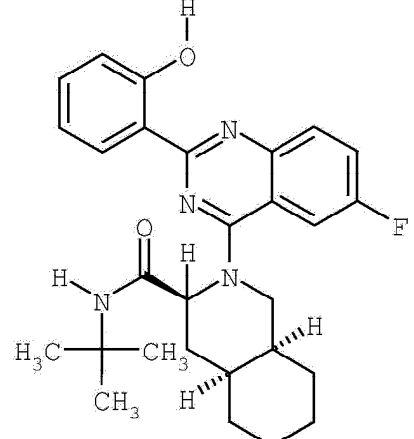
Соединение	№
	748
	749
	750

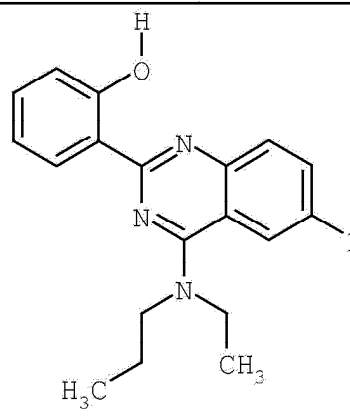
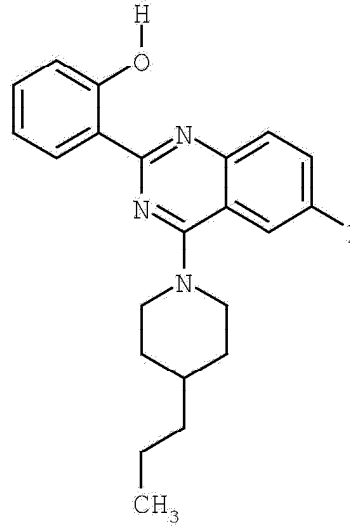
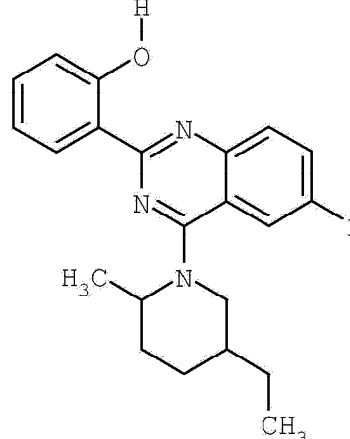
Соединение	№
	751
	752
	753

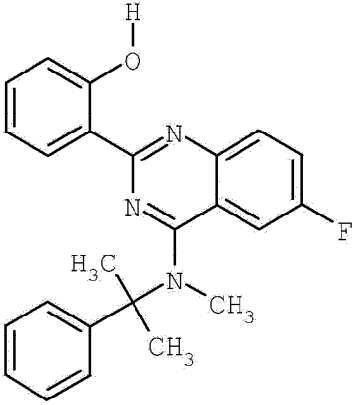
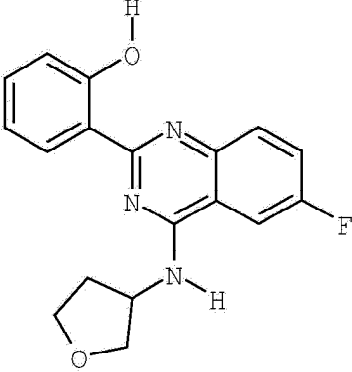
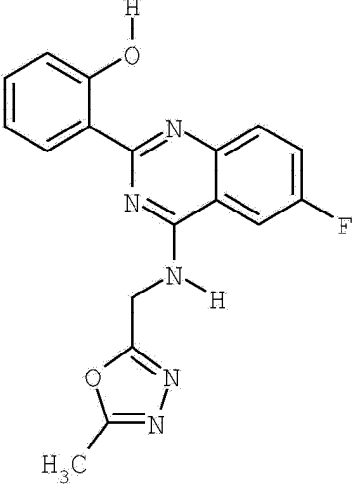
Соединение	№
	754
	755
	756

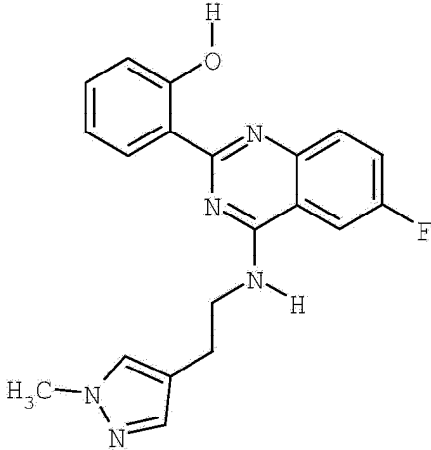
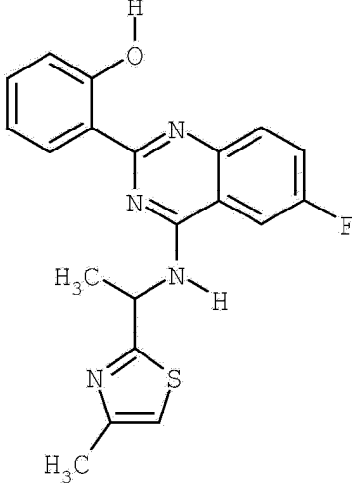
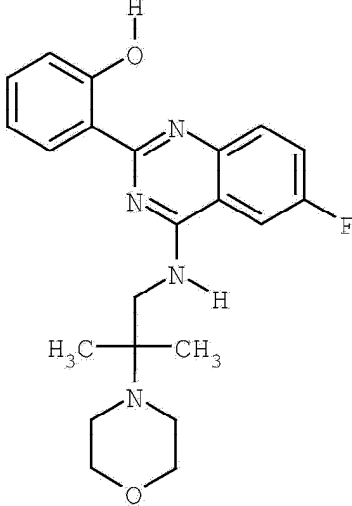
Соединение	№
	757
	758
	759

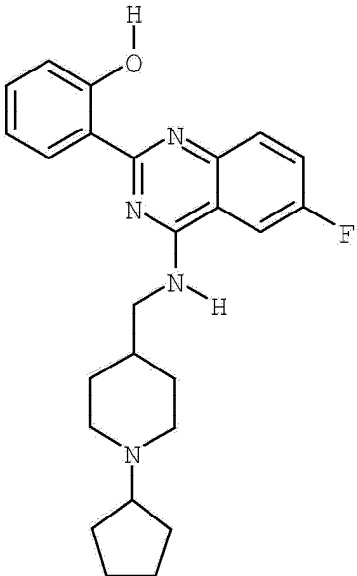
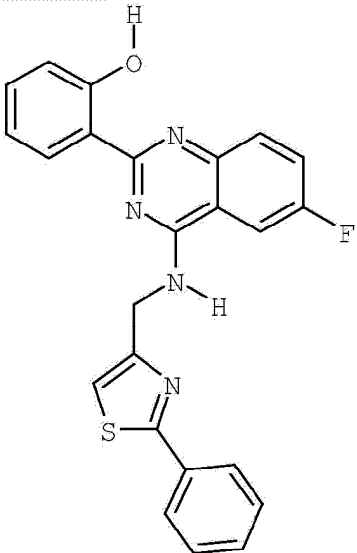
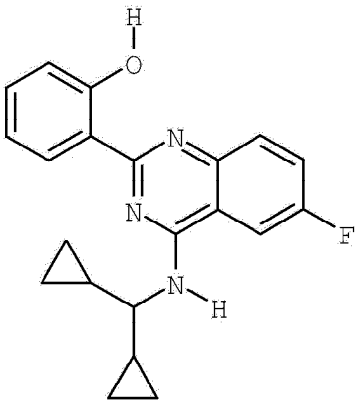
Соединение	№
	760
	761
	762

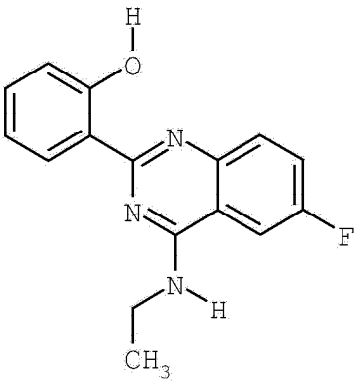
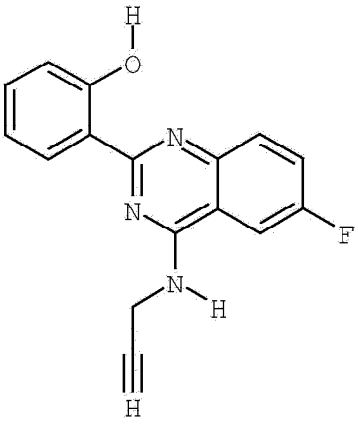
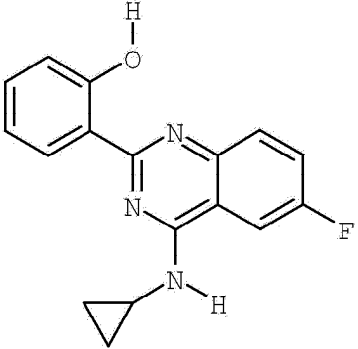
Соединение	№
	763
	764
	765

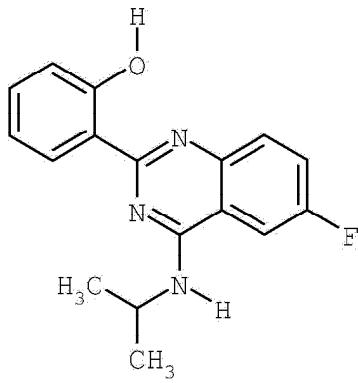
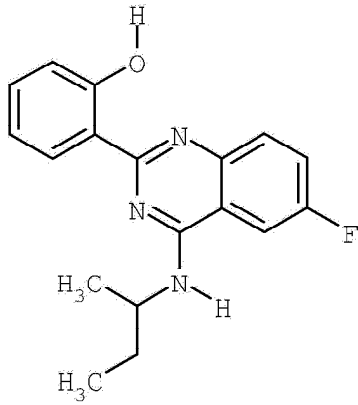
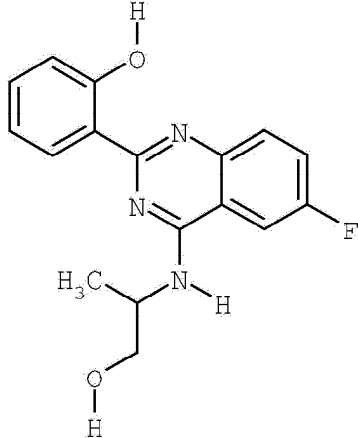
Соединение	№
	766
	767
	768

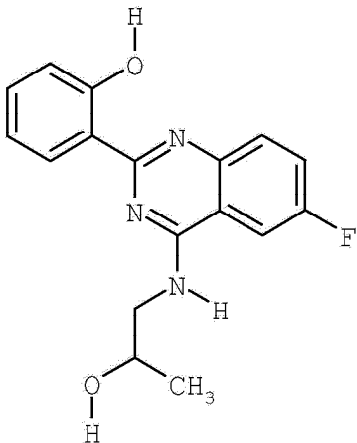
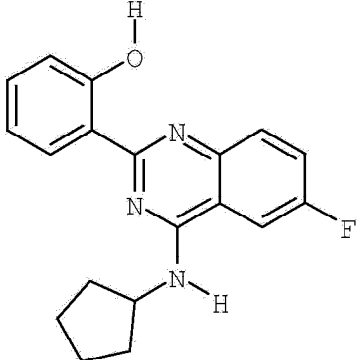
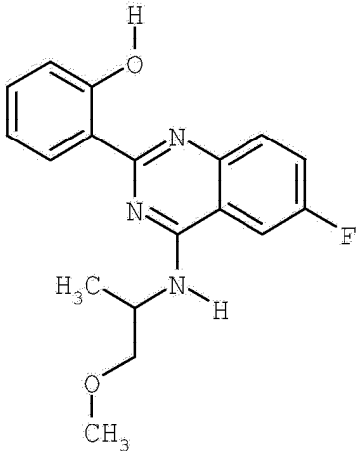
Соединение	№
	769
	770
	771

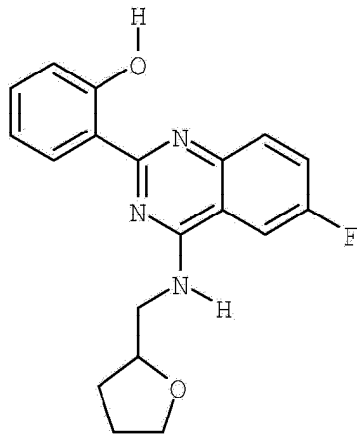
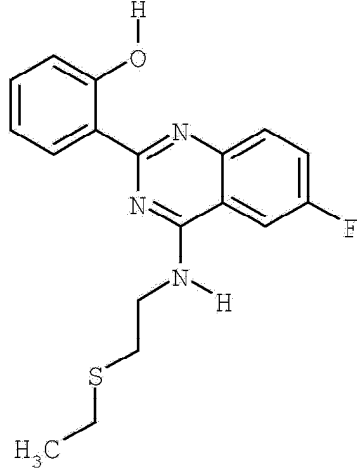
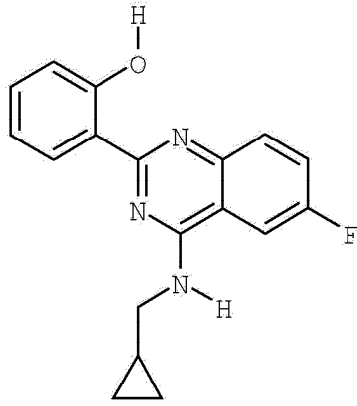
Соединение	№
	772
	773
	774

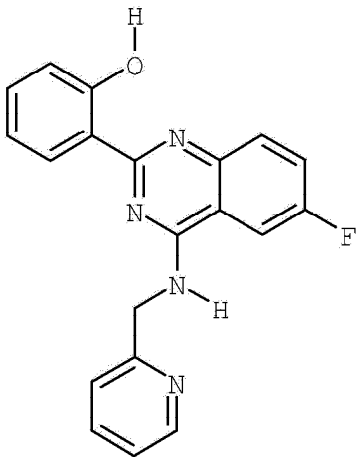
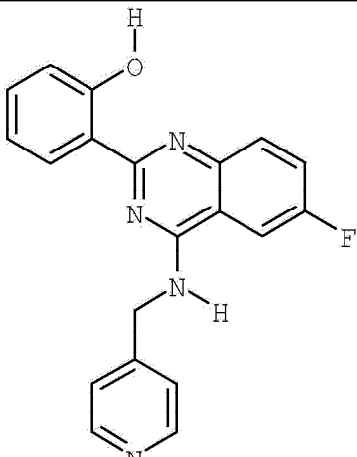
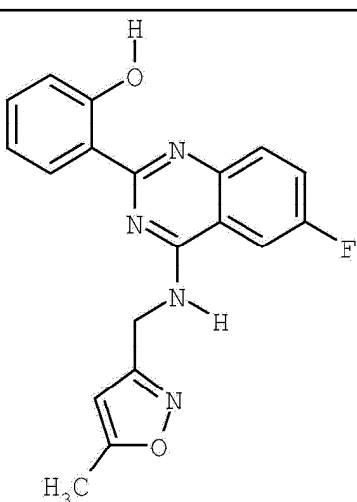
Соединение	№
	778
	779
	780

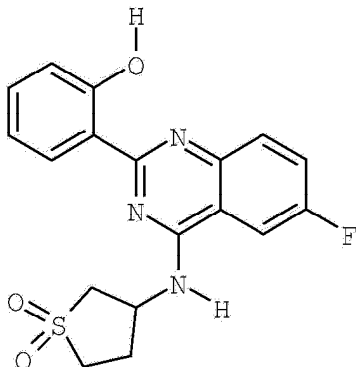
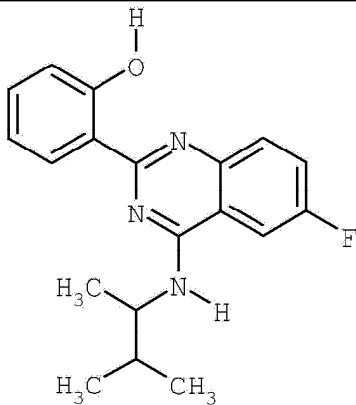
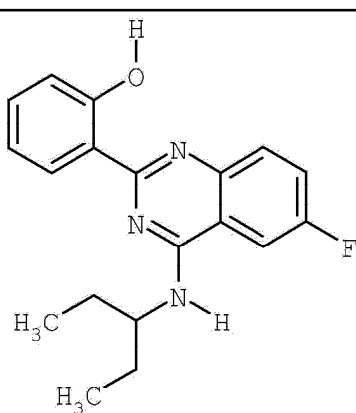
Соединение	№
	781
	782
	783

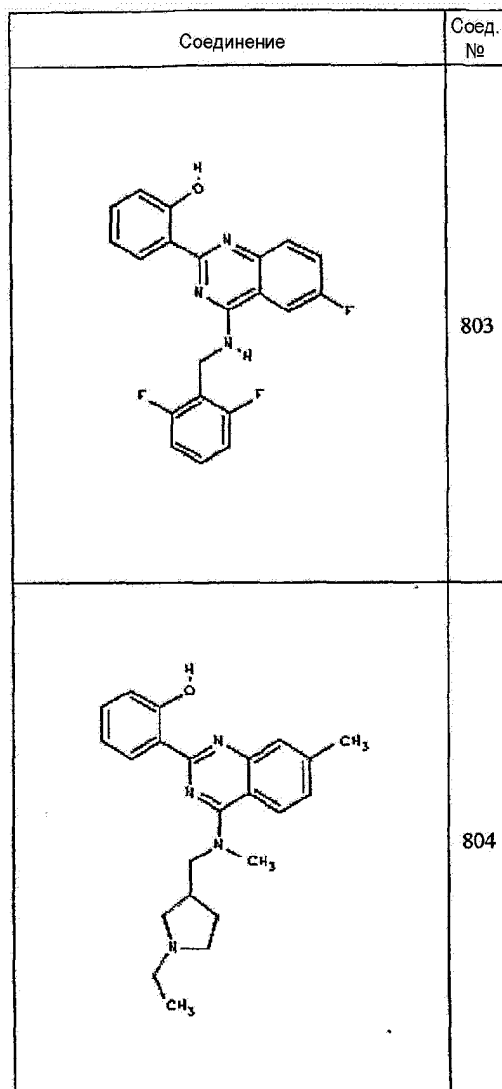
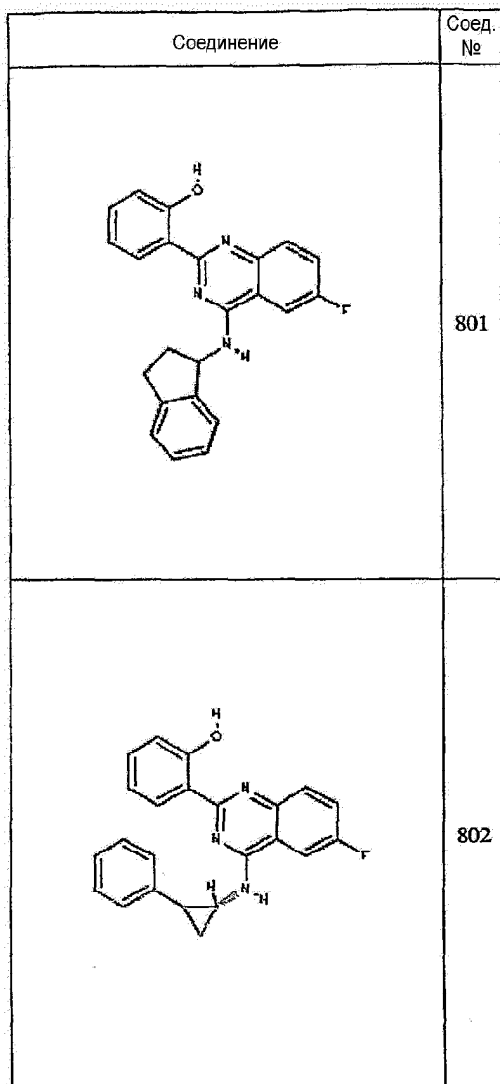
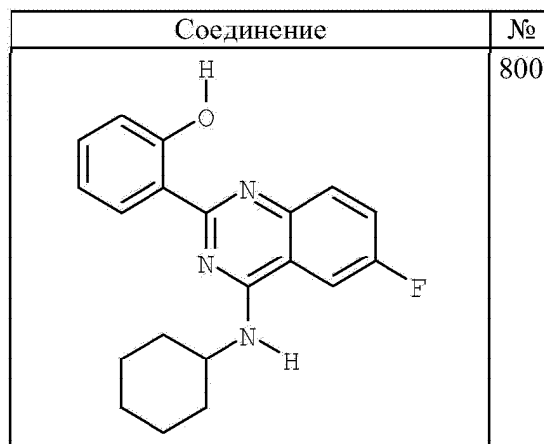
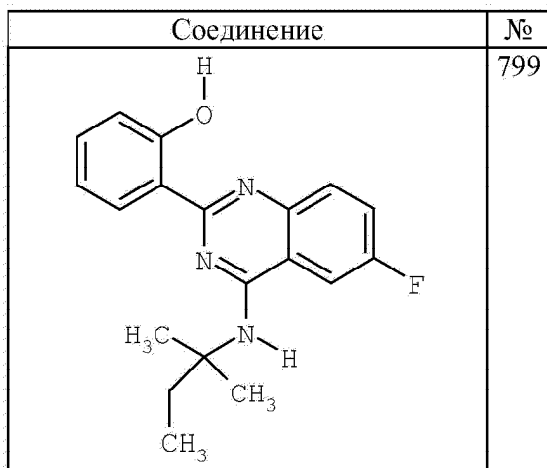
Соединение	№
	784
	785
	786

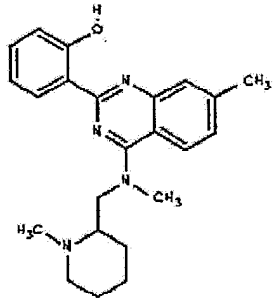
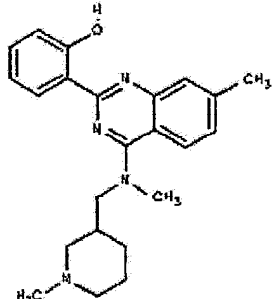
Соединение	№
	787
	788
	789

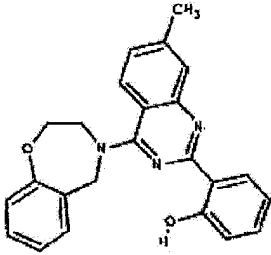
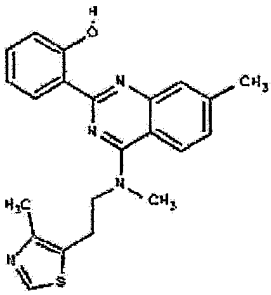
Соединение	№
	790
	791
	792

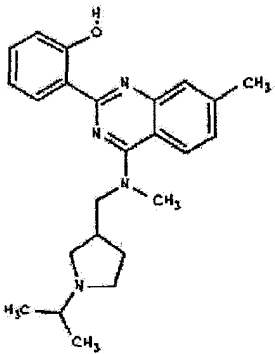
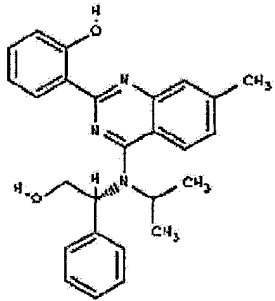
Соединение	№
	793
	794
	795

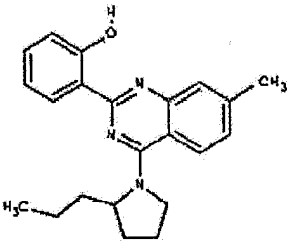
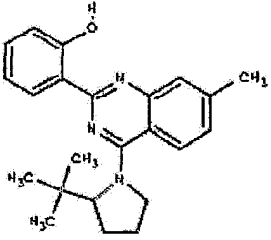
Соединение	№
	796
	797
	798

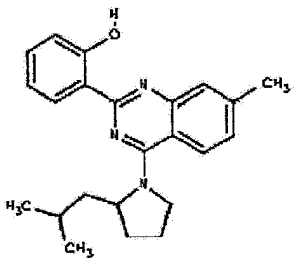
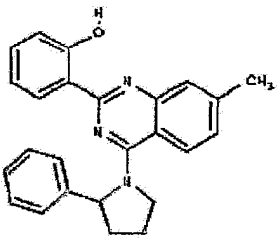


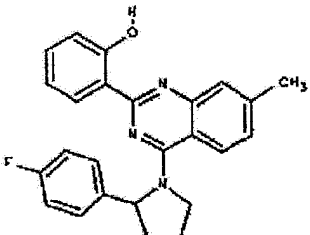
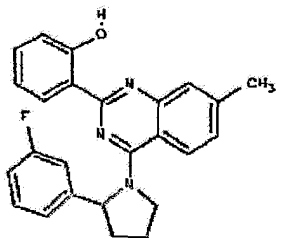
Соединение	Соед. №
	805
	806

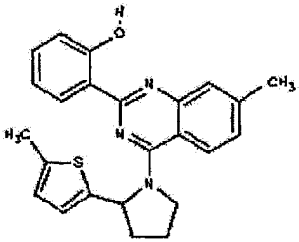
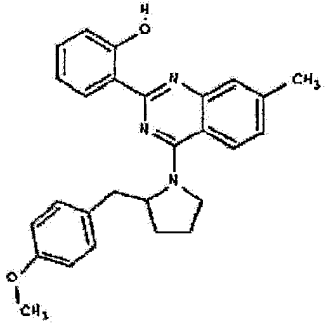
Соединение	Соед. №
	807
	808

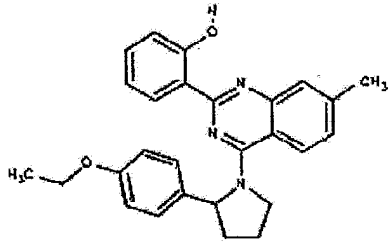
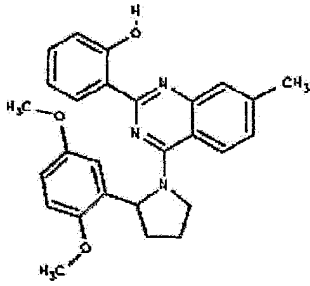
Соединение	Соед. №
	809
	810

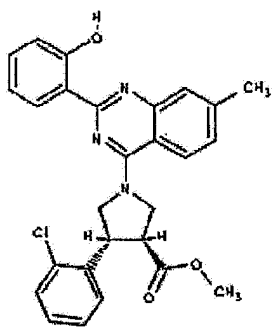
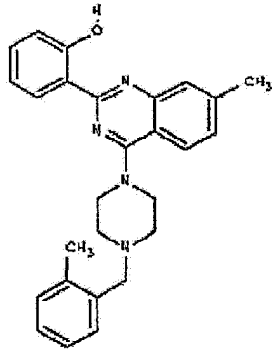
Соединение	Соед. №
	811
	812

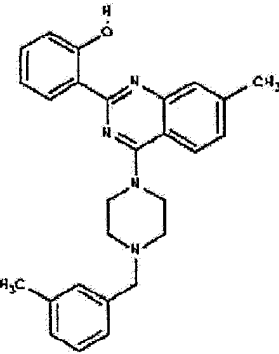
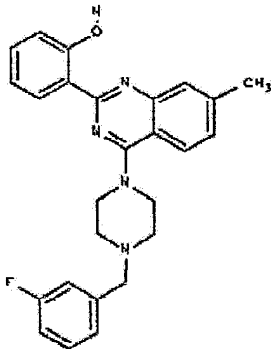
Соединение	Соед. №
	813
	814

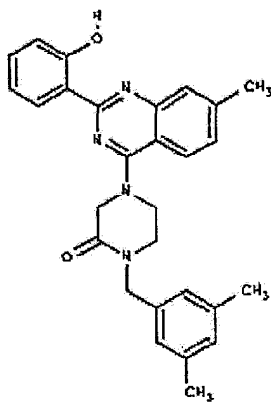
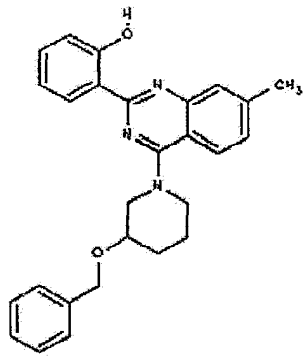
Соединение	Соед. №
	815
	816

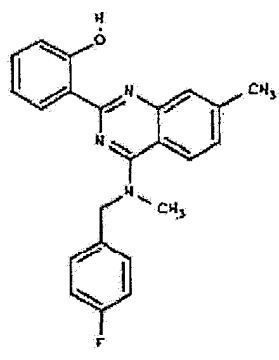
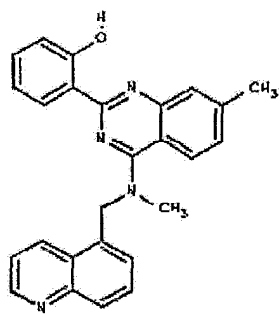
Соединение	Соед. №
	817
	818

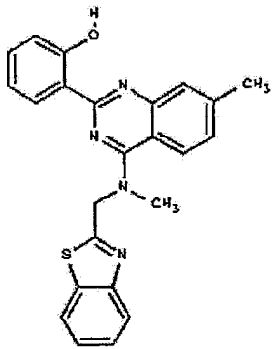
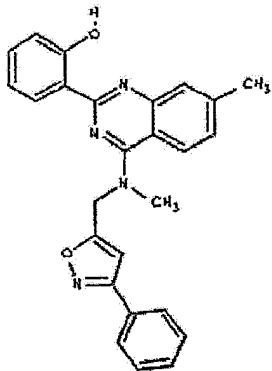
Соединение	Соед. №
	819
	820

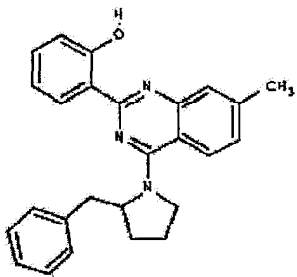
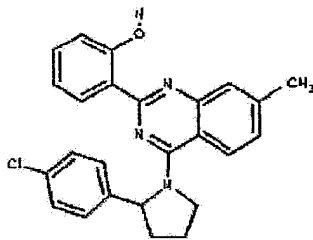
Соединение	Соед. №
	821
	822

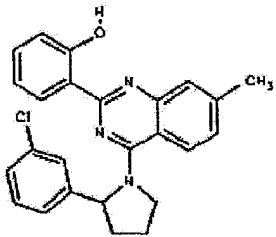
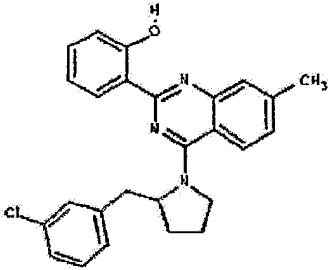
Соединение	Соед. №
	823
	824

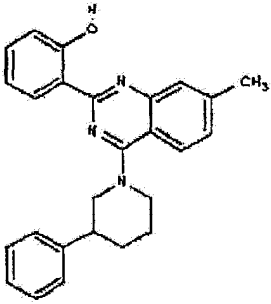
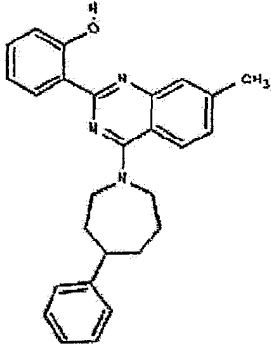
Соединение	Соед. №
	825
	826

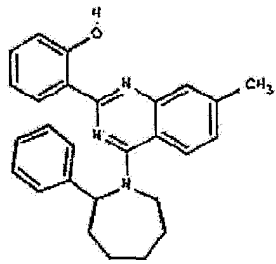
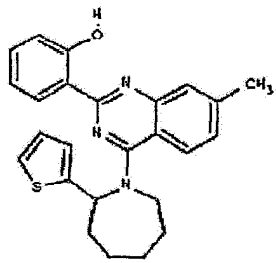
Соединение	Соед. №
	827
	828

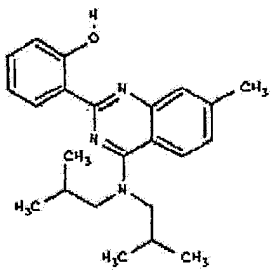
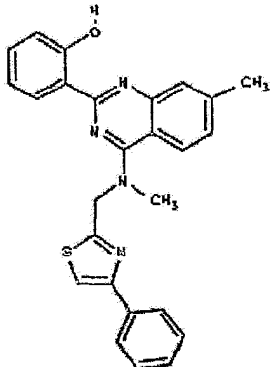
Соединение	Соед. №
	829
	830

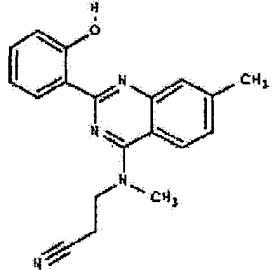
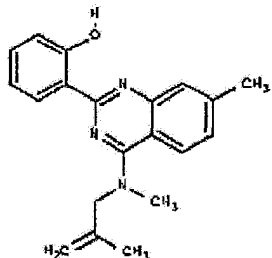
Соединение	Соед. №
	831
	832

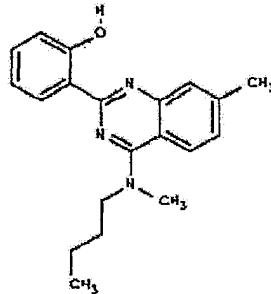
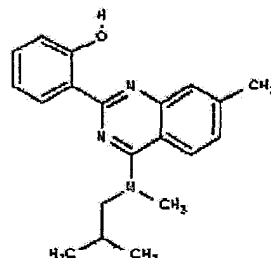
Соединение	Соед. №
	833
	834

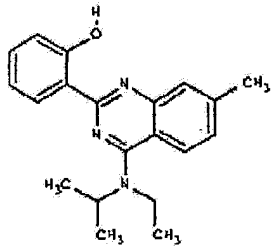
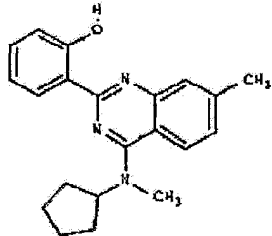
Соединение	Соед. №
	835
	836

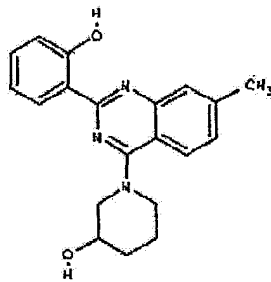
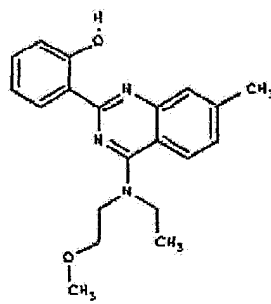
Соединение	Соед. №
	837
	838

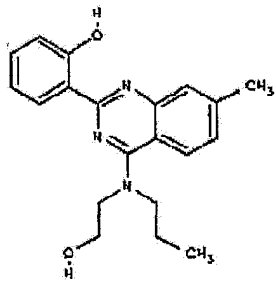
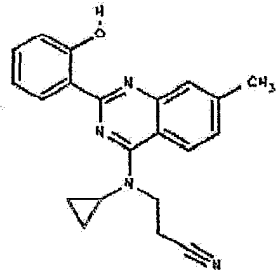
Соединение	Соед. №
	839
	840

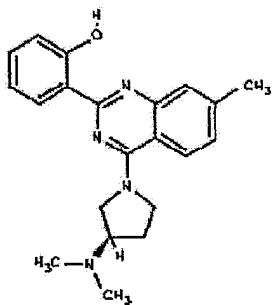
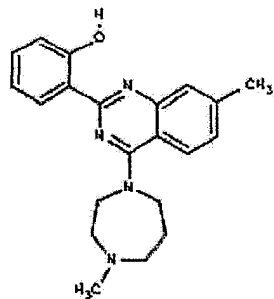
Соединение	Соед. №
	841
	842

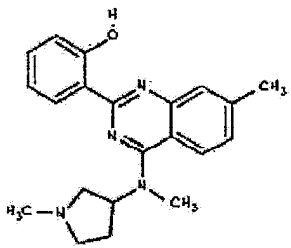
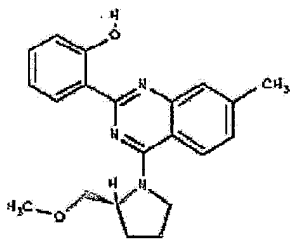
Соединение	Соед. №
	843
	844

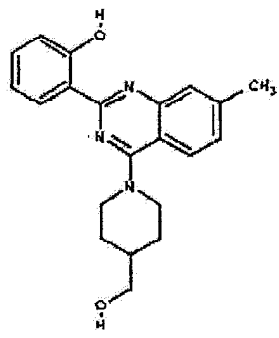
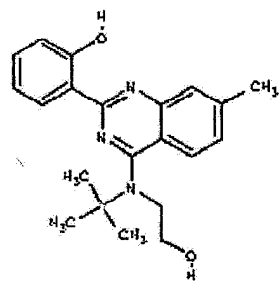
Соединение	Соед. №
	845
	846

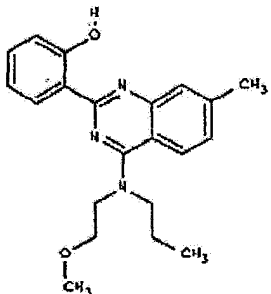
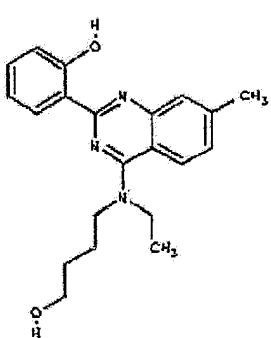
Соединение	Соед. №
	847
	848

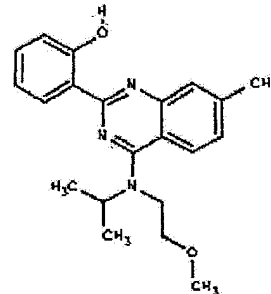
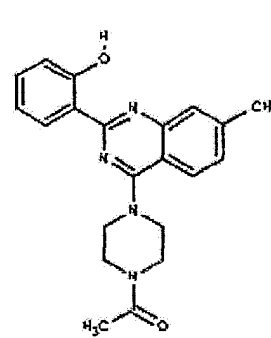
Соединение	Соед. №
	849
	850

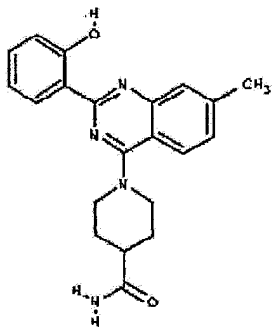
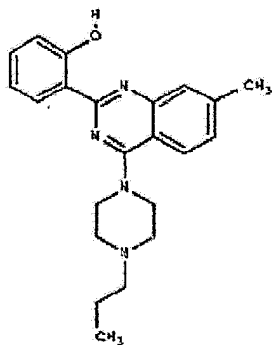
Соединение	Соед. №
	851
	852

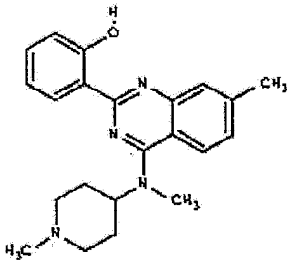
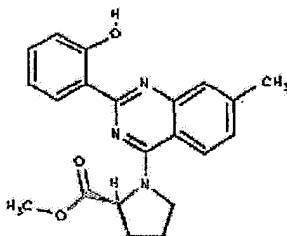
Соединение	Соед. №
	853
	854

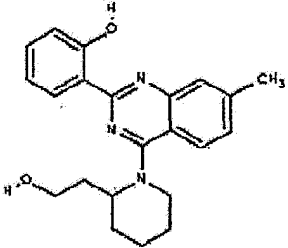
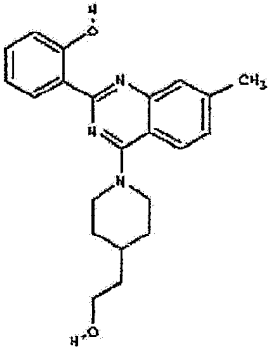
Соединение	Соед. №
	855
	856

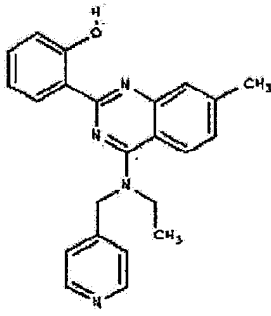
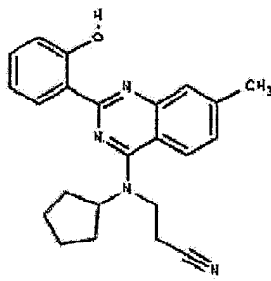
Соединение	Соед. №
	857
	858

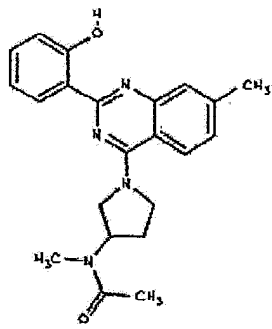
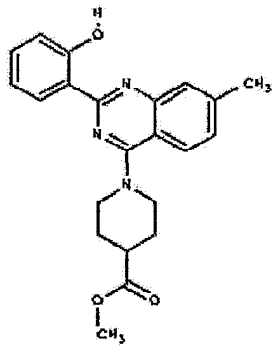
Соединение	Соед. №
	859
	860

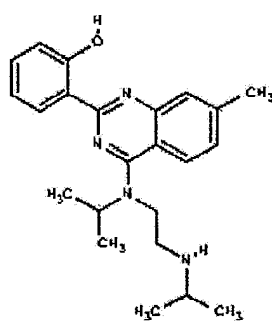
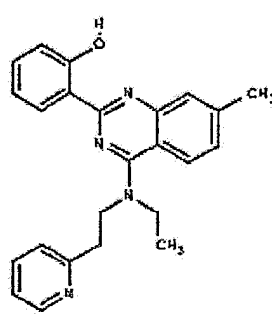
Соединение	Соед. №
	861
	862

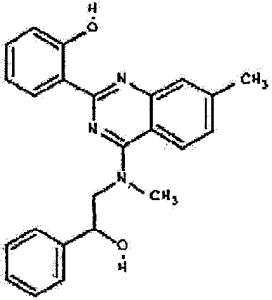
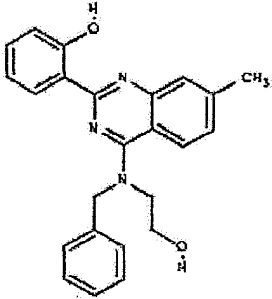
Соединение	Соед. №
	863
	864

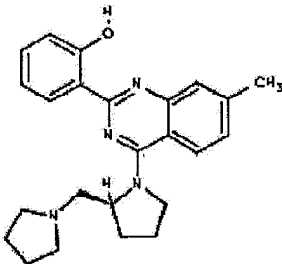
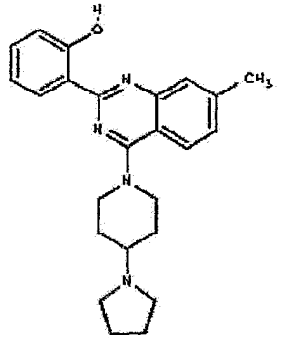
Соединение	Соед. №
	865
	866

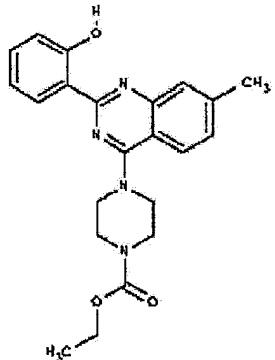
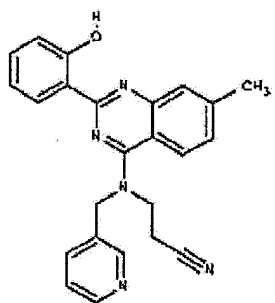
Соединение	Соед. №
	867
	868

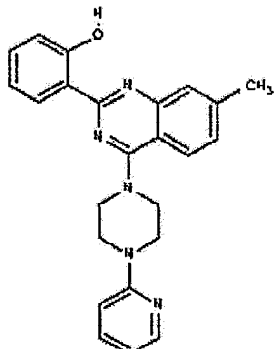
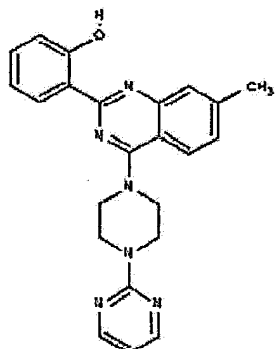
Соединение	Соед. №
	869
	870

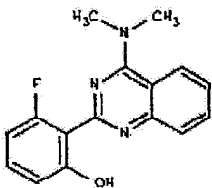
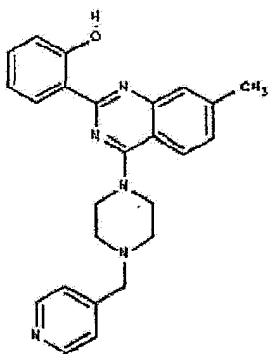
Соединение	Соед. №
	871
	872

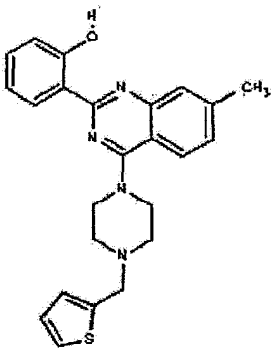
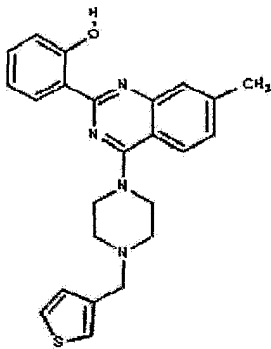
Соединение	Соед. №
	873
	874

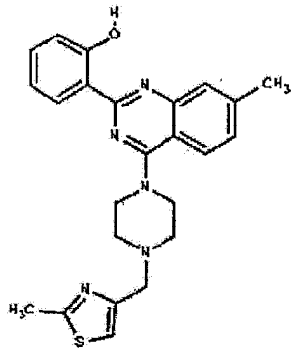
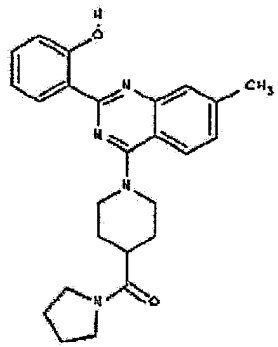
Соединение	Соед. №
	875
	876

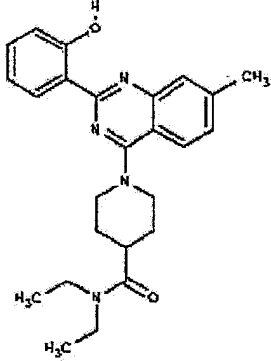
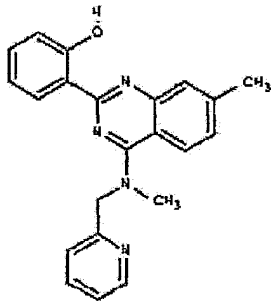
Соединение	Соед. №
	877
	878

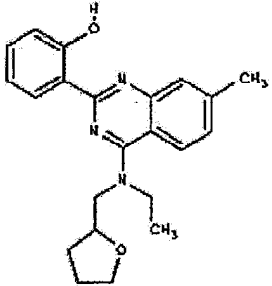
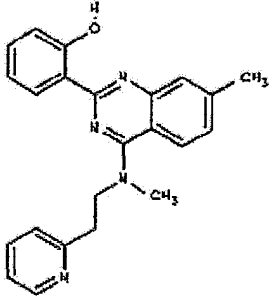
Соединение	Соед. №
	879
	880

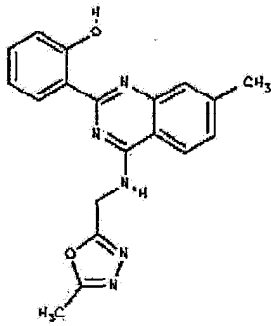
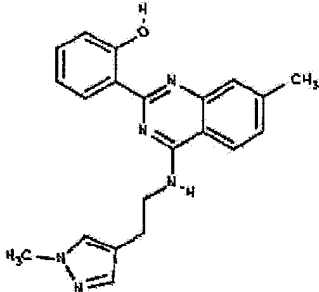
Соединение	Соед. №
	881
	882

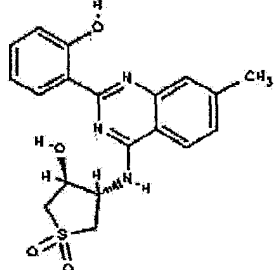
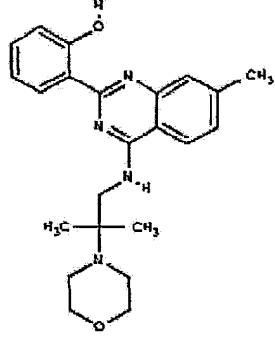
Соединение	Соед. №
	883
	884

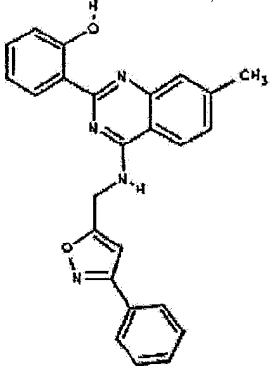
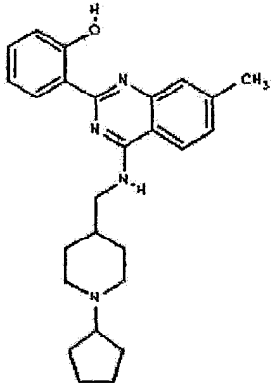
Соединение	Соед. №
	885
	886

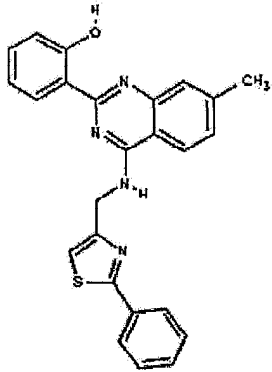
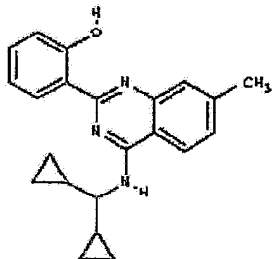
Соединение	Соед. №
	887
	888

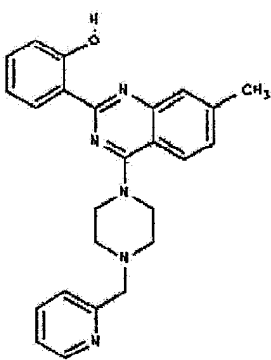
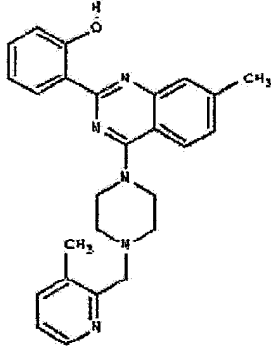
Соединение	Соед. №
	889
	890

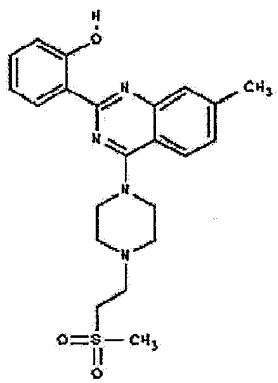
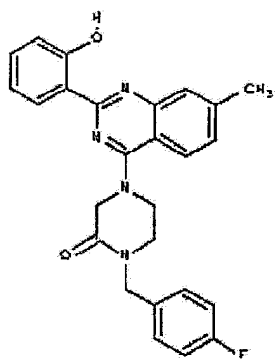
Соединение	Соед. №
	891
	892

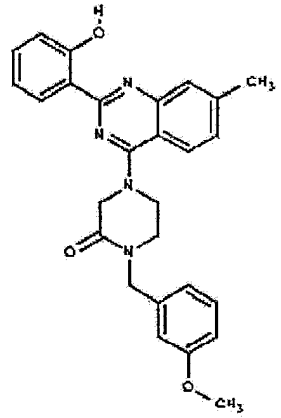
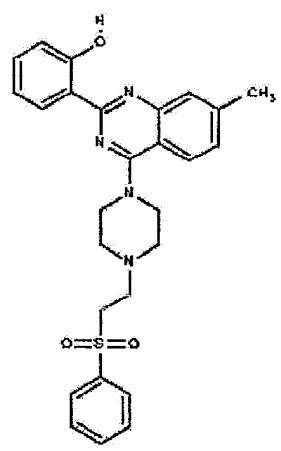
Соединение	Соед. №
	893
	894

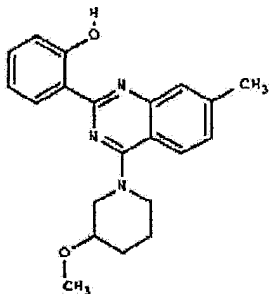
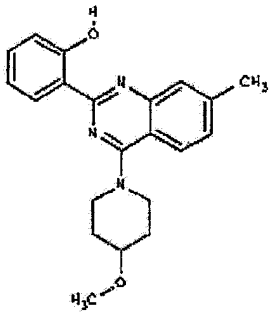
Соединение	Соед. №
	895
	896

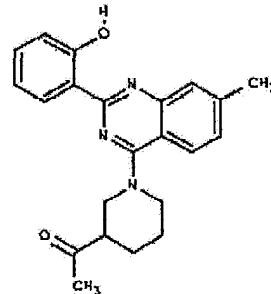
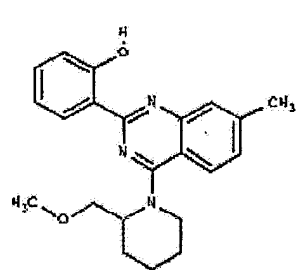
Соединение	Соед. №
	897
	898

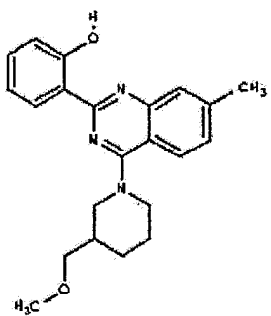
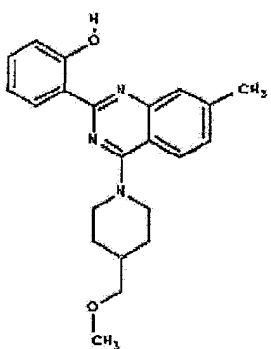
Соединение	Соед. №
	899
	900

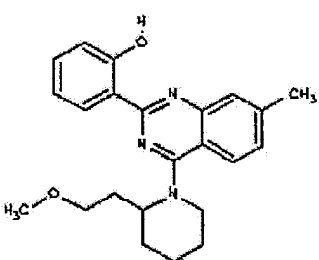
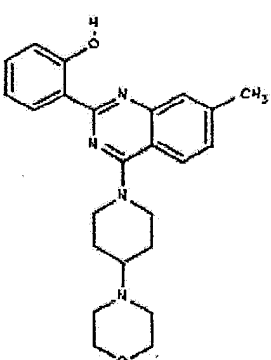
Соединение	Соед. №
	901
	902

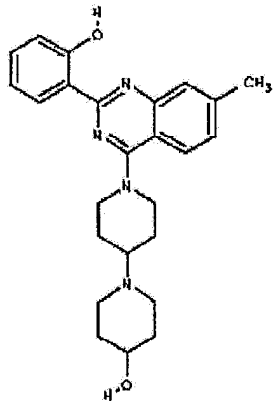
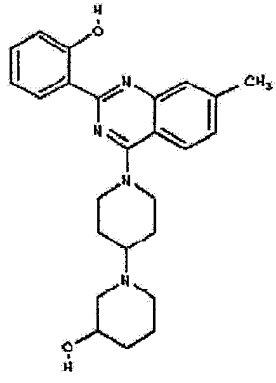
Соединение	Соед. №
	903
	904

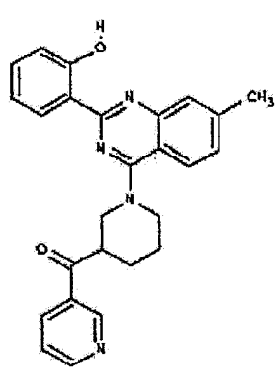
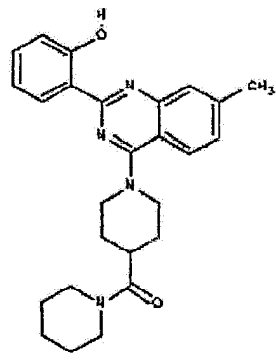
Соединение	Соед. №
	905
	906

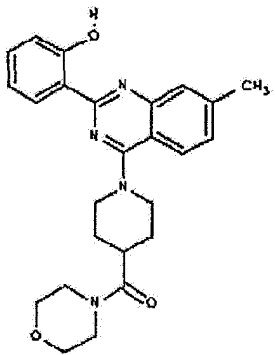
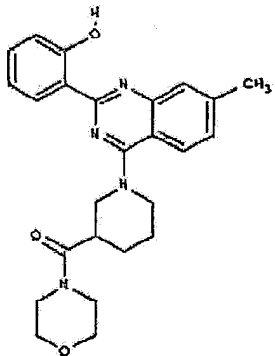
Соединение	Соед. №
	907
	908

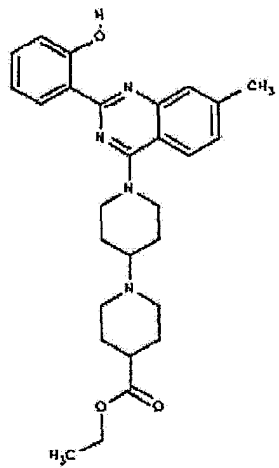
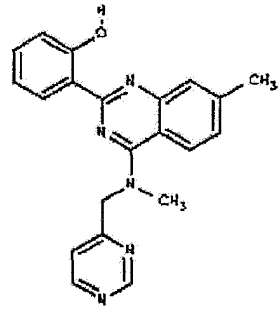
Соединение	Соед. №
	909
	910

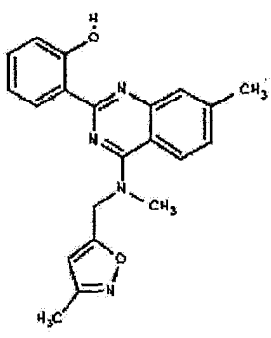
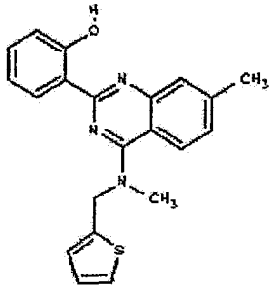
Соединение	Соед. №
	911
	912

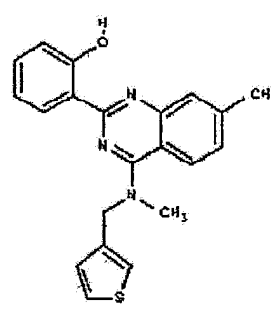
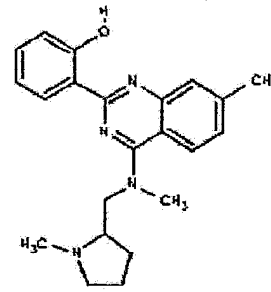
Соединение	Соед. №
	913
	914

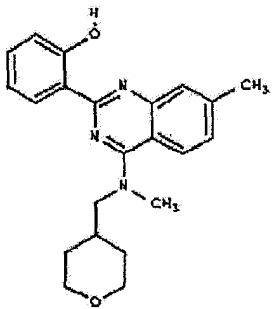
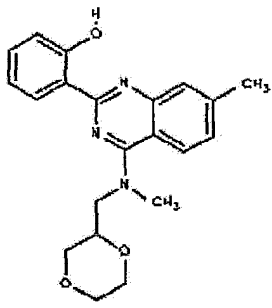
Соединение	Соед. №
	915
	916

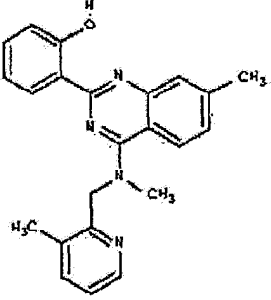
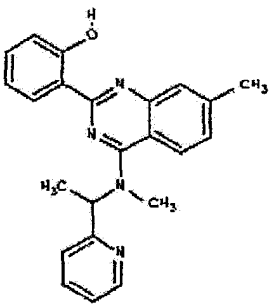
Соединение	Соед. №
	917
	918

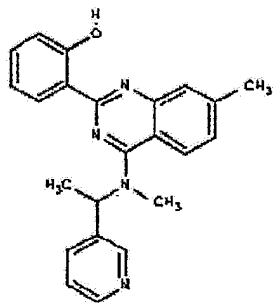
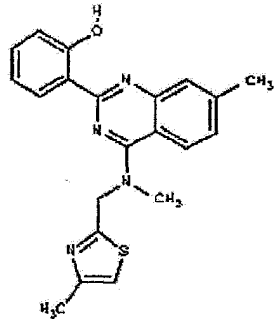
Соединение	Соед. №
	919
	920

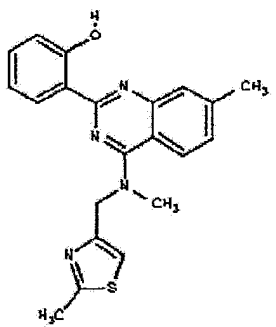
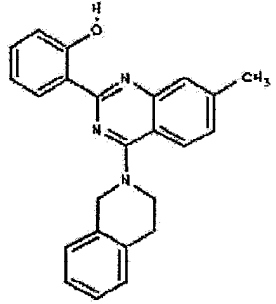
Соединение	Соед. №
	921
	922

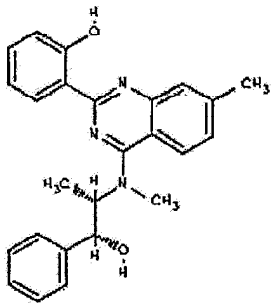
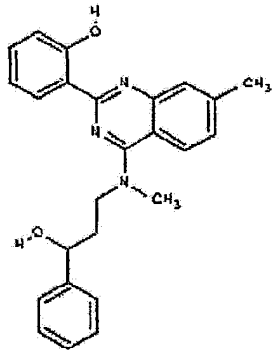
Соединение	Соед. №
	923
	924

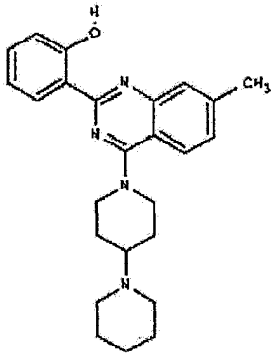
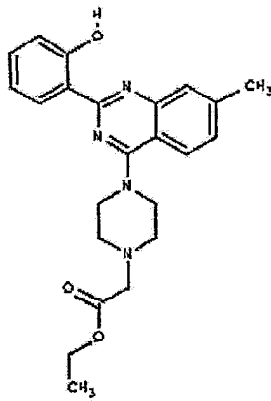
Соединение	Соед. №
	925
	926

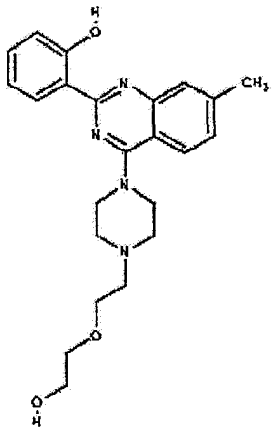
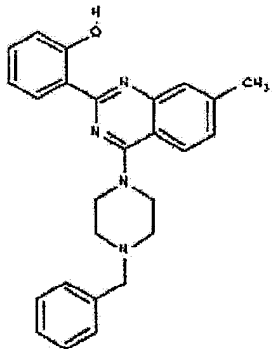
Соединение	Соед. №
	927
	928

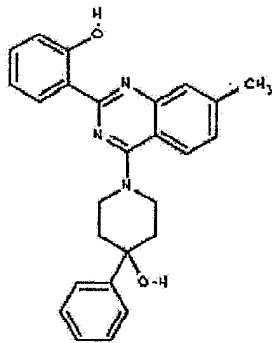
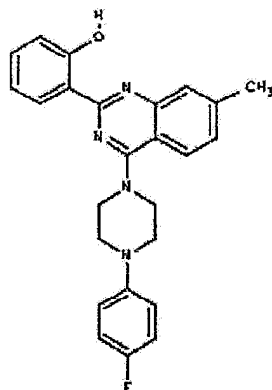
Соединение	Соед. №
	929
	930

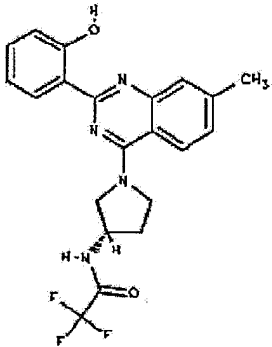
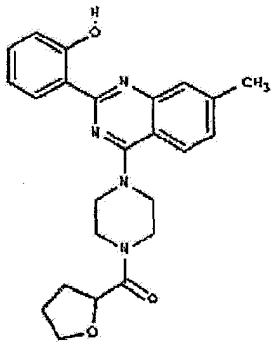
Соединение	Соед. №
	931
	932

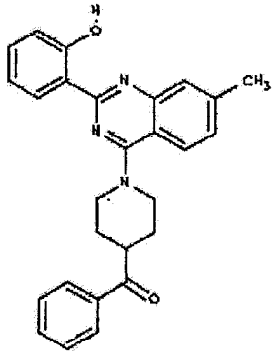
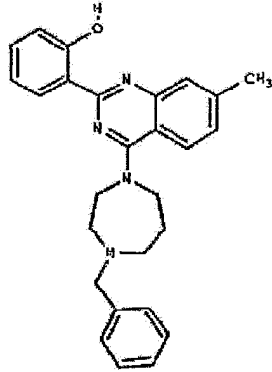
Соединение	Соед. №
	933
	934

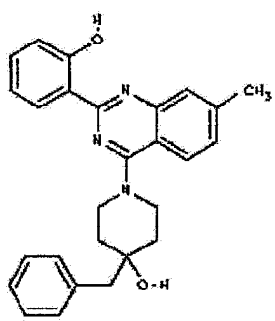
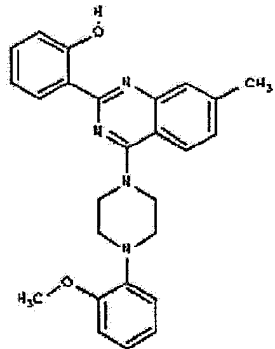
Соединение	Соед. №
	935
	936

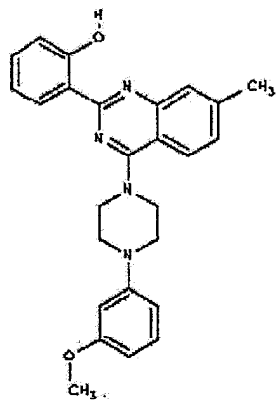
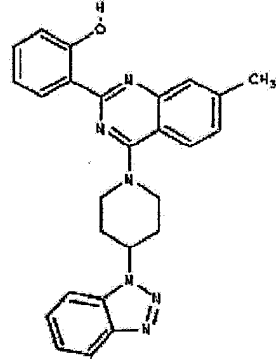
Соединение	Соед. №
	937
	938

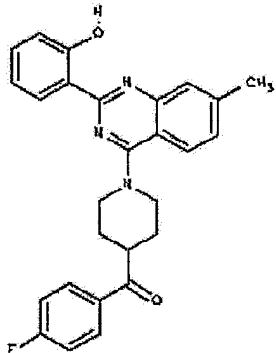
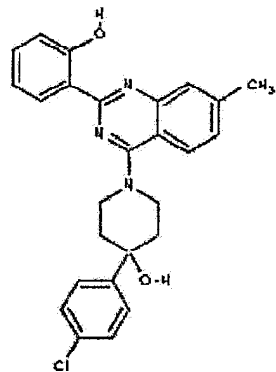
Соединение	Соед. №
	939
	940

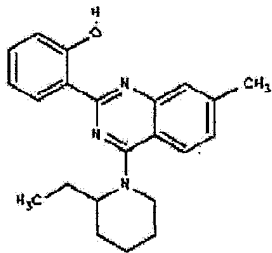
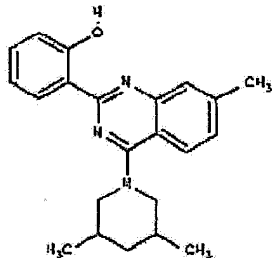
Соединение	Соед. №
	941
	942

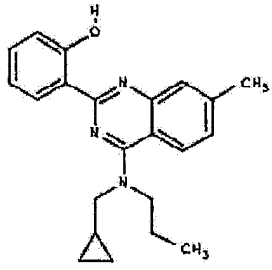
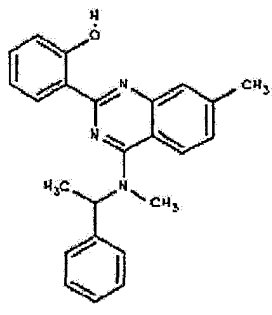
Соединение	Соед. №
	943
	944

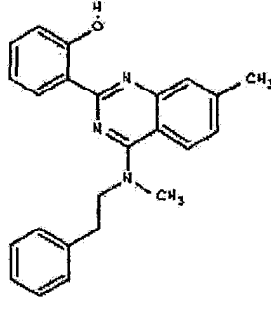
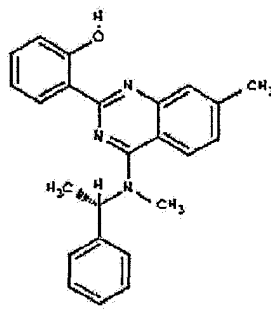
Соединение	Соед. №
	945
	946

Соединение	Соед. №
	947
	948

Соединение	Соед. №
	949
	950

Соединение	Соед. №
	951
	952

Соединение	Соед. №
	953
	954

Соединение	Соед. №
	955
	956

5

10

15

20

25

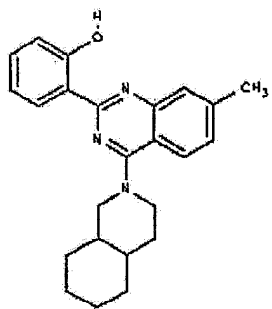
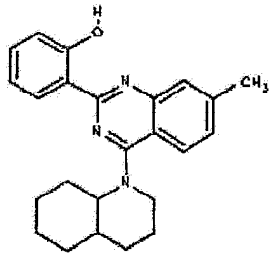
30

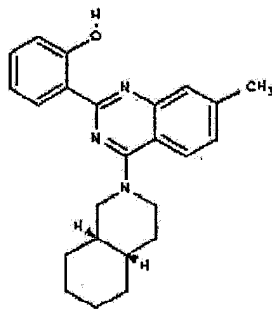
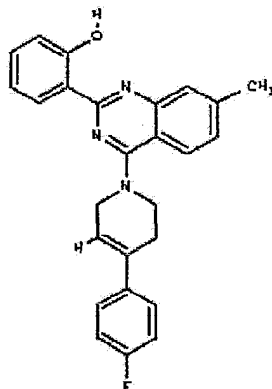
35

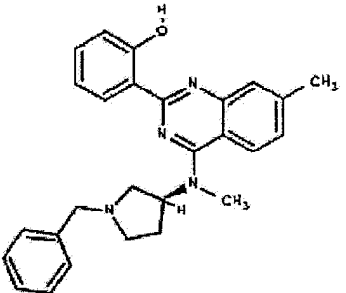
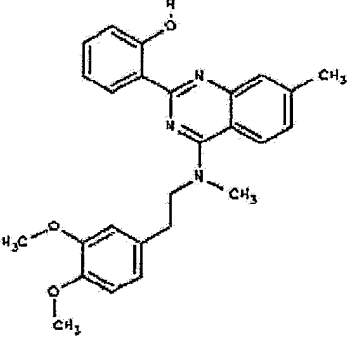
40

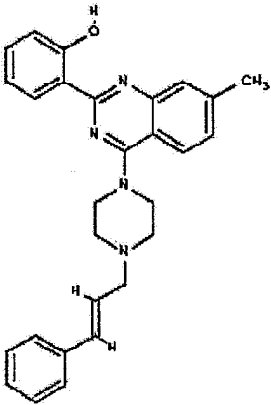
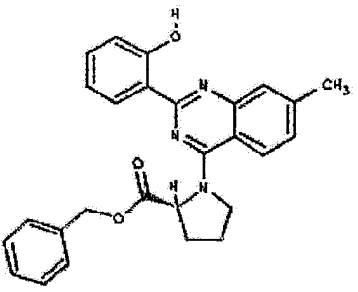
45

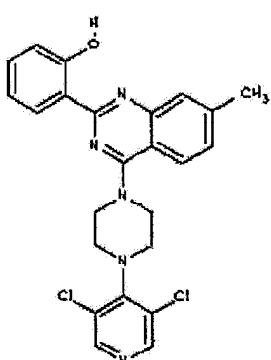
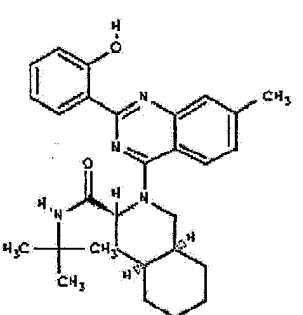
50

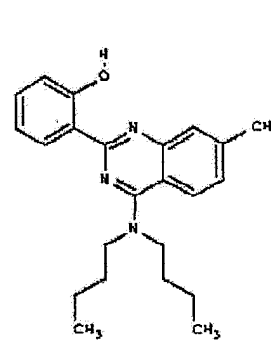
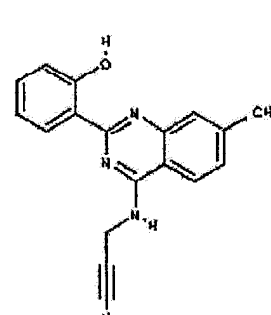
Соединение	Соед. №
	957
	958

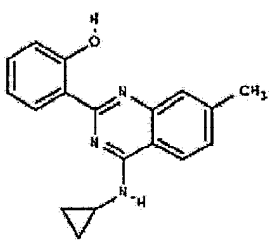
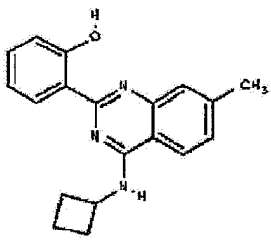
Соединение	Соед. №
	959
	960

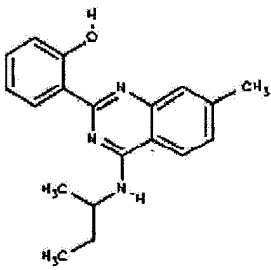
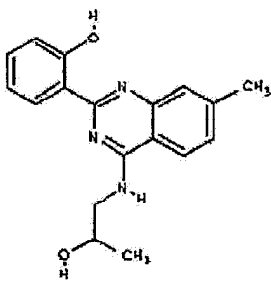
Соединение	Соед. №
	961
	962

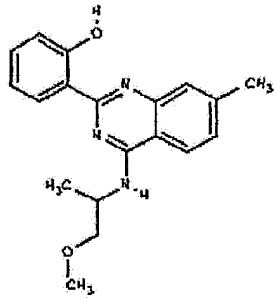
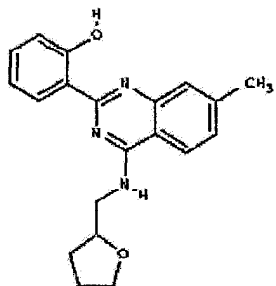
Соединение	Соед. №
	963
	964

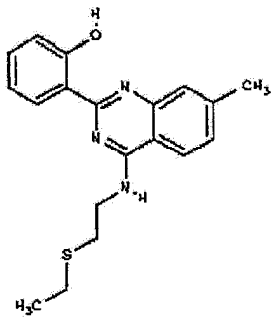
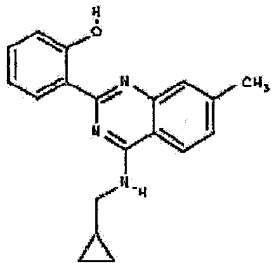
Соединение	Соед. №
	965
	966

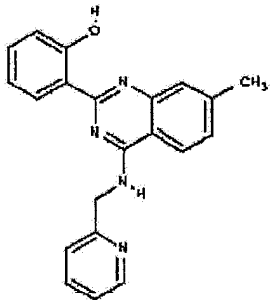
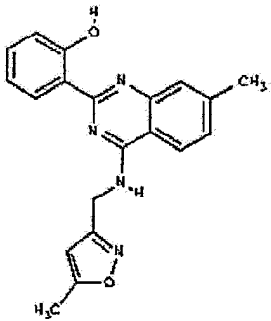
Соединение	Соед. №
	967
	968

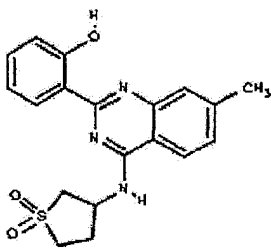
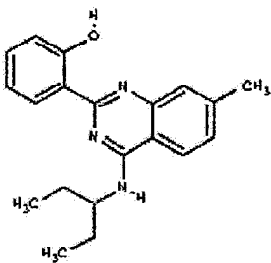
Соединение	Соед. №
	969
	970

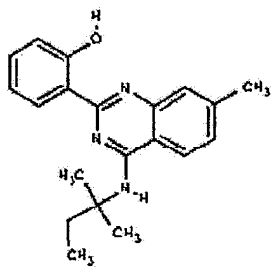
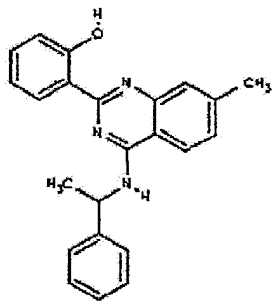
Соединение	Соед. №
	971
	972

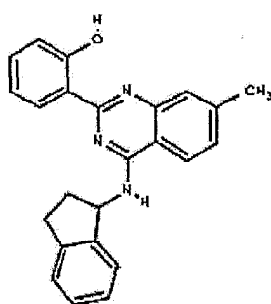
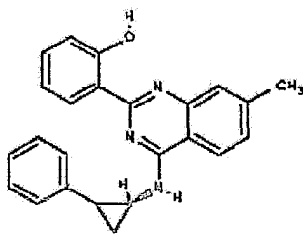
Соединение	Соед. №
	973
	974

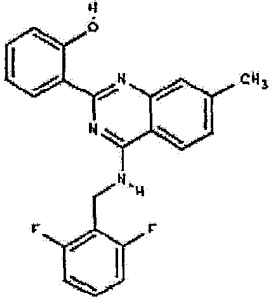
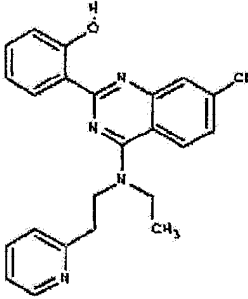
Соединение	Соед. №
	975
	976

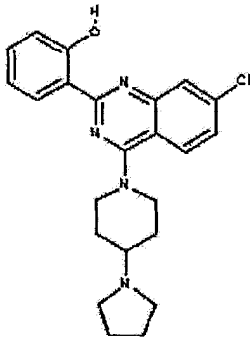
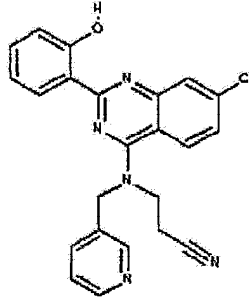
Соединение	Соед. №
	977
	978

Соединение	Соед. №
	979
	980

Соединение	Соед. №
	981
	982

Соединение	Соед. №
	983
	984

Соединение	Соед. №
	985
	986

Соединение	Соед. №
	987
	988

5

10

15

20

25

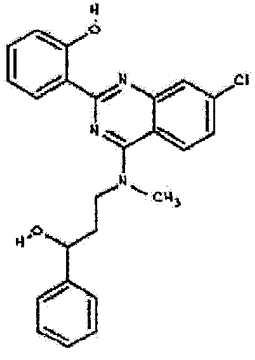
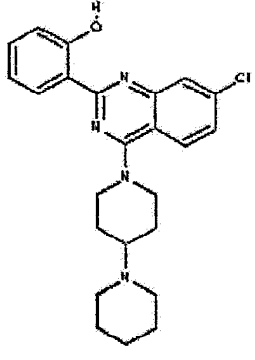
30

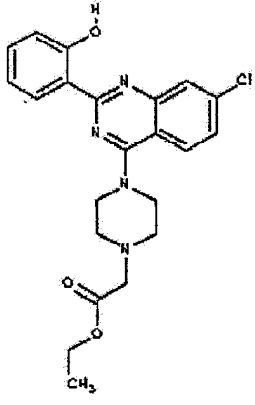
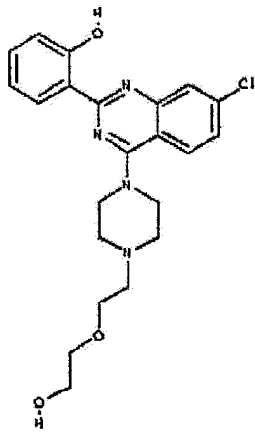
35

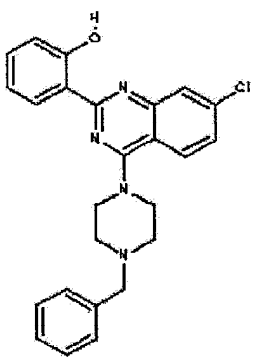
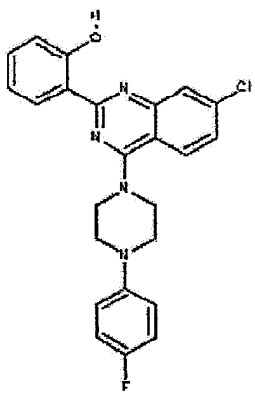
40

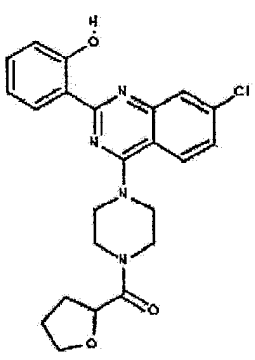
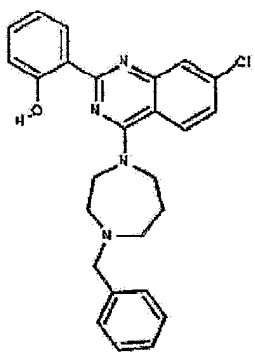
45

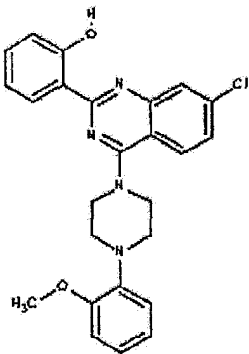
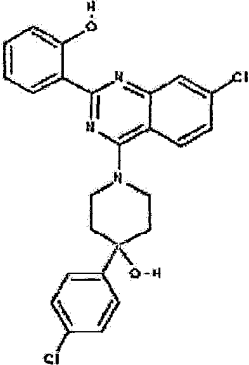
50

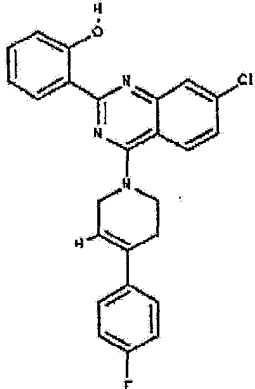
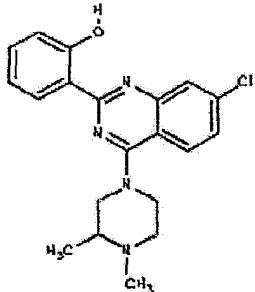
Соединение	Соед. №
	989
	990

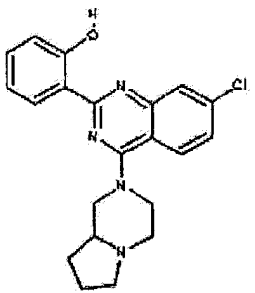
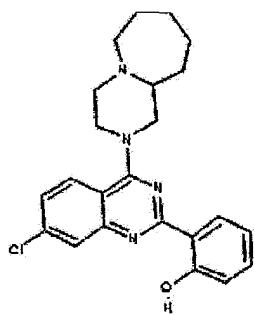
Соединение	Соед. №
	991
	992

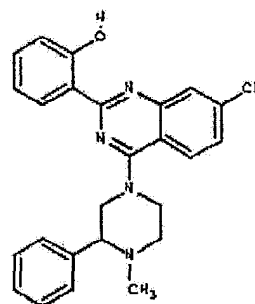
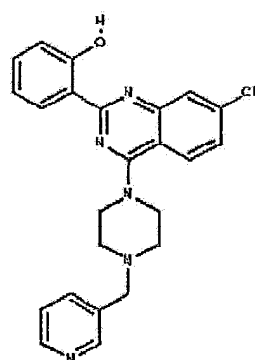
Соединение	Соед. №
	993
	994

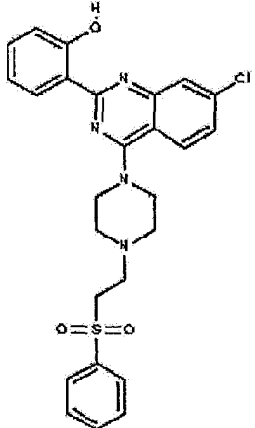
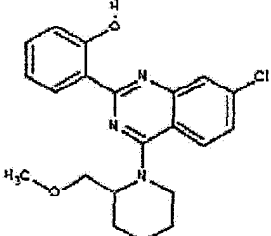
Соединение	Соед. №
	995
	996

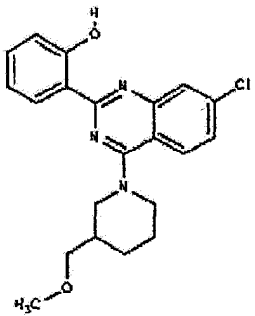
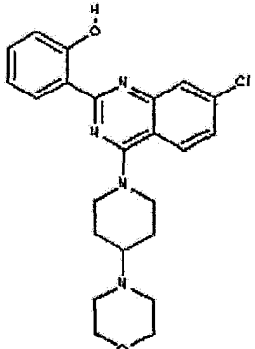
Соединение	Соед. №
	997
	998

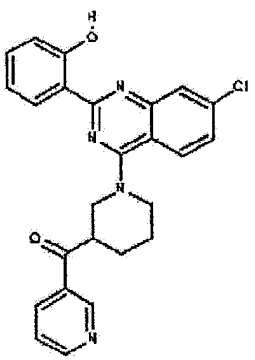
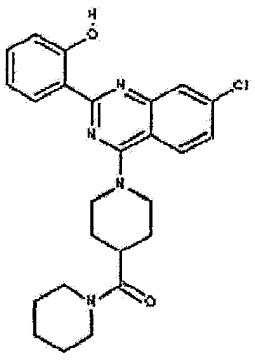
Соединение	Соед. №
	999
	1000

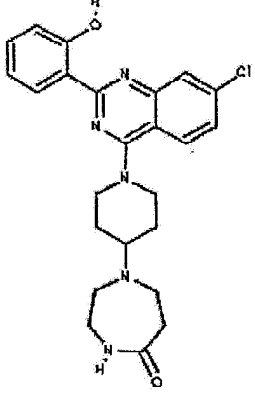
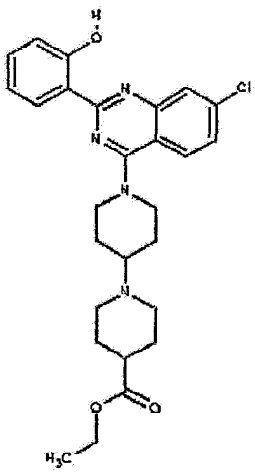
Соединение	Соед. №
	1001
	1002

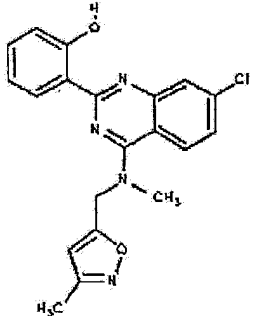
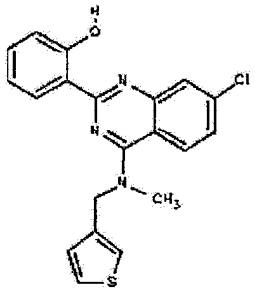
Соединение	Соед. №
	1003
	1004

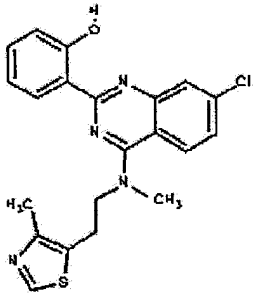
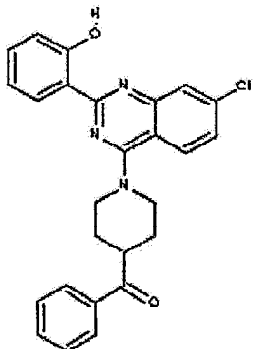
Соединение	Соед. №
	1005
	1006

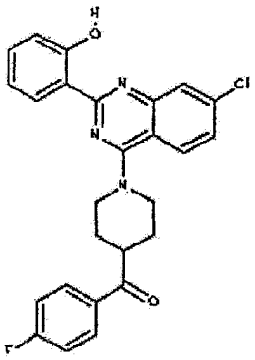
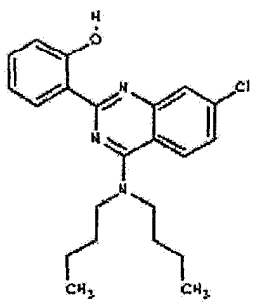
Соединение	Соед. №
	1007
	1008

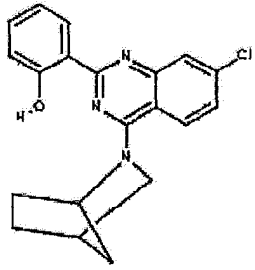
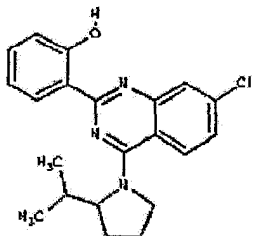
Соединение	Соед. №
	1009
	1010

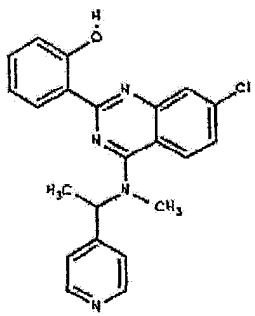
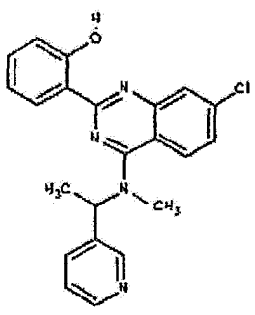
Соединение	Соед. №
	1011
	1012

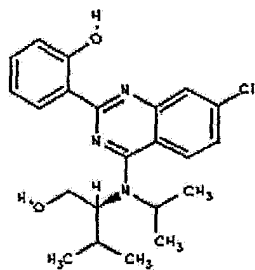
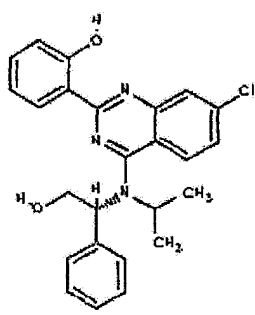
Соединение	Соед. №
	1013
	1014

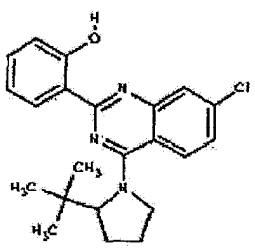
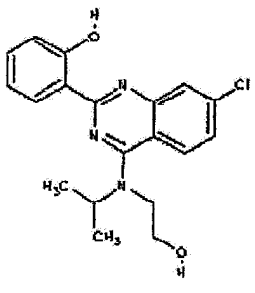
Соединение	Соед. №
	1015
	1016

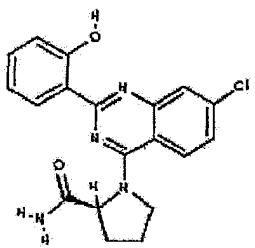
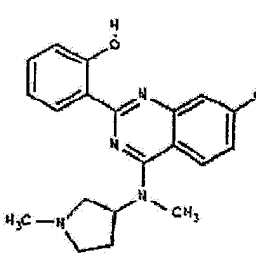
Соединение	Соед. №
	1017
	1018

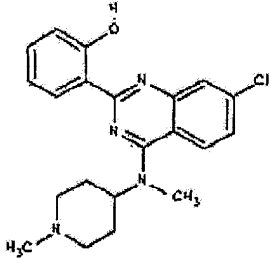
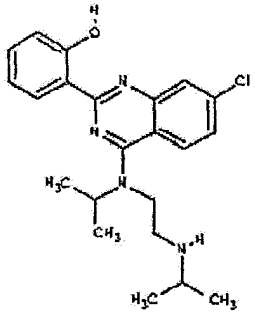
Соединение	Соед. №
	1019
	1020

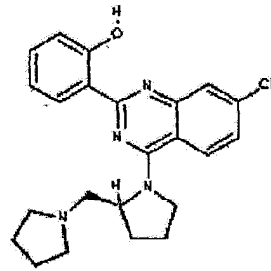
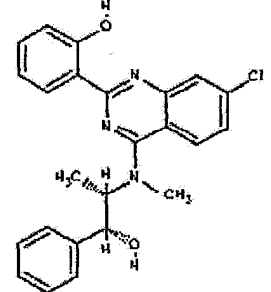
Соединение	Соед. №
	1021
	1022

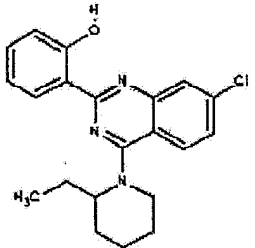
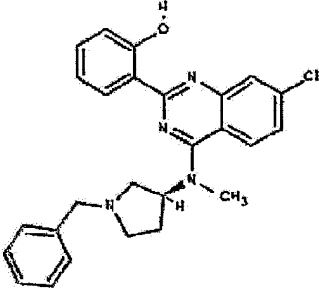
Соединение	Соед. №
	1023
	1024

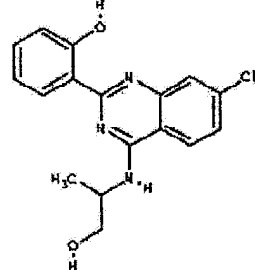
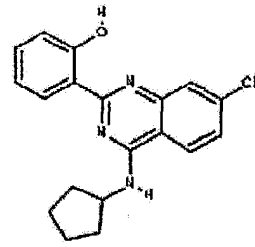
Соединение	Соед. №
	1025
	1026

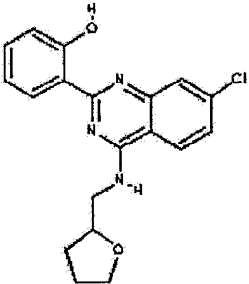
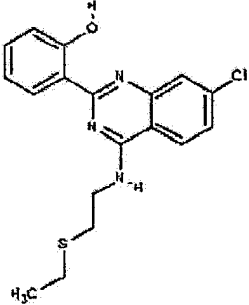
Соединение	Соед. №
	1027
	1028

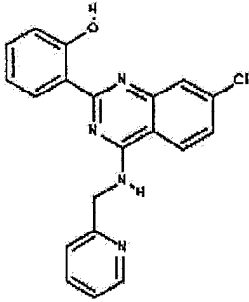
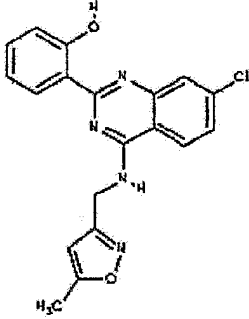
Соединение	Соед. №
	1029
	1030

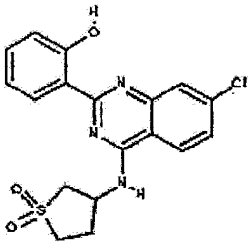
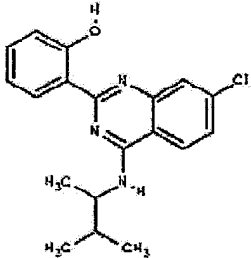
Соединение	Соед. №
	1031
	1032

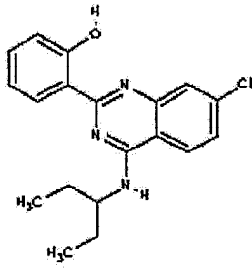
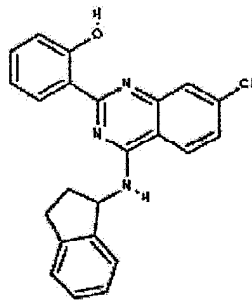
Соединение	Соед. №
	1033
	1034

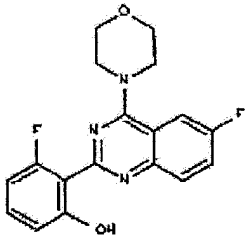
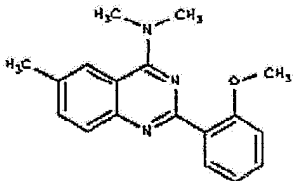
Соединение	Соед. №
	1035
	1036

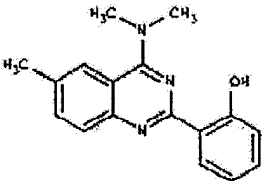
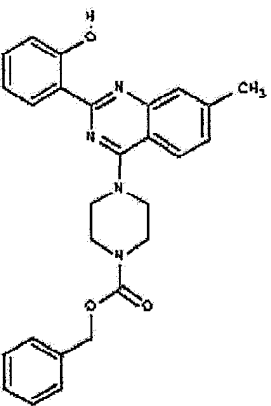
Соединение	Соед. №
	1037
	1038

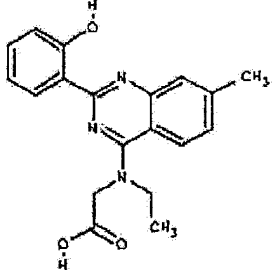
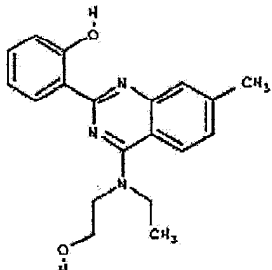
Соединение	Соед. №
	1039
	1040

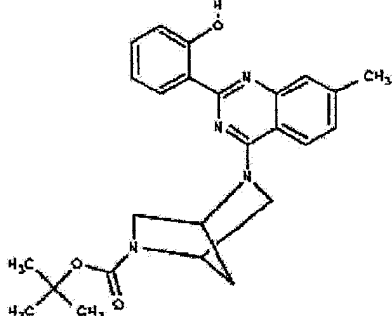
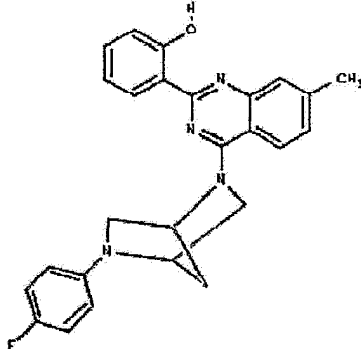
Соединение	Соед. №
	1041
	1042

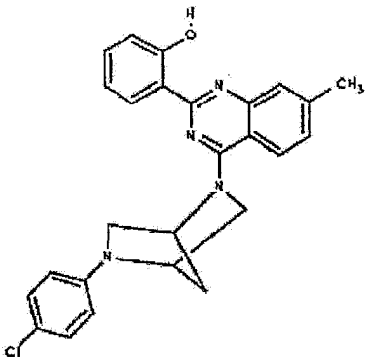
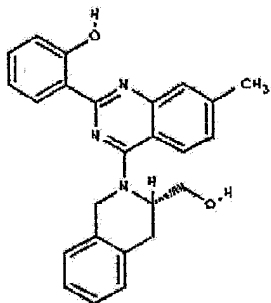
Соединение	Соед. №
	1043
	1044

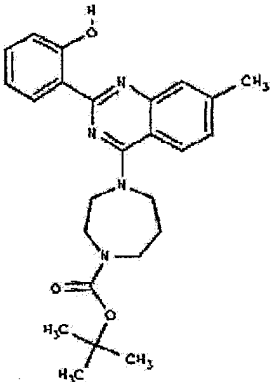
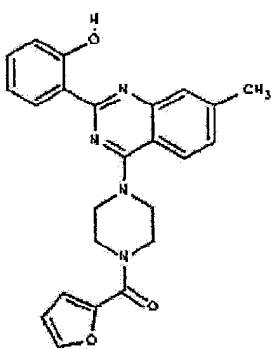
Соединение	Соед. №
	1045
	1046

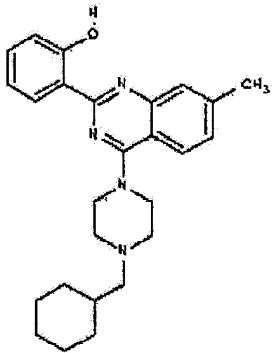
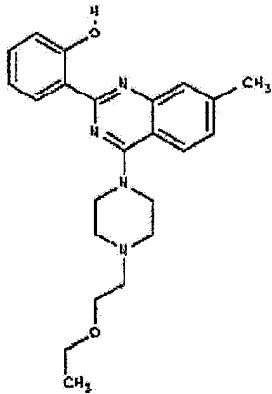
Соединение	Соед. №
	1047
	1048

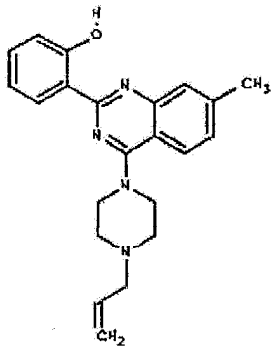
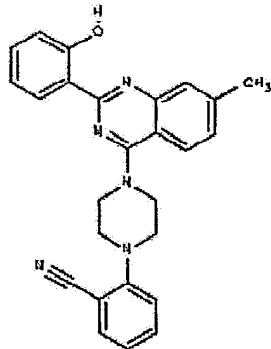
Соединение	Соед. №
	1049
	1050

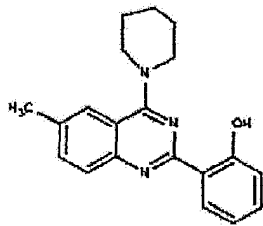
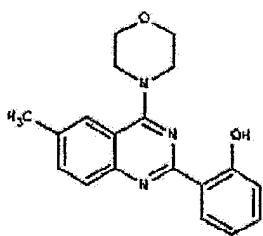
Соединение	Соед. №
	1051
	1052

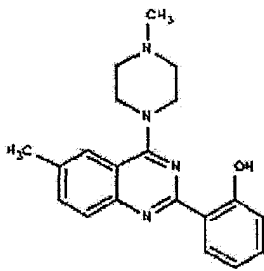
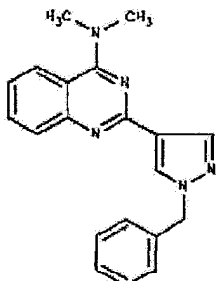
Соединение	Соед. №
	1053
	1054

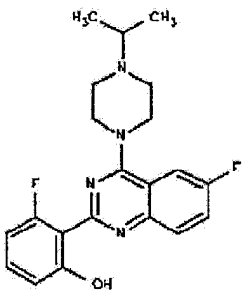
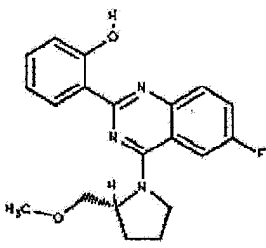
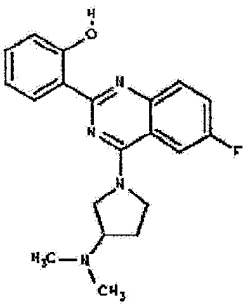
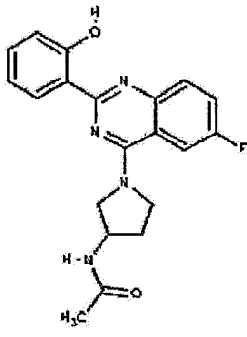
Соединение	Соед. №
	1055
	1056

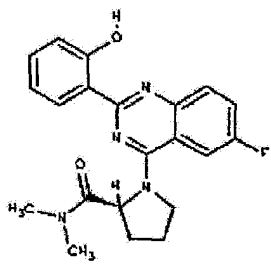
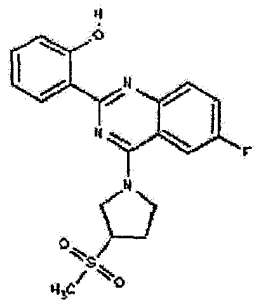
Соединение	Соед. №
	1057
	1058

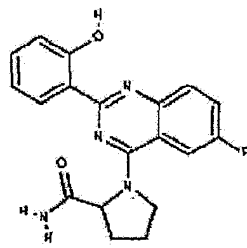
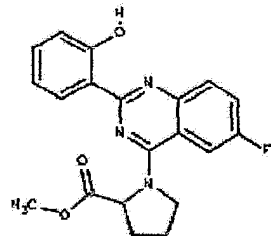
Соединение	Соед. №
	1059
	1060

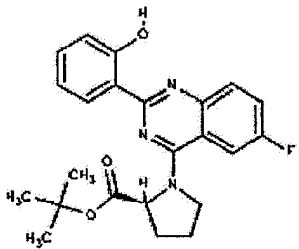
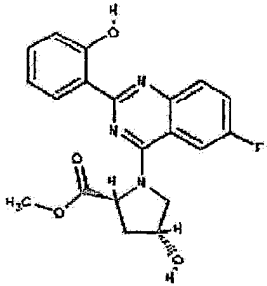
Соединение	Соед. №
	1061
	1062

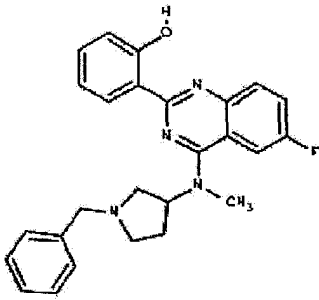
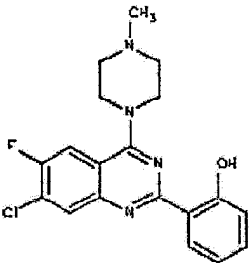
Соединение	Соед. №
	1063
	1064

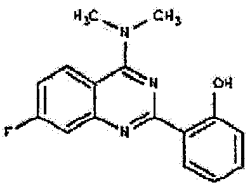
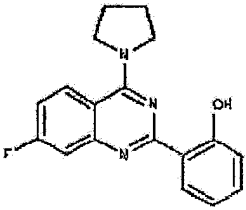
Соединение	Соед. №	Соединение	Соед. №
	1065		1067
	1066		1068

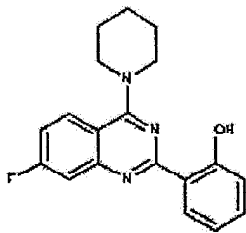
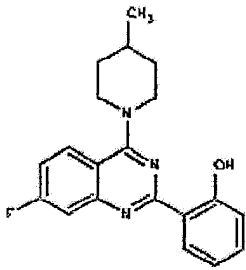
Соединение	Соед. №
	1069
	1070

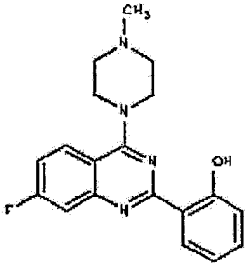
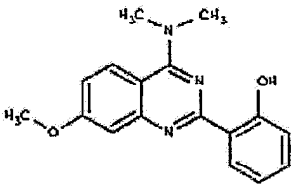
Соединение	Соед. №
	1071
	1072

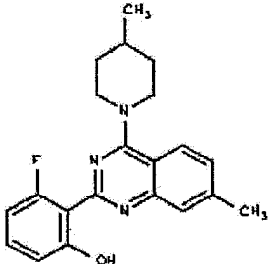
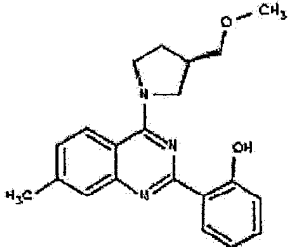
Соединение	Соед. №
	1073
	1074

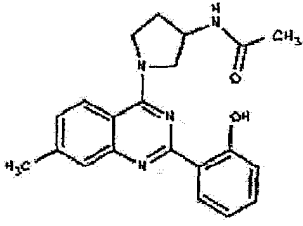
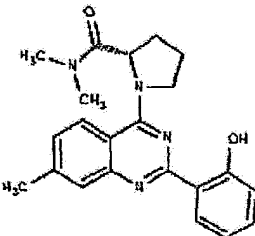
Соединение	Соед. №
	1075
	1076

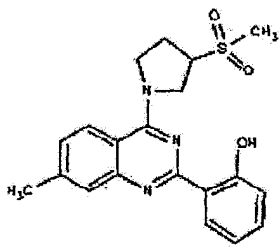
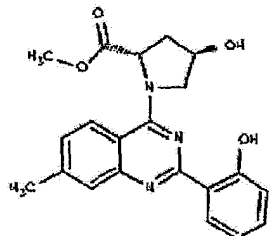
Соединение	Соед. №
	1077
	1078

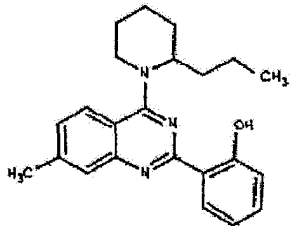
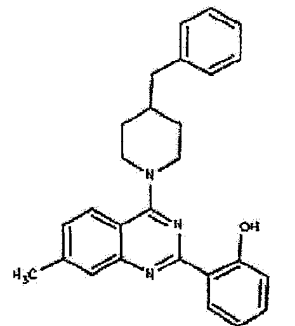
Соединение	Соед. №
	1079
	1080

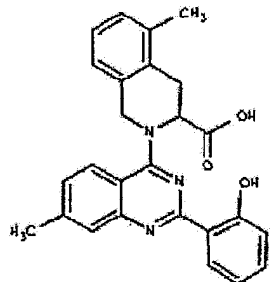
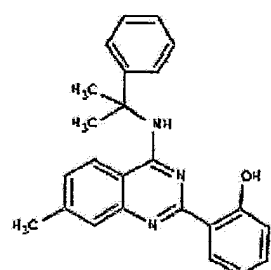
Соединение	Соед. №
	1081
	1082

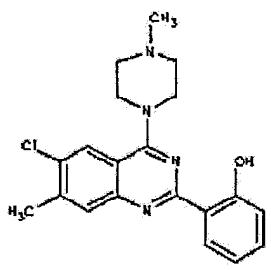
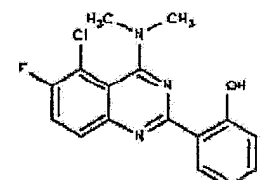
Соединение	Соед. №
	1083
	1084

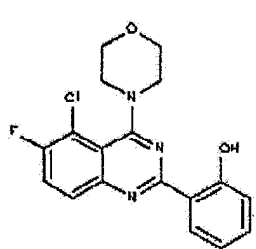
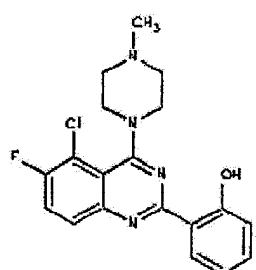
Соединение	Соед. №
	1085
	1086

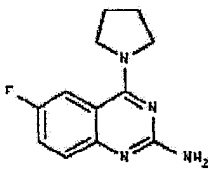
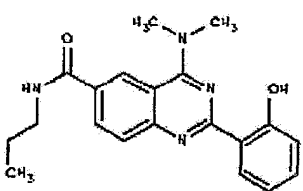
Соединение	Соед. №
	1087
	1088

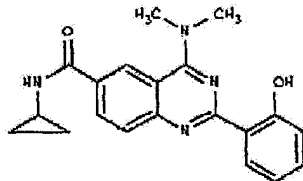
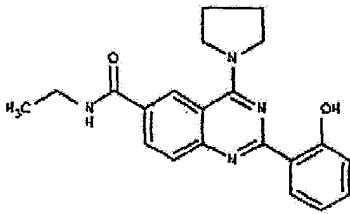
Соединение	Соед. №
	1089
	1090

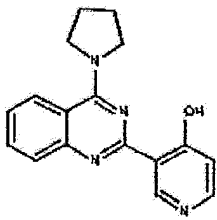
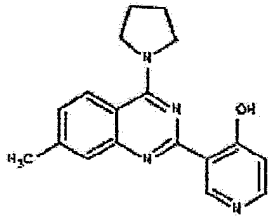
Соединение	Соед. №
	1091
	1092

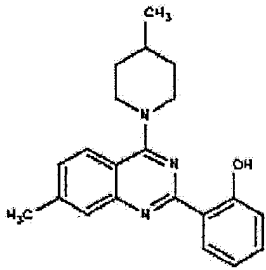
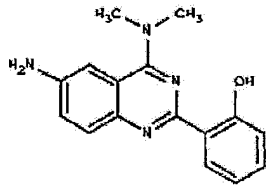
Соединение	Соед. №
	1093
	1094

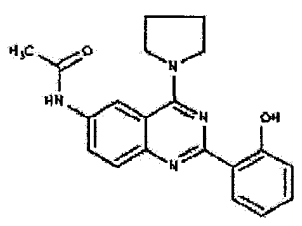
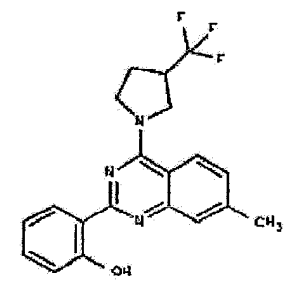
Соединение	Соед. №
	1095
	1096

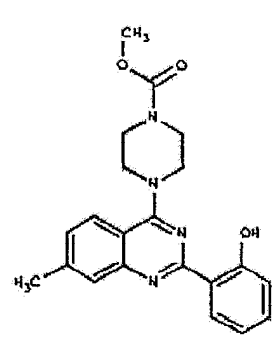
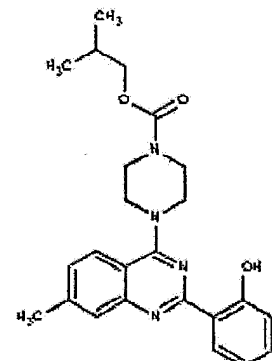
Соединение	Соед. №
	1097
	1098

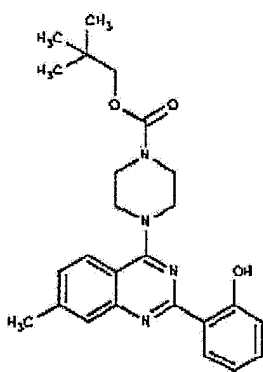
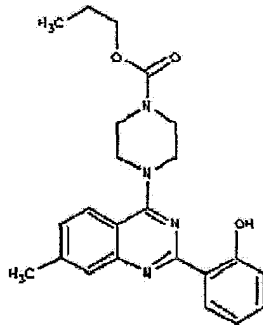
Соединение	Соед. №
	1099
	1100

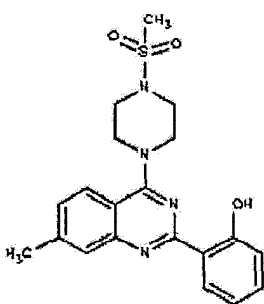
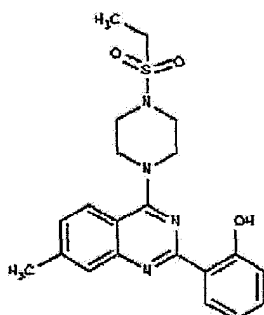
Соединение	Соед. №
	1101
	1102

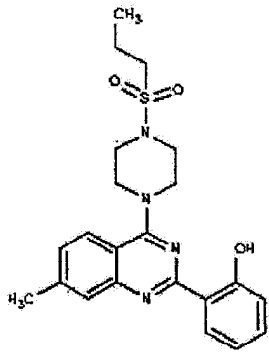
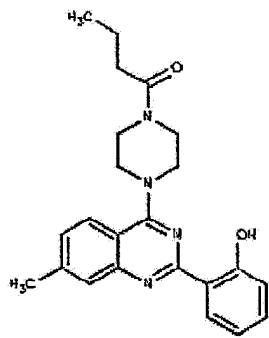
Соединение	Соед. №
	1103
	1104

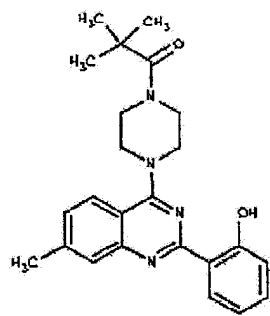
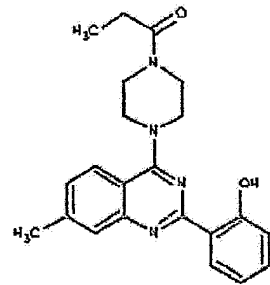
Соединение	Соед. №
	1105
	1106

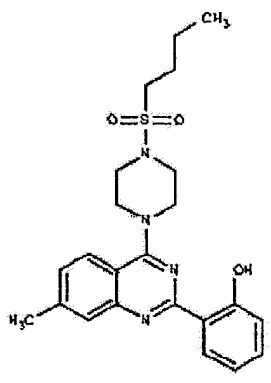
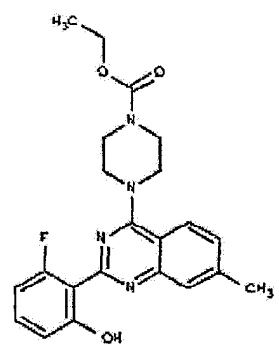
Соединение	Соед. №
	1107
	1108

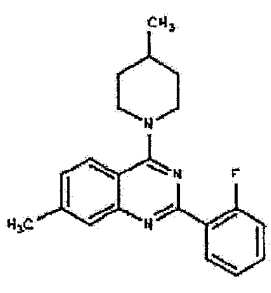
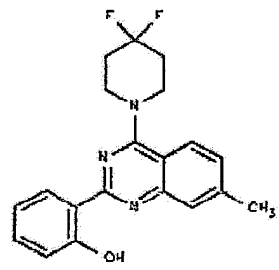
Соединение	Соед. №
	1109
	1110

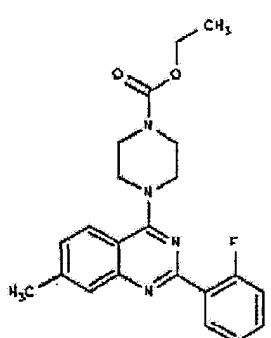
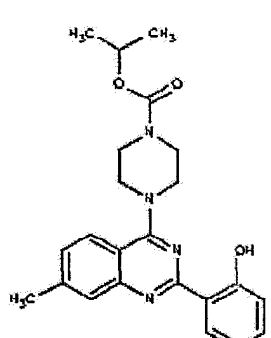
Соединение	Соед. №
	1111
	1112

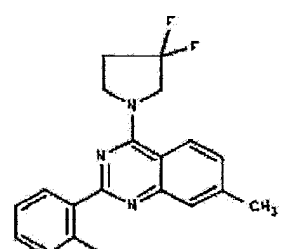
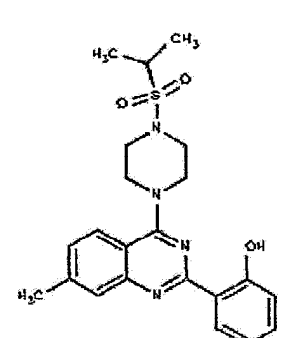
Соединение	Соед. №
	1113
	1114

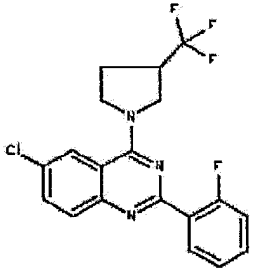
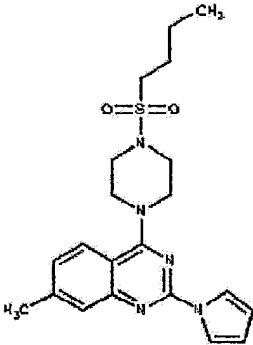
Соединение	Соед. №
	1115
	1116

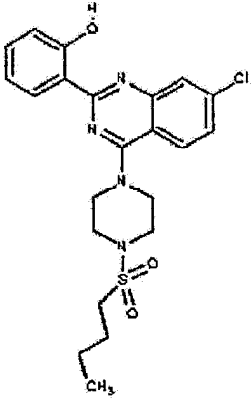
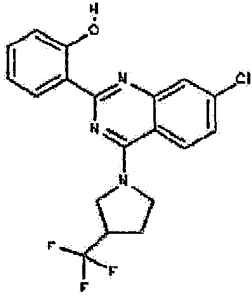
Соединение	Соед. №
	1117
	1118

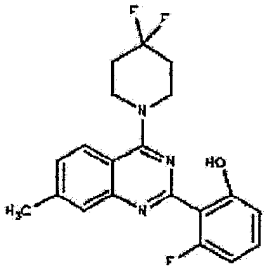
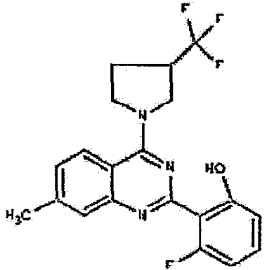
Соединение	Соед. №
	1119
	1120

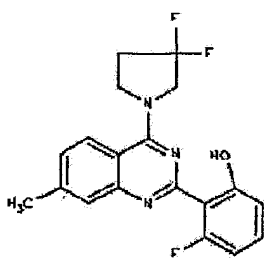
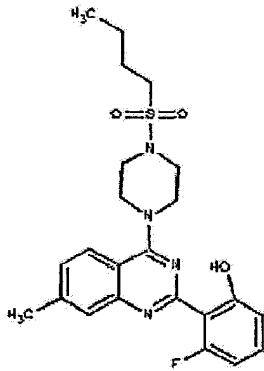
Соединение	Соед. №
	1121
	1122

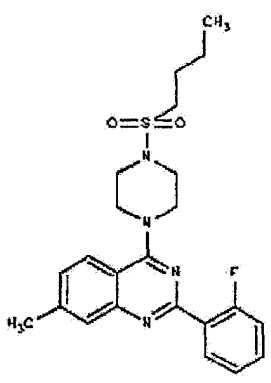
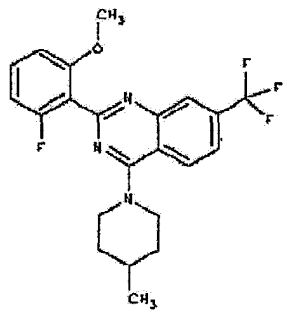
Соединение	Соед. №
	1123
	1124

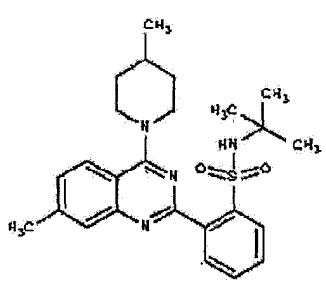
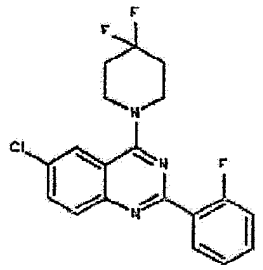
Соединение	Соед. №
	1125
	1126

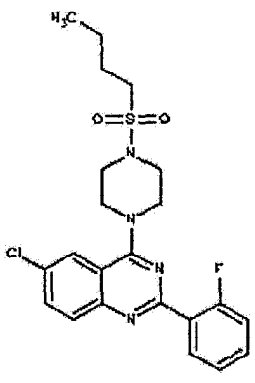
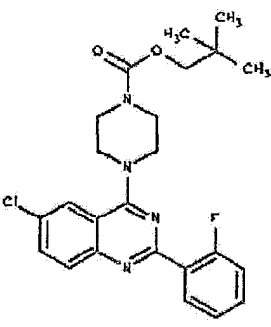
Соединение	Соед. №
	1127
	1128

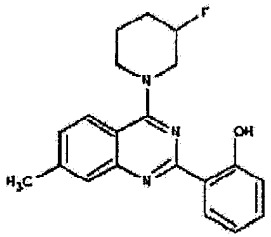
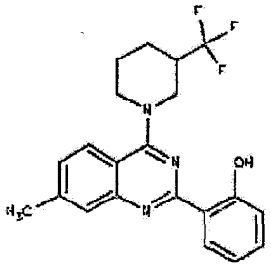
Соединение	Соед. №
	1129
	1130

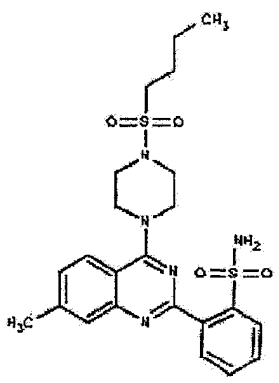
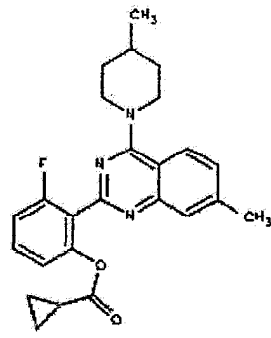
Соединение	Соед. №
	1131
	1132

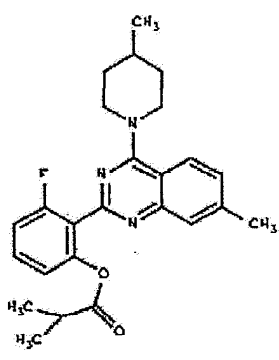
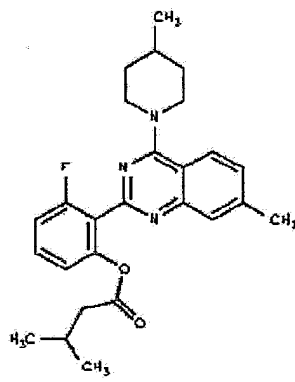
Соединение	Соед. №
	1133
	1134

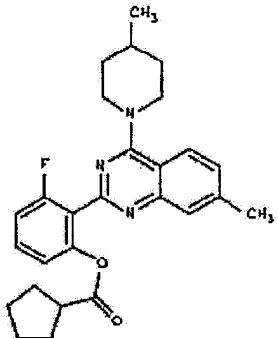
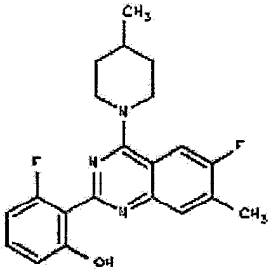
Соединение	Соед. №
	1135
	1136

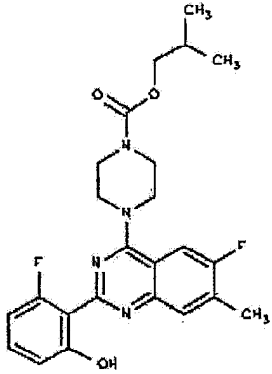
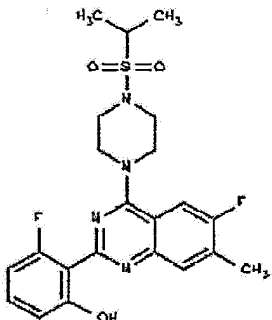
Соединение	Соед. №
	1137
	1138

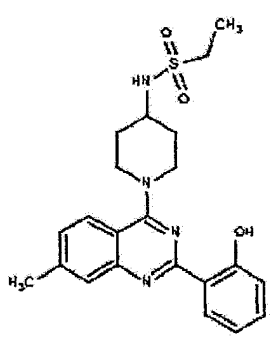
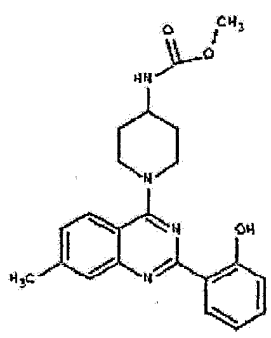
Соединение	Соед. №
	1139
	1140

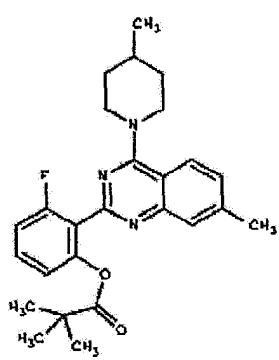
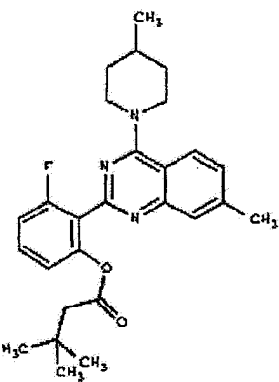
Соединение	Соед. №
	1141
	1142

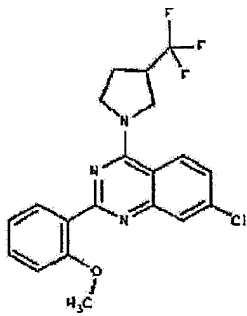
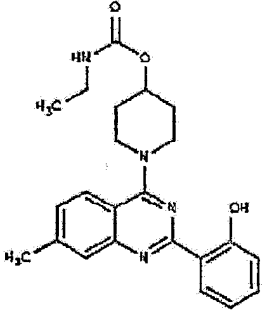
Соединение	Соед. №
	1143
	1144

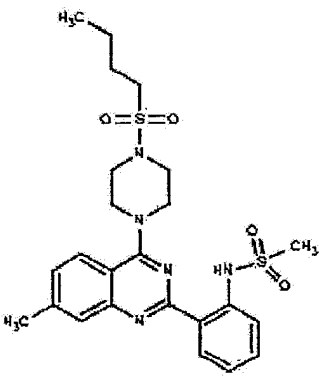
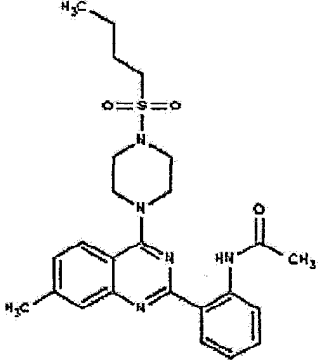
Соединение	Соед. №
	1145
	1146

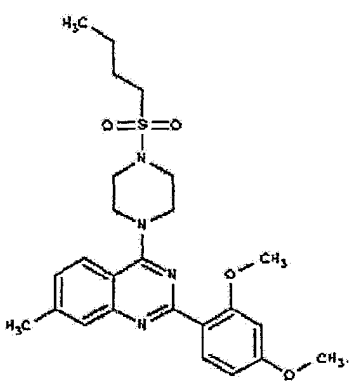
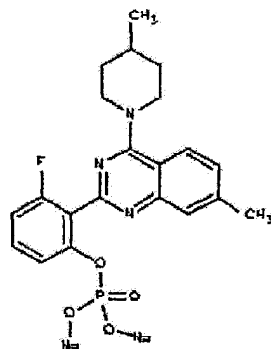
Соединение	Соед. №
	1147
	1148

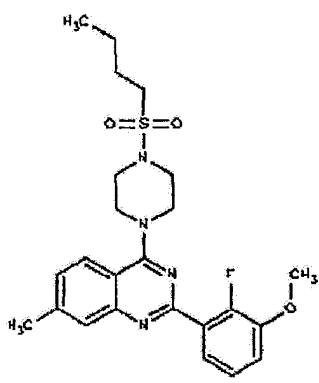
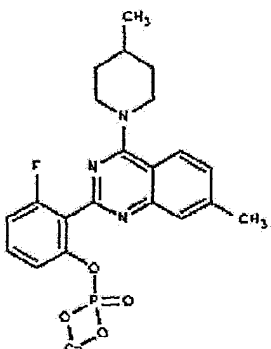
Соединение	Соед. №
	1149
	1150

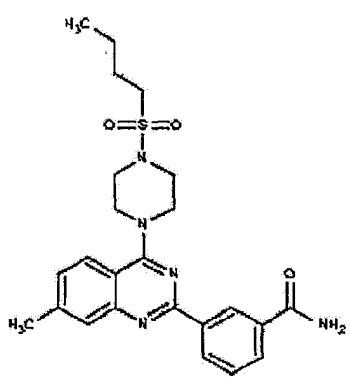
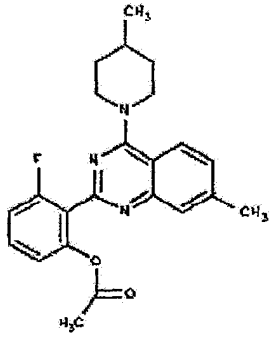
Соединение	Соед. №
	1151
	1152

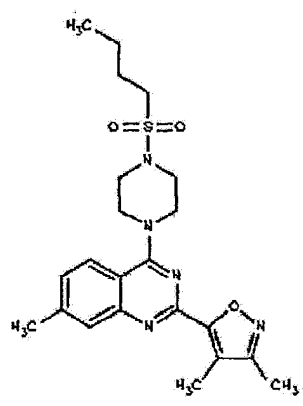
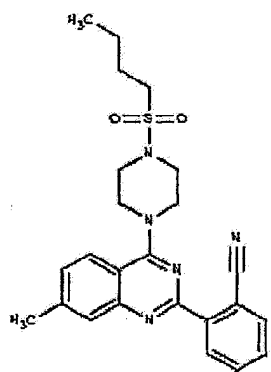
Соединение	Соед. №
	1153
	1154

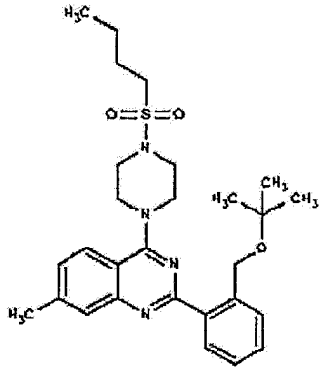
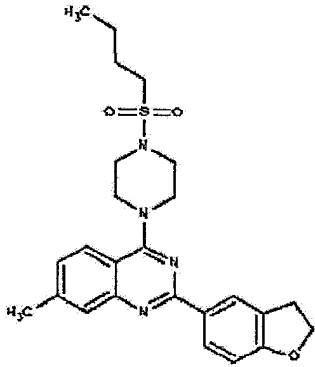
Соединение	Соед. №
	1155
	1156

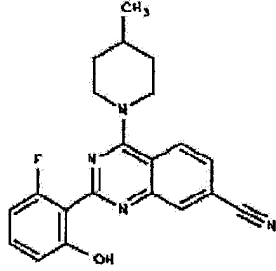
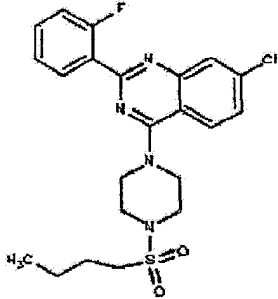
Соединение	Соед. №
	1157
	1158

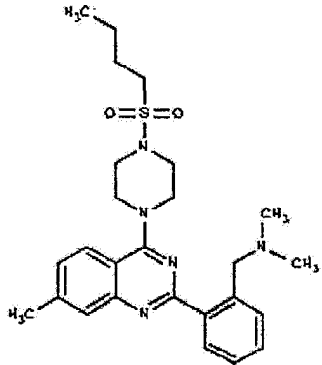
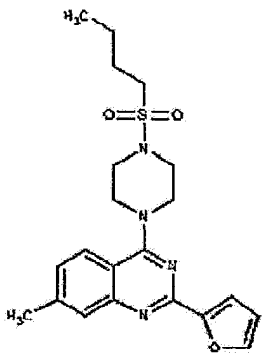
Соединение	Соед. №
	1159
	1160

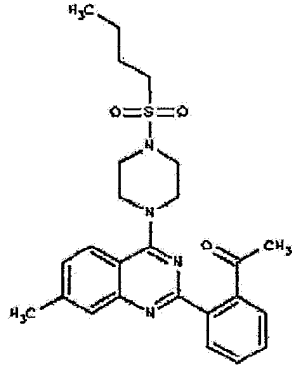
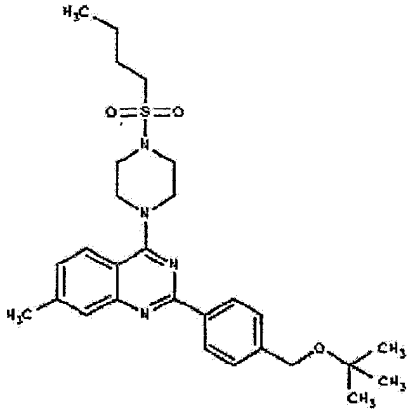
Соединение	Соед. №
	1161
	1162

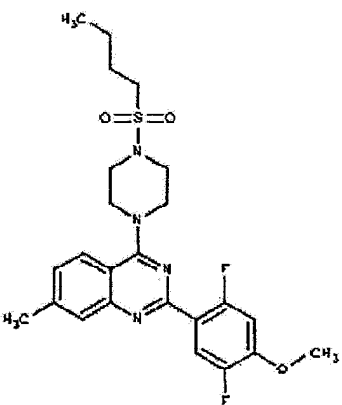
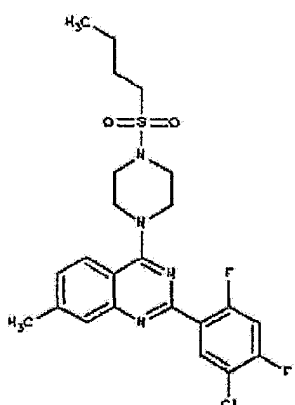
Соединение	Соед. №
	1163
	1164

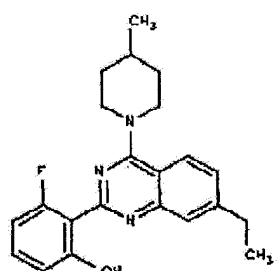
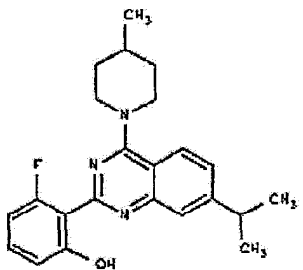
Соединение	Соед. №
	1165
	1166

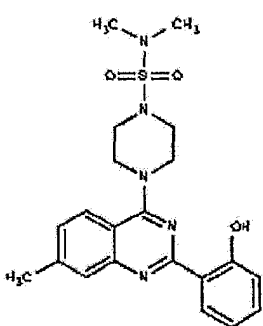
Соединение	Соед. №
	1167
	1168

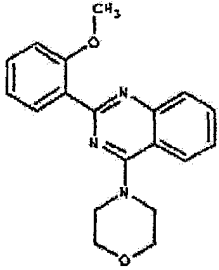
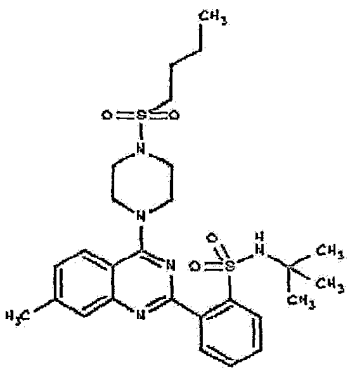
Соединение	Соед. №
	1169
	1170

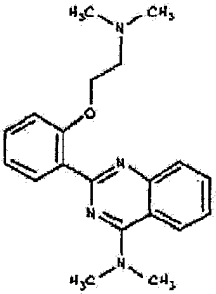
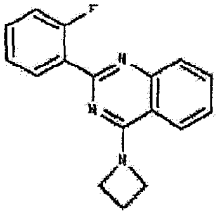
Соединение	Соед. №
	1171
	1172

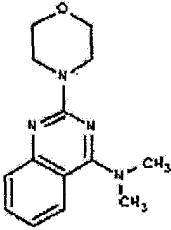
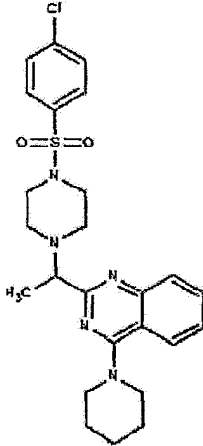
Соединение	Соед. №
	1173
	1174

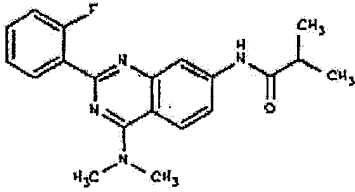
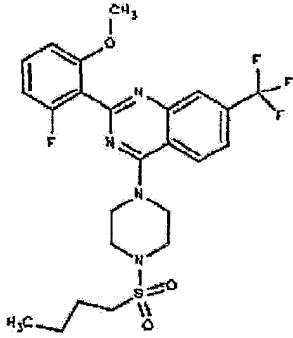
Соединение	Соед. №
	1175
	1176

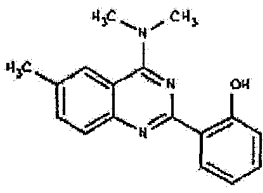
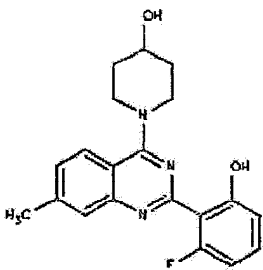
Соединение	Соед. №
	1177

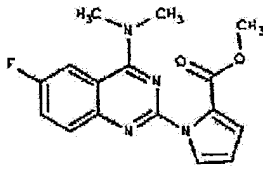
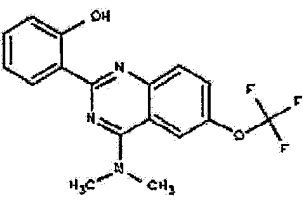
Соединение	Соед. №
	1178
	1179

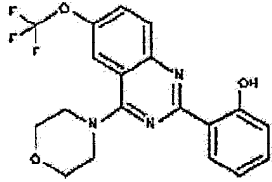
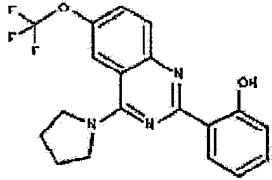
Соединение	Соед. №
	1180
	1181

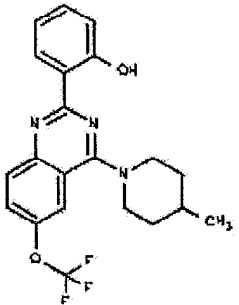
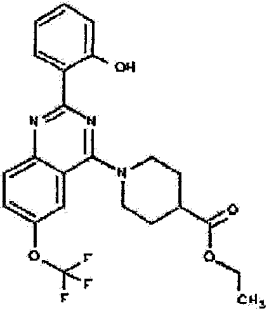
Соединение	Соед. №
	1182
	1183

Соединение	Соед. №
	1184
	1185

Соединение	Соед. №
	1186
	1187

Соединение	Соед. №
	1188
	1189

Соединение	Соед. №
	1190
	1191

Соединение	Соед. №
	1192
	1193

5

10

15

20

25

30

Соединение	Соед. №
	1194
	1195

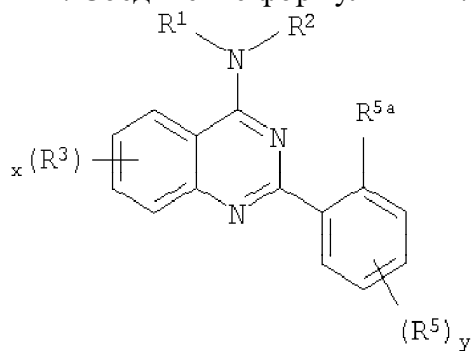
Соединение	Соед. №
	1196

Формула изобретения

1. Соединение формулы IA-ii:

35

40



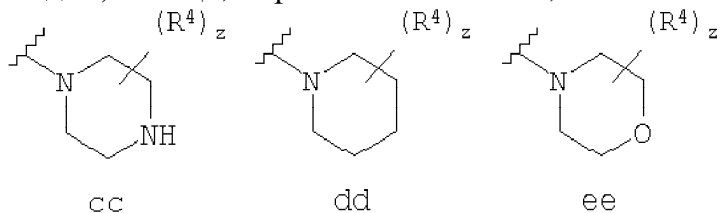
45

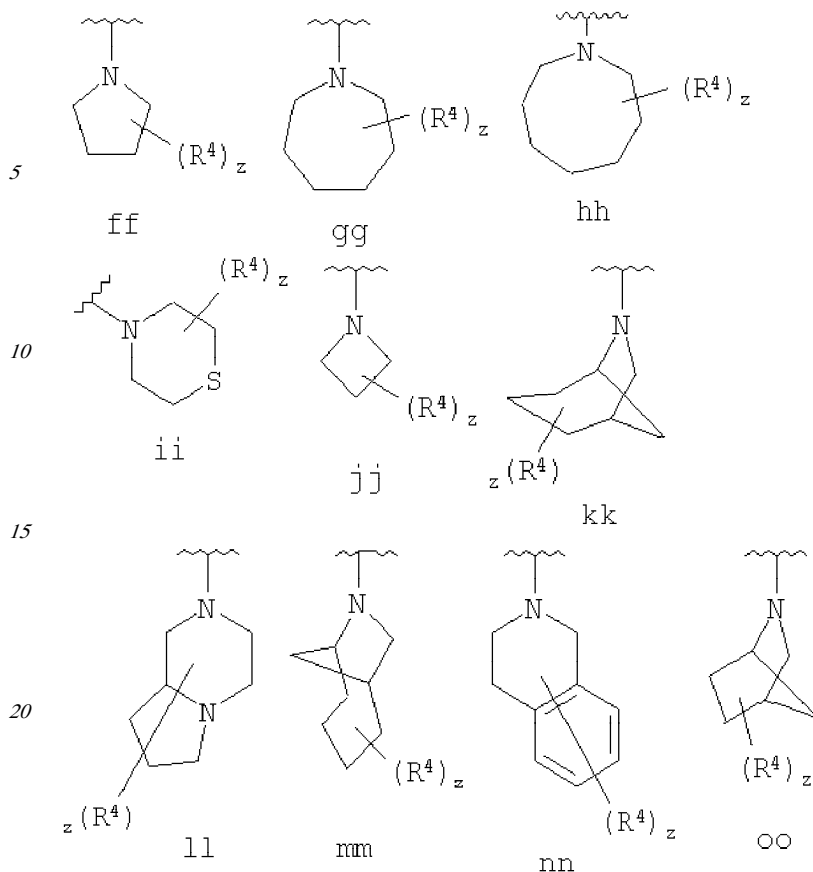
IA-ii

или его фармацевтически приемлемая соль,

где а) кольцо, образованное R¹ и R², взятыми вместе, выбрано из

50





и кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, является необязательно замещенным у одного или более замещаемых атомов углерода, азота или серы числом z независимых заместителей $-R^4$, и z равен 0-2;

б) где z представляет 0-2, и R^4 группы, когда они присутствуют, каждая независимо представляет галоген, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-COOR'$, $-NR'COR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')$, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1 - C_6 алифатической группы, фенила, фенил C_1 - C_6 алкила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода, 5-6 членного гетероарил C_1 - C_6 алкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота или серы, 5-9-членного моноциклического или бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, C_6 -циклоалифатической группы, 5-7-членной гетероциклоалифатической группы, содержащей 1-3 гетероатома, выбранных из азота или кислорода, C_6 -циклоалифатического C_1 - C_6 алкила или C_{5-6} -гетероциклоалифатического C_1 - C_6 алкила, содержащего 1 атом азота, и где каждый заместитель R' представляет собой независимо водород или C_1 - C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, 5-6-членное насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-2 C_1 - C_2 алкильными, C_1 - C_2 алкокси, галогено, трифторметильными, этоксикарбонильными, циано, оксо или гидроксильными группами; или 9-членную полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую

систему, или две группы R', взятые вместе с атомом(ами), к которым они прикреплены, образуют необязательно замещенное 9-членное полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 атома азота;

с) где x равен 1, и R³ представляет собой галоген, CN, NO₂, -OR', -NR'COR', -CON(R')₂, или C₁-C₆ алифатическую группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, где каждый заместитель R' представляет собой независимо водород, C₁-C₆ алифатическую группу или C₁-C₆ алифатическую группу, замещенную 1-3 атомами галогена;

d) где y представляет 0-3, и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют, каждая независимо, R', галоген, CN, NO₂, -N(R')₂, -OR', -NR'COR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', или -OP(O)(OR')₂, где каждый заместитель R' представляет собой независимо водород или C₁-C₆ алифатическую группу, 3-6-членное насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо;

e) R^{5a} представляет Cl, Br, F, Me, Et, CN, -OH, -OCH₃, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₃, OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -OCOCH(CH₃)₂, OCO(циклопентил) или -COCH₃; и

при условии, что:

когда R¹ и R², взятые вместе, образуют незамещенное морфолиновое кольцо, и фенильное кольцо, замещенное R^{5a} и (R⁵)_y, представляет собой 2-фторфенил, тогда R³ не представляет собой 6-NH₂, 6-ОНCHN-, 6-ОН, 7-ОН, 6-MsHN-, 6-AcHN-, 6-фтор или 6-ОМе.

2. Соединение по п.1,

где а) R¹ и R², взятые вместе, представляют необязательно замещенное кольцо, выбранное из азетидин-1-ила (jj), пирролидин-1-ила (ff), пиперидин-1-ила (dd) или пиперазин-1-ила (cc);

b) z представляет 0-2, и R⁴ группы, если присутствуют, представляют, каждая независимо, Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄ алкокси, фенила, фенилокси, бензила, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

c) x представляет 1, и R³ представляет Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -CONH₂, -OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -CONH(циклопропил), -CONHCH₃, или -CONHCH₂CH₃;

d) где y представляет 0-3, и R⁵ группы, когда они присутствуют, представляют, каждая независимо, Cl, Br, F, Me, Et, CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -CONH₂, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₃, -OCOC(CH₃)₃ или -OCOCH₂C(CH₃)₃; и

е) R^{5a} представляет Cl, F, Me, Et, -OH, -OCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₃, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, OCOCH(CH₃)₂, OCO(циклопентил) или -COCH₃.

3. Соединение по п.2, где R^3 находится в положении 6 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -OCH₂CH₃ или -CN.

4. Соединение по п.2, где R^3 находится в положении 7 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(циклопропил), -OCH₃, -OCH₂CH₃ или -CN.

5. Соединение по п.2, где R^3 находится в положении 6 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

6. Соединение по п.2, где R^3 находится в положении 7 хиназолинового кольца и представляет -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

7. Соединение по п.2, где R^{5a} представляет Cl, F, Me, Et, -OH или -OCH₃.

8. Соединение по п.2, где R^{5a} представляет OH.

9. Соединение по п.2, где R^{5a} представляет F.

10. Соединение по п.2,

где а) R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют необязательно замещенное кольцо, выбранное из азетидин-1-ила (jj), пирролидин-1-ила (ff), пиперидин-1-ила (dd) или пиперазин-1-ила (cc);

б) z представляет 0-2, и R^4 группы, если присутствуют, представляют, каждая независимо, Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолино, C₁₋₄-алкокси, фенила, фенилокси, бензила, -CH₂циклогексила, пиридила, -CH₂пиридила или -CH₂тиазолила;

с) R^3 представляет независимо Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -OH или -OCH₃;

д) u представляет 0 или 1, и R^5 группы, когда они присутствуют, представляют, каждая независимо, Cl, Br, F, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₃; и

е) R^{5a} представляет F или OH.

11. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из любого из следующих соединений: 200, 202-204, 206-209, 225, 312, 323-324, 349-355, 357, 361-363, 365-367, 415-416, 427-428, 436, 442, 447-448, 457-458, 465-468, 475, 484, 489, 496, 498-501, 510-523, 525-530, 532-539, 549-550, 552-553, 555, 557-572, 577, 581-582, 584-585, 588, 591-592, 594-595, 597-608, 610-615, 618-631, 633-636, 660-666, 668-672, 675, 676, 681-686, 689, 697, 701, 706-707, 711-713, 715-716, 719-720, 726-728, 730, 732, 733, 735-741, 743-745, 747-752, 764, 767-768, 811-824, 831-834, 837-838, 847, 851, 854-855, 860-862, 865-866, 869-870, 875-877, 880, 882-887, 899, 900-901, 904-919, 932, 935-943, 945-952, 963, 965, 987, 990-995, 997-998, 1000-1001, 1003-1012, 1016-1017, 1019-1020, 1025, 1027, 1031, 1033, 1045, 1054, 1056-1058, 1060-1063, 1065-1074, 1078-1081, 1083-1086, 1089-1091, 1103, 1105-1117, 1119-

1125, 1127-1141, 1143-1145, 1150-1154, 1156-1160, 1167-1168, 1171, 1173-1174, 1176-1177, 1179, 1185, 1187 и 1190-1193, 1195, 1196, а именно:

5

10

15

20

25

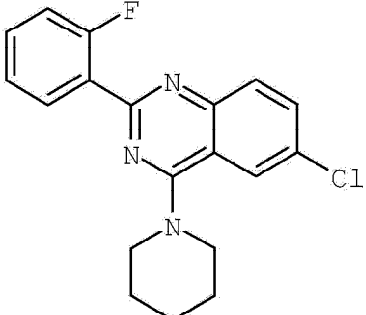
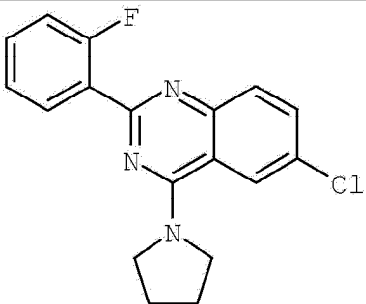
30

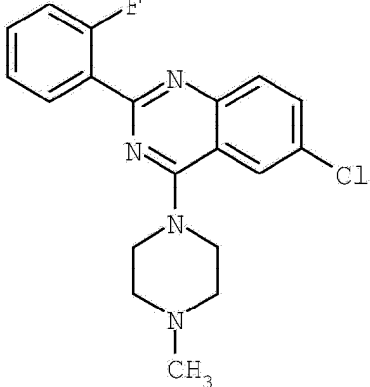
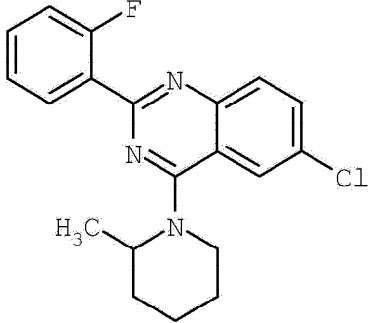
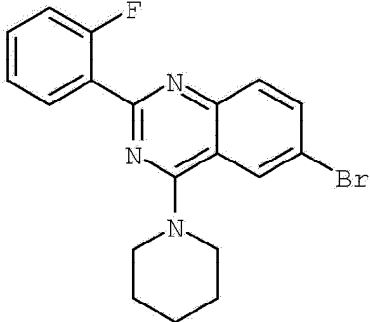
35

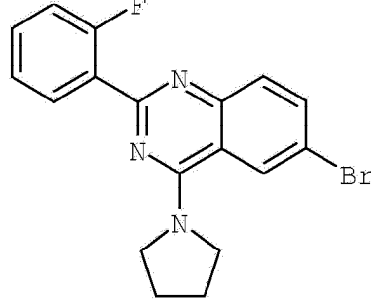
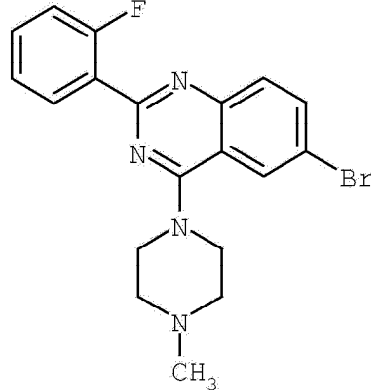
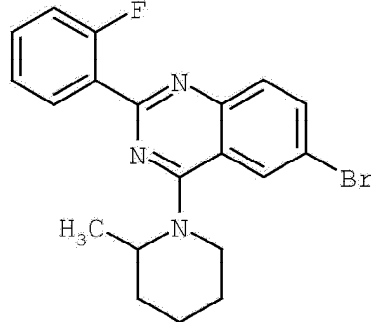
40

45

50

Соединение	№
	200
	202

Соединение №	
	203
	204
	206

Соединение №	
	207
	208
	209

5

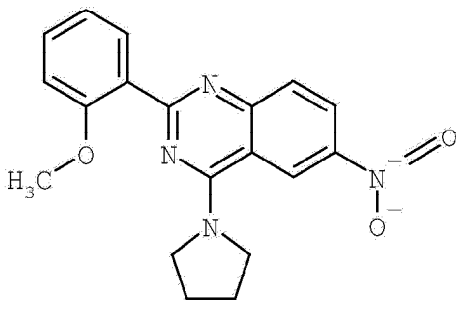
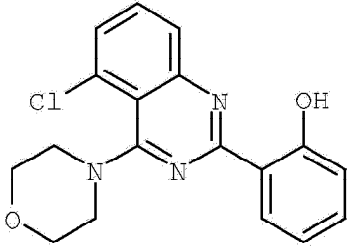
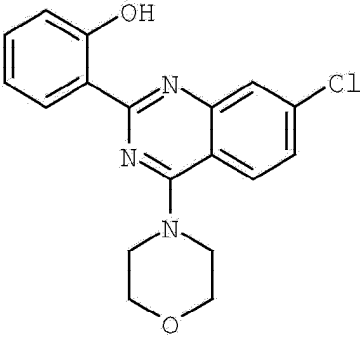
10

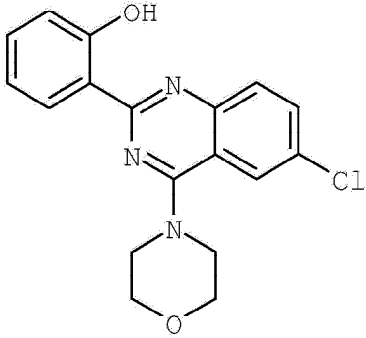
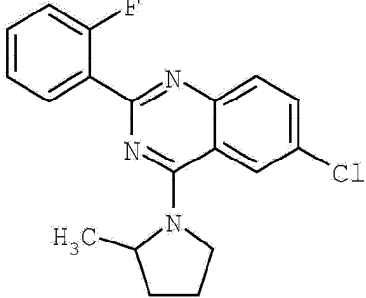
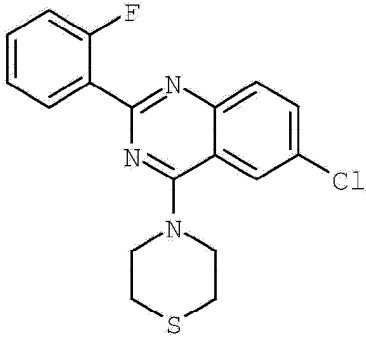
15

20

25

30

Соединение	№
	225
	312
	323

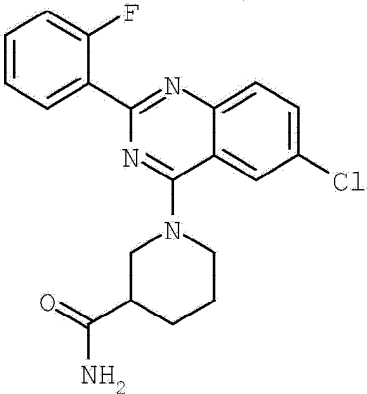
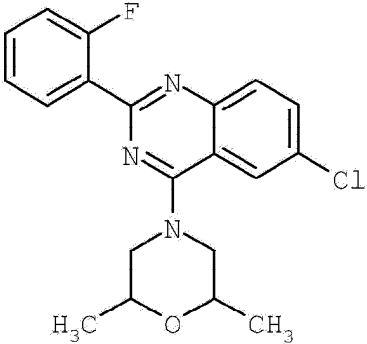
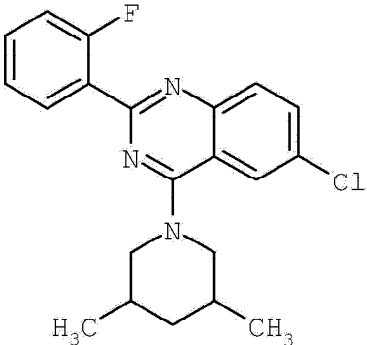
Соединение	№
	324
	349
	350

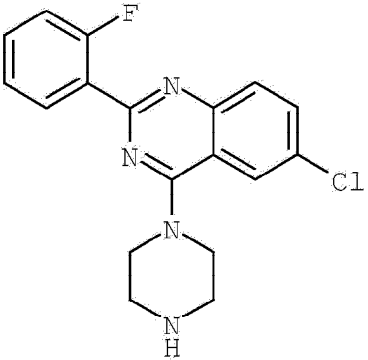
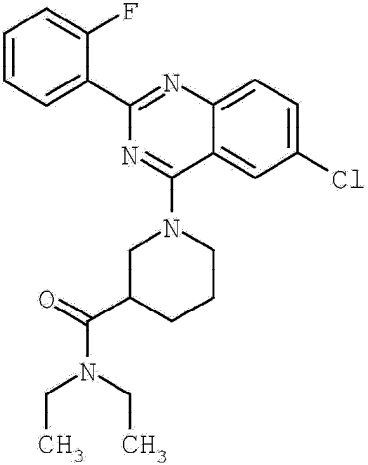
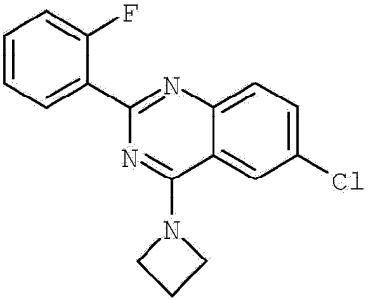
35

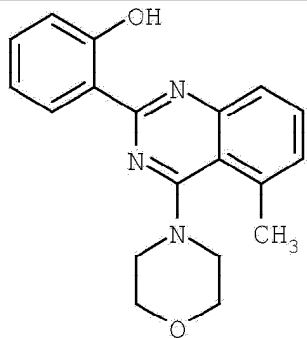
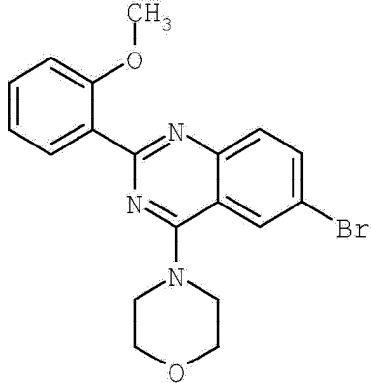
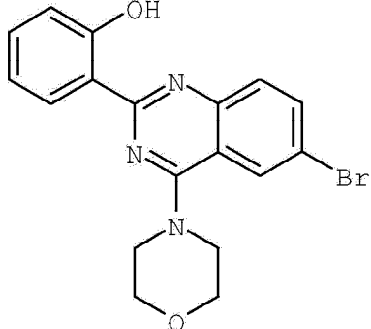
40

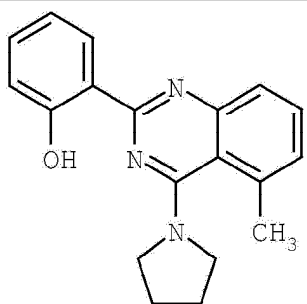
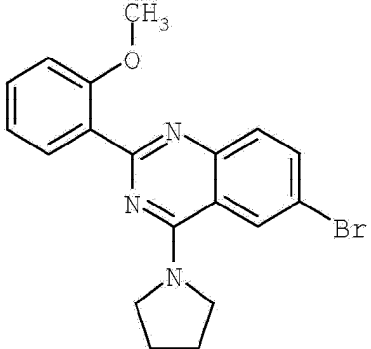
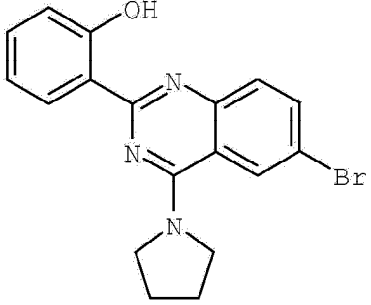
45

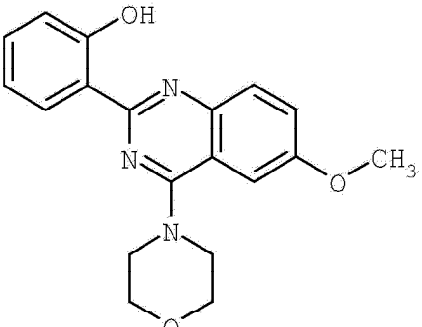
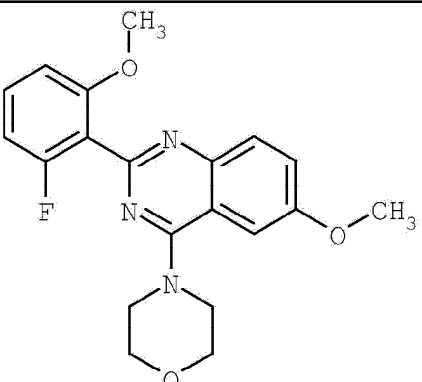
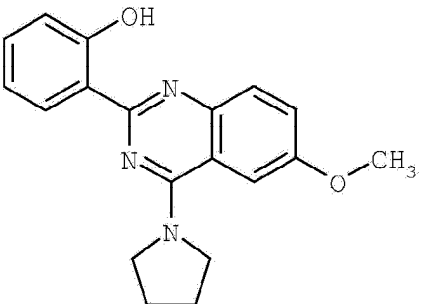
50

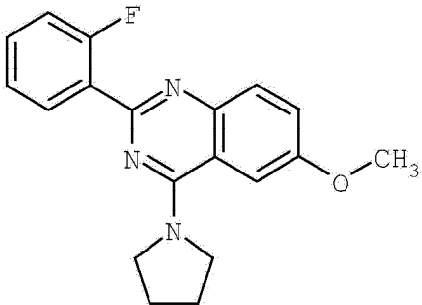
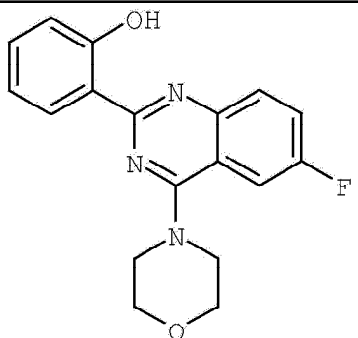
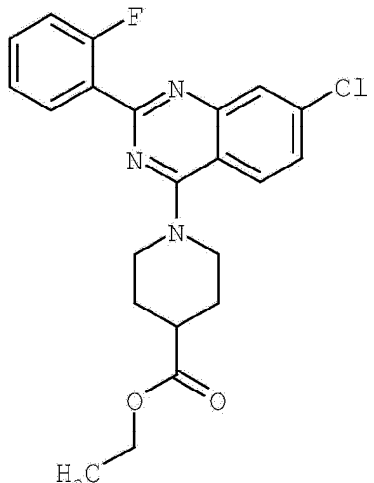
Соединение	№
	351
	352
	353

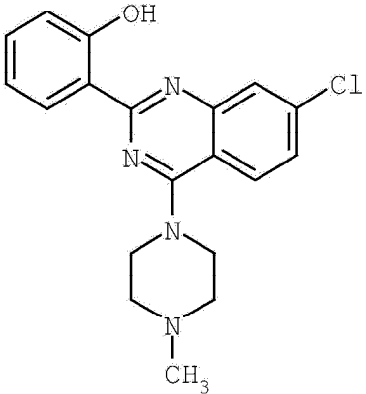
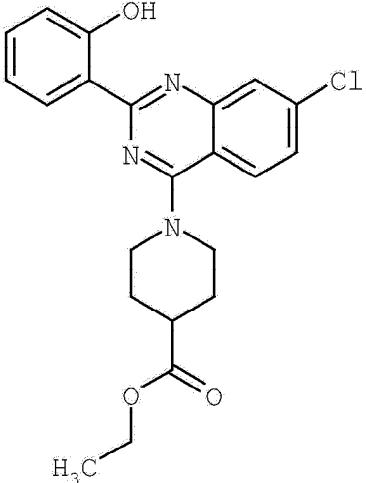
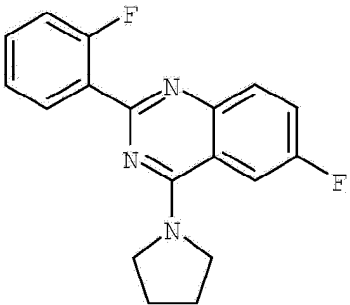
Соединение	№
	354
	355
	357

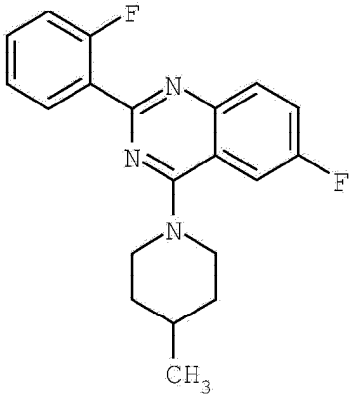
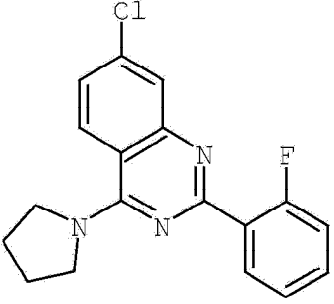
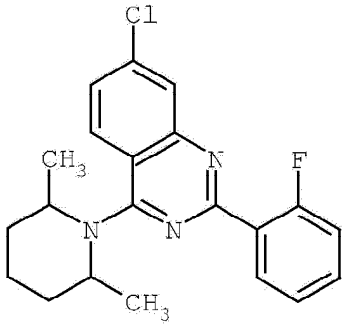
Соединение	№
	361
	362
	363

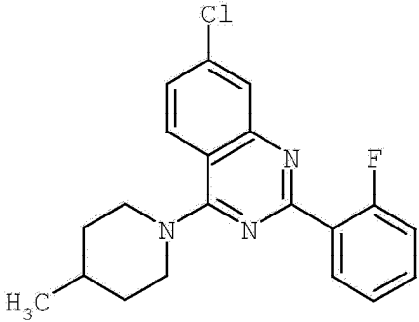
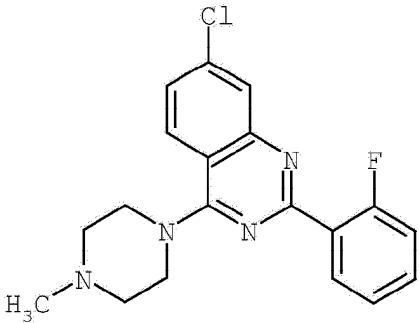
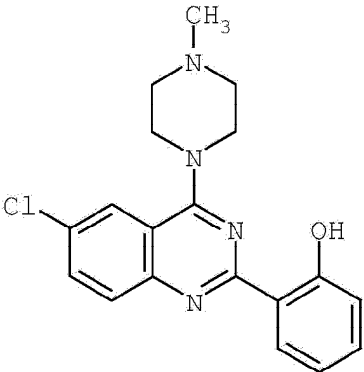
Соединение	№
	365
	366
	367

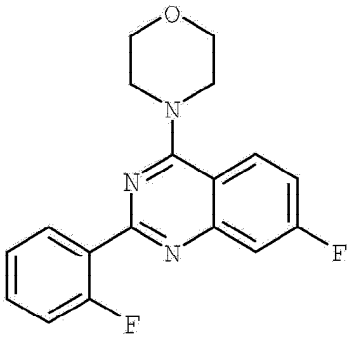
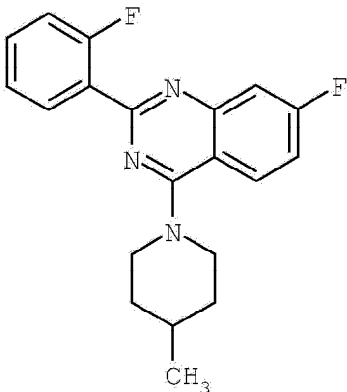
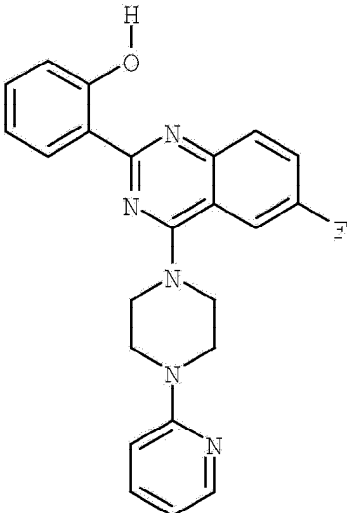
Соединение	№
	415
	416
	427

Соединение	№
	428
	436
	442

Соединение	№
	447
	448
	457

Соединение	№
	458
	465
	466

Соединение	№
	467
	468
	475

Соединение	№
	484
	489
	496

5

10

15

20

25

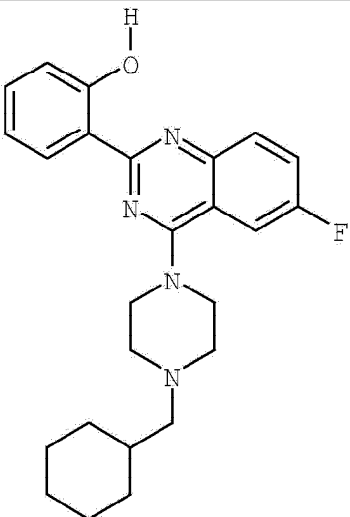
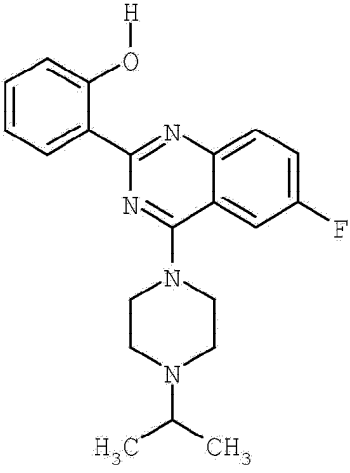
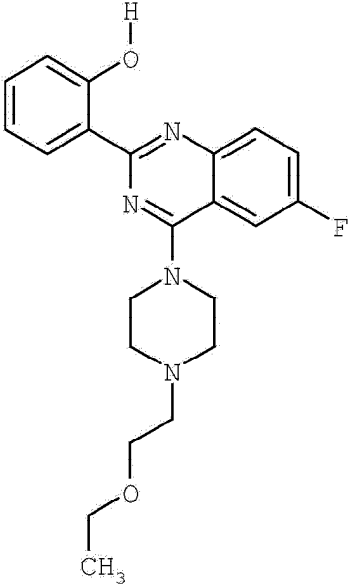
30

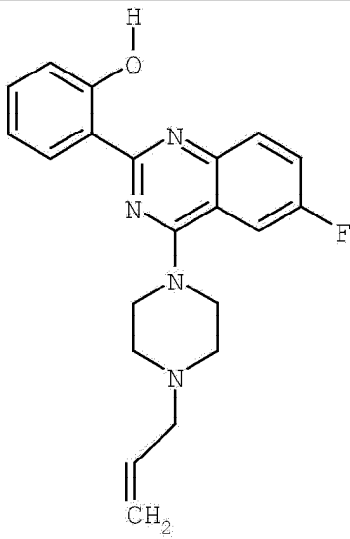
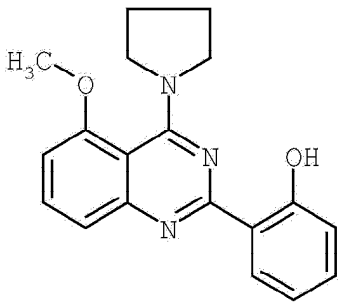
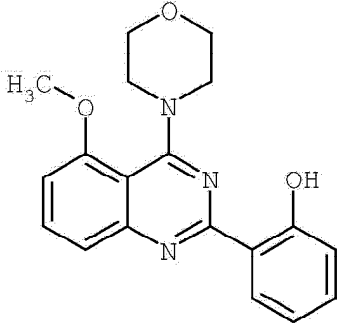
35

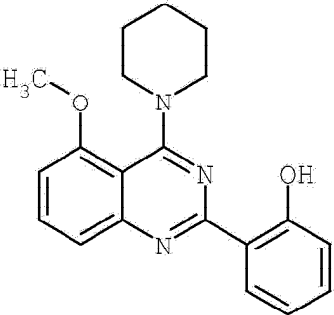
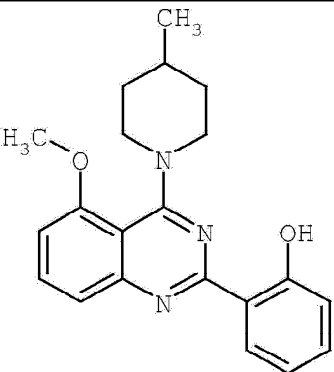
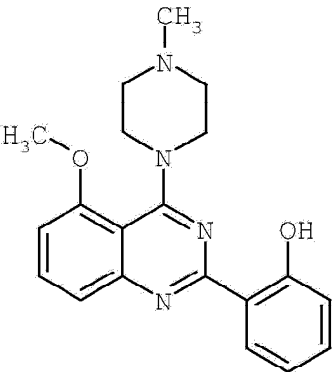
40

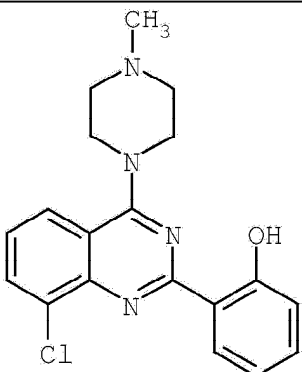
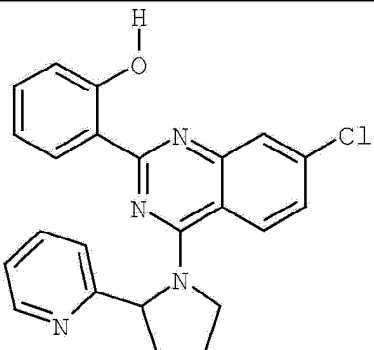
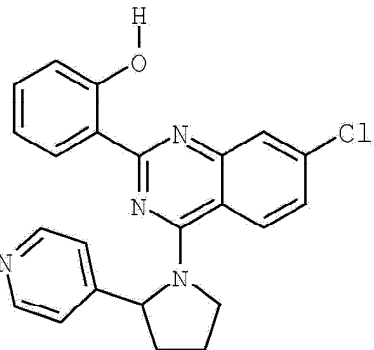
45

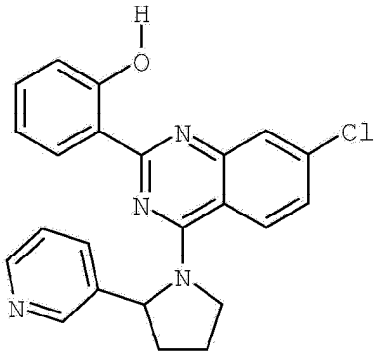
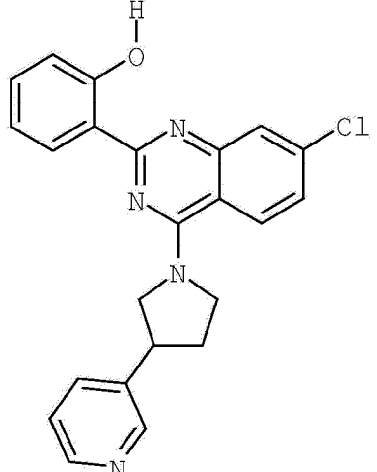
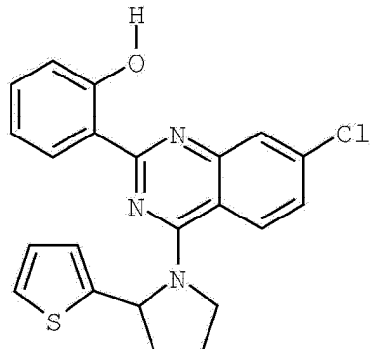
50

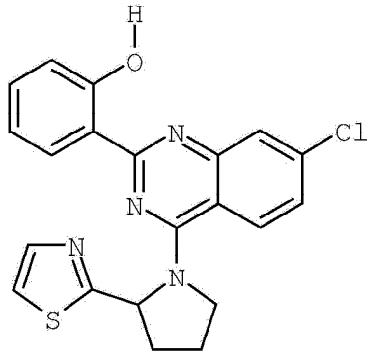
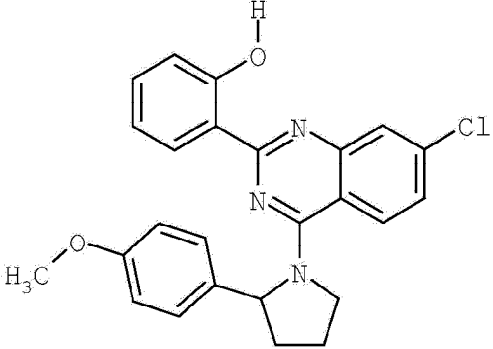
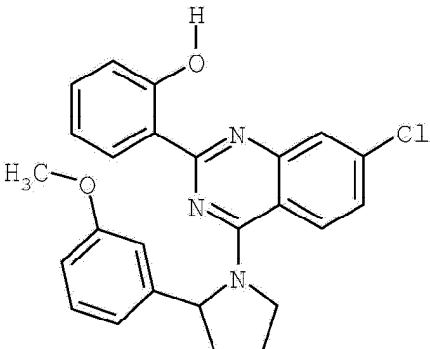
Соединение	№
	498
	499
	500

Соединение	№
	501
	510
	511

Соединение	№
	512
	513
	514

Соединение	№
	515
	516
	517

Соединение	№
	518
	519
	520

Соединение	№
	521
	522
	523

5

10

15

20

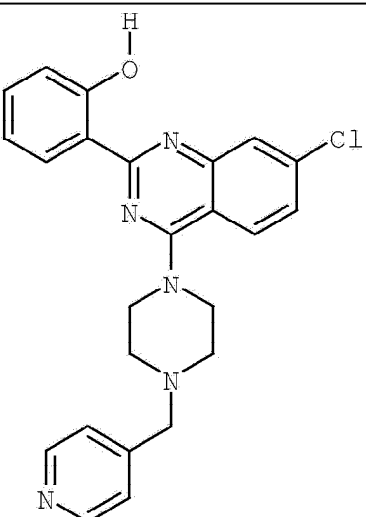
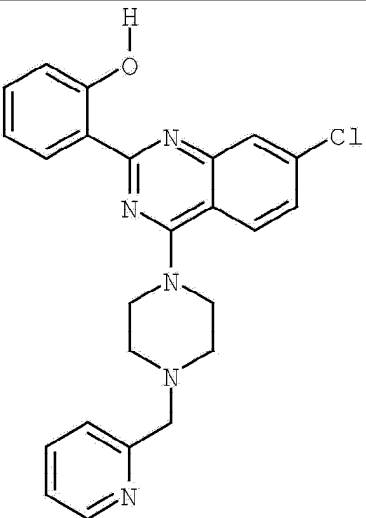
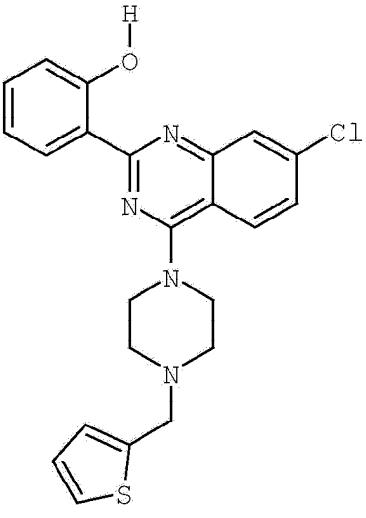
25

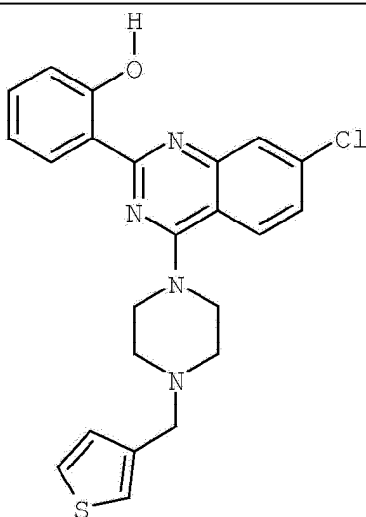
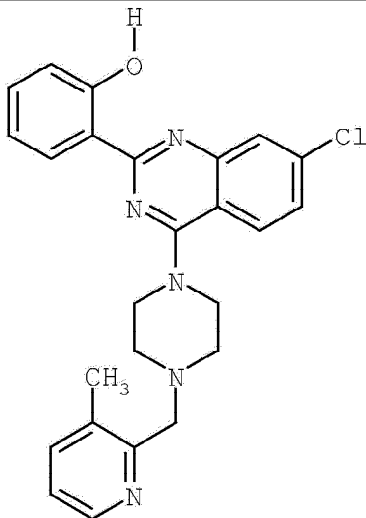
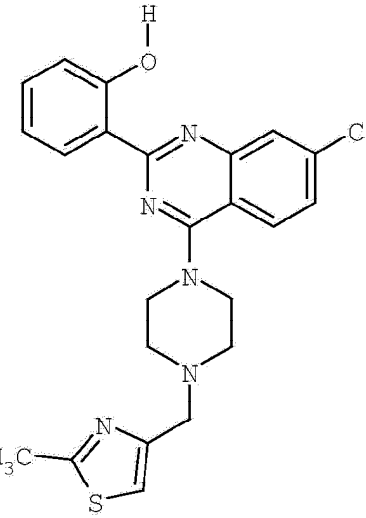
30

35

40

45

Соединение	№
	525
	526
	527

Соединение	№
	528
	529
	530

50

5

10

15

20

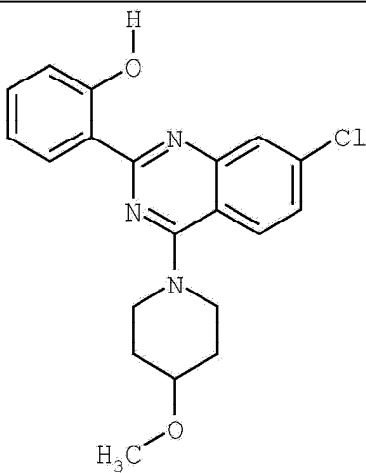
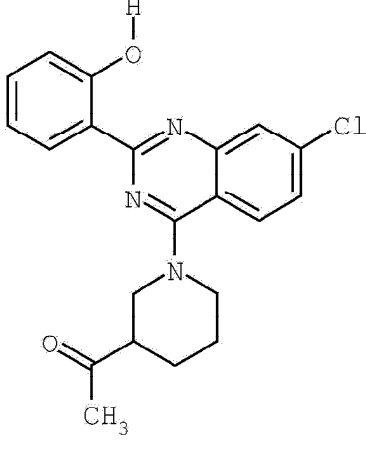
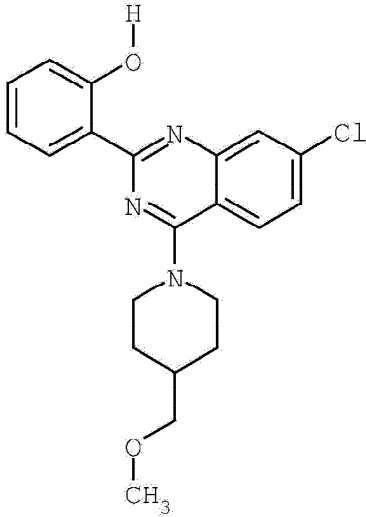
25

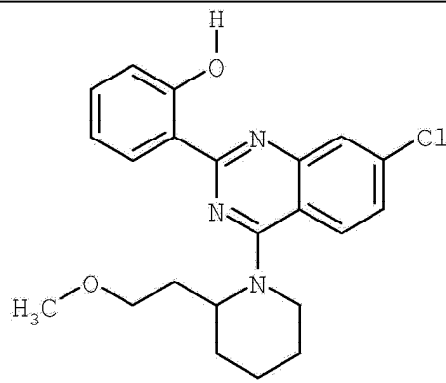
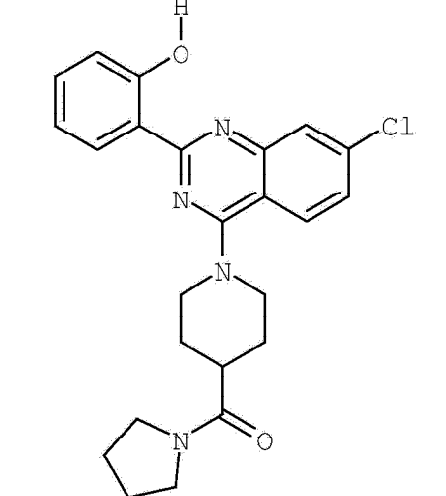
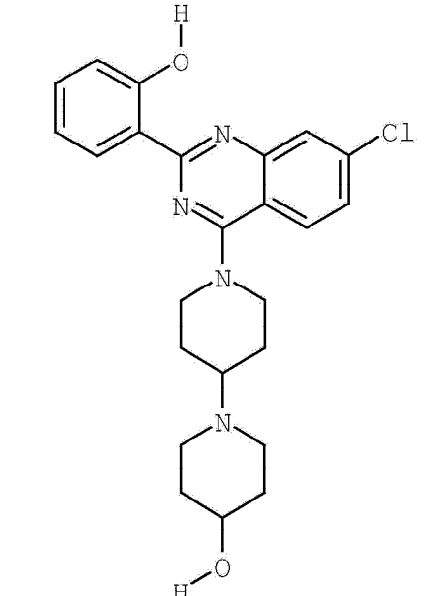
30

35

40

45

Соединение	№
	532
	533
	534

Соединение	№
	535
	536
	537

50

5

10

15

20

25

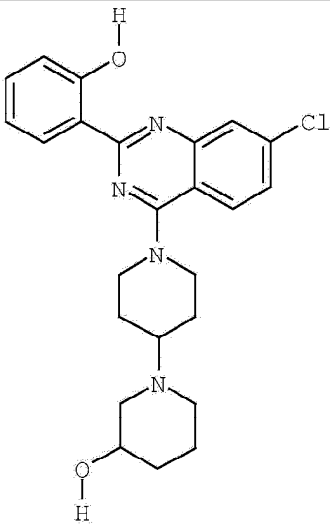
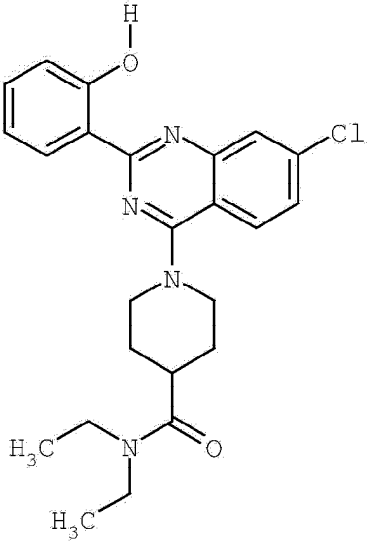
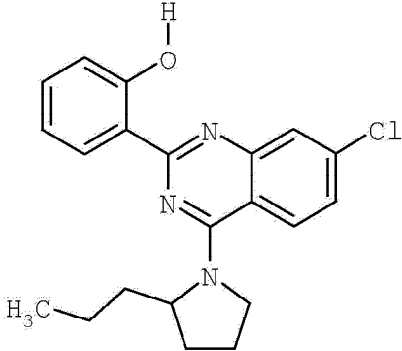
30

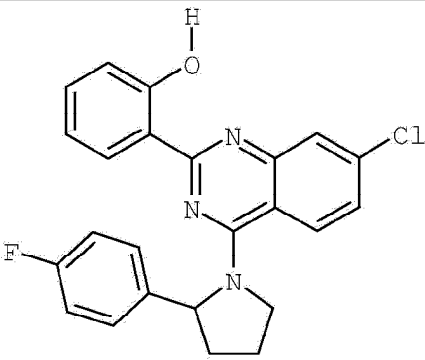
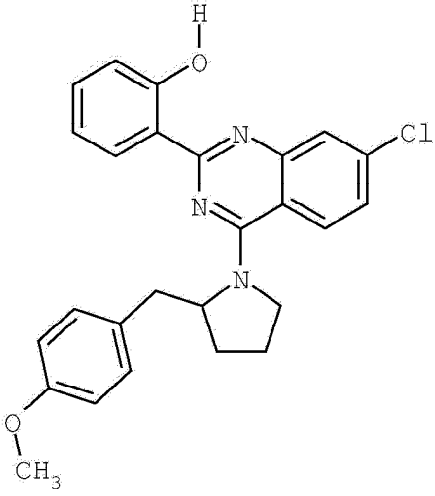
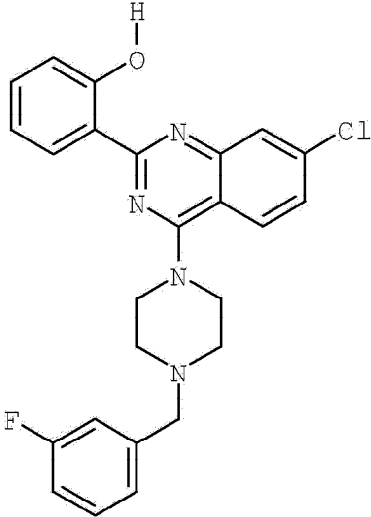
35

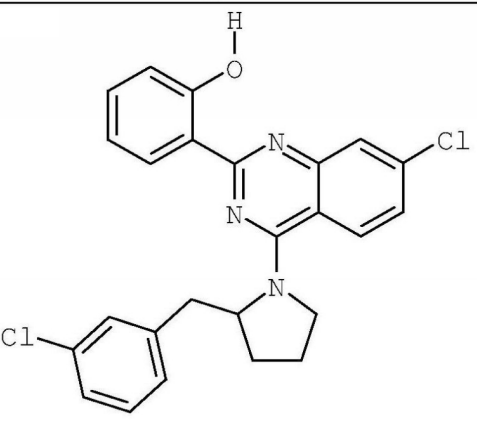
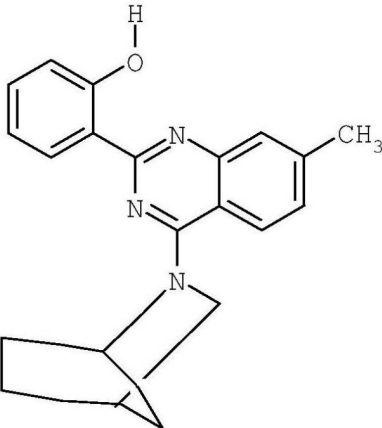
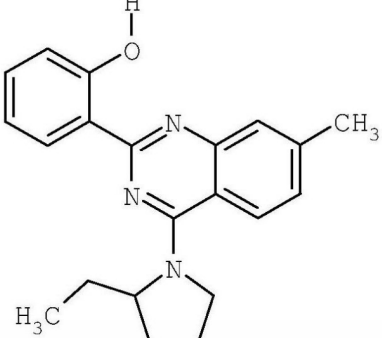
40

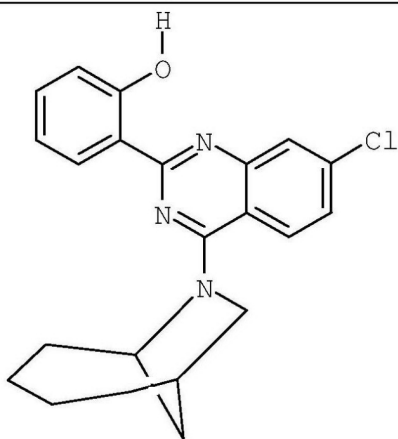
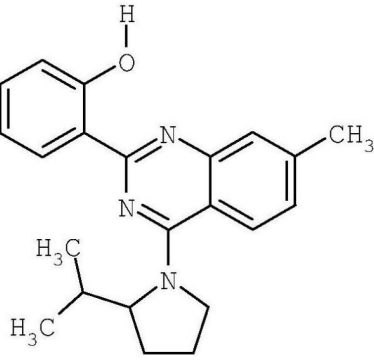
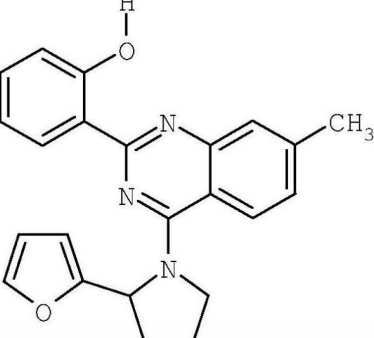
45

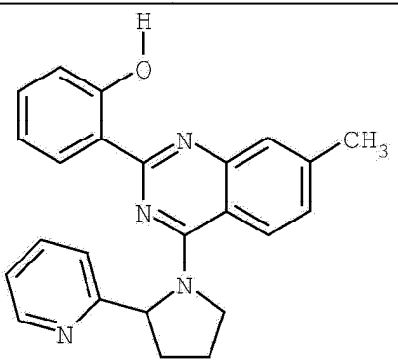
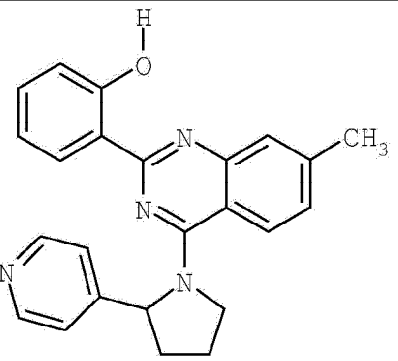
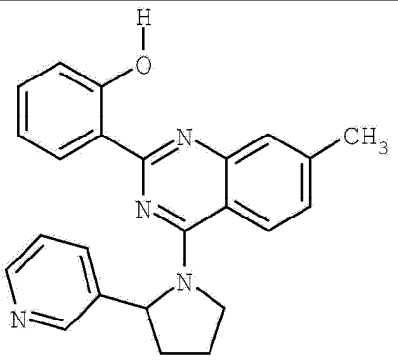
50

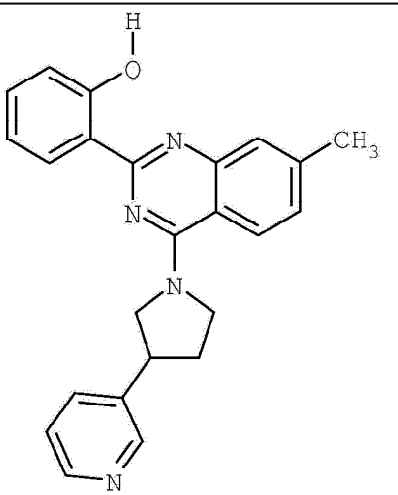
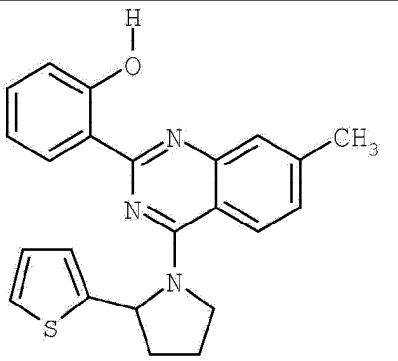
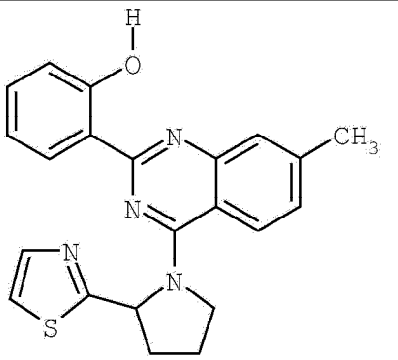
Соединение	№
	538
	539
	549

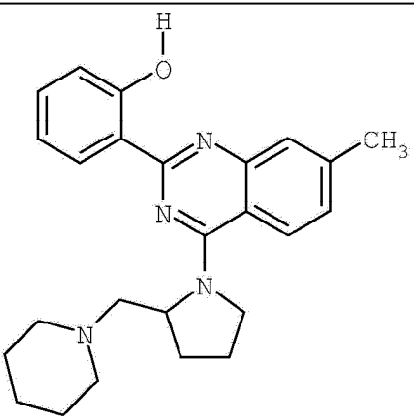
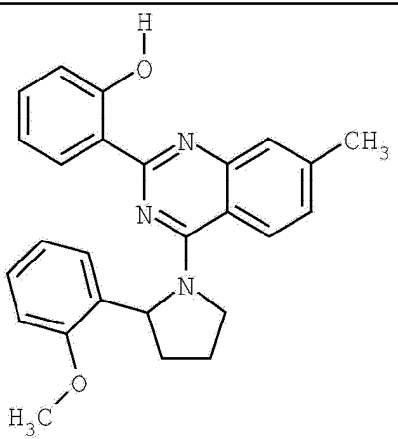
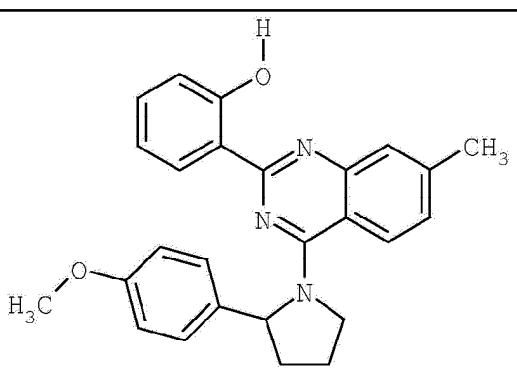
Соединение	№
	550
	552
	553

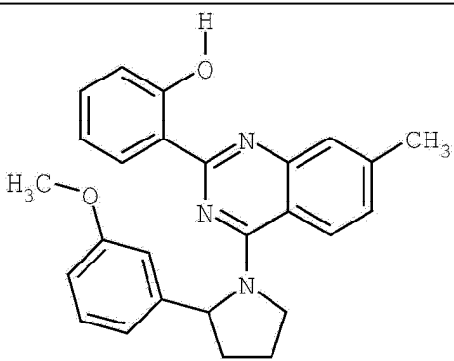
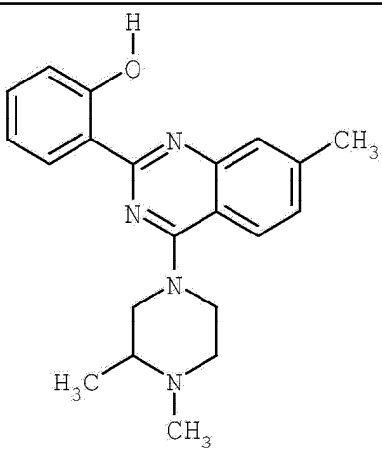
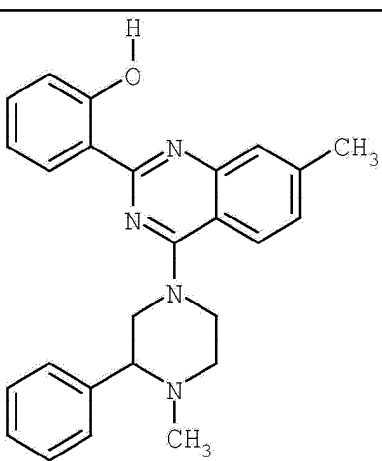
Соединение	№
	555
	557
	558

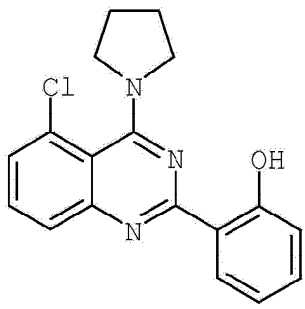
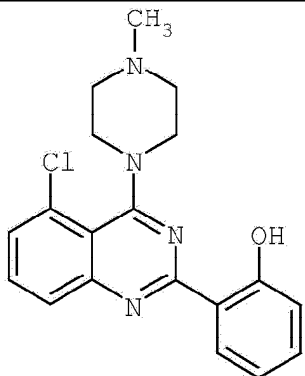
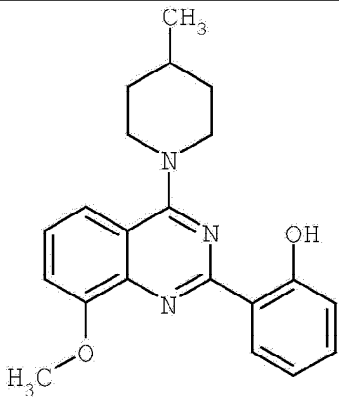
Соединение	№
	559
	560
	561

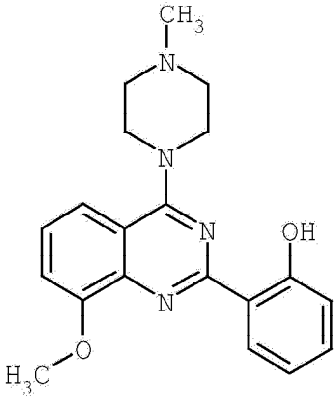
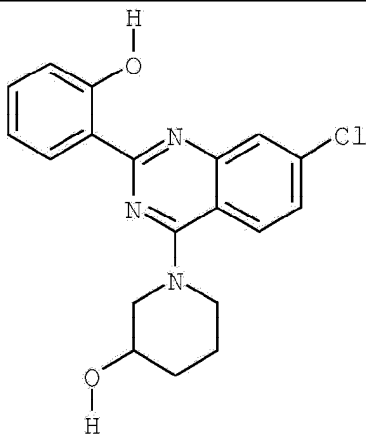
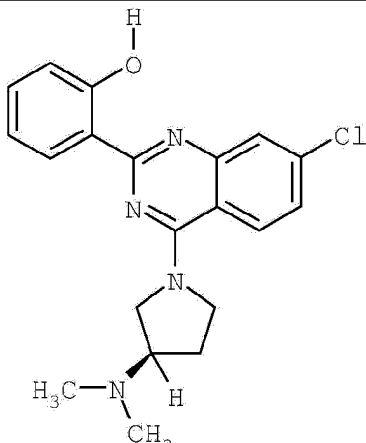
Соединение	№
	562
	563
	564

Соединение	№
	565
	566
	567

Соединение	№
	568
	569
	570

Соединение	№
	571
	572
	577

Соединение	№
	581
	582
	584

Соединение	№
	585
	588
	591

5

10

15

20

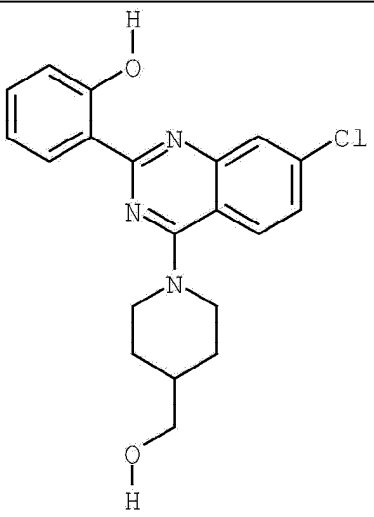
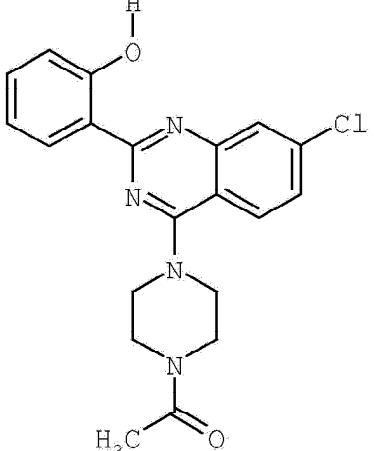
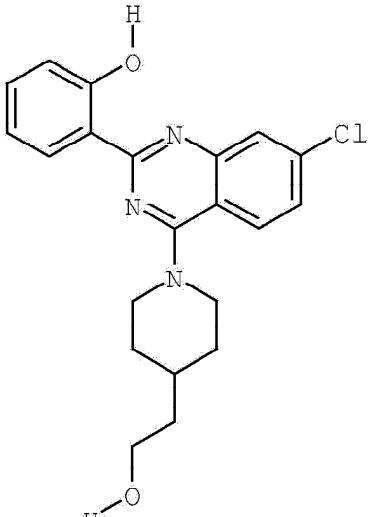
25

30

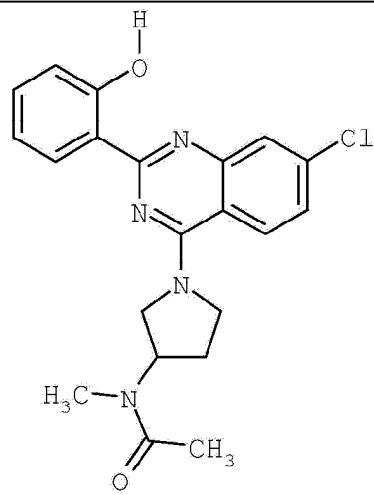
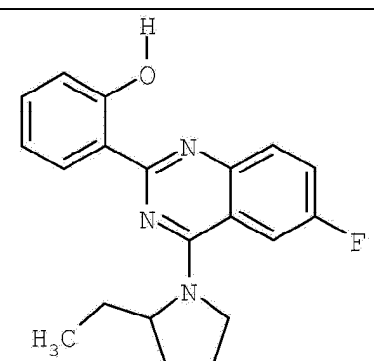
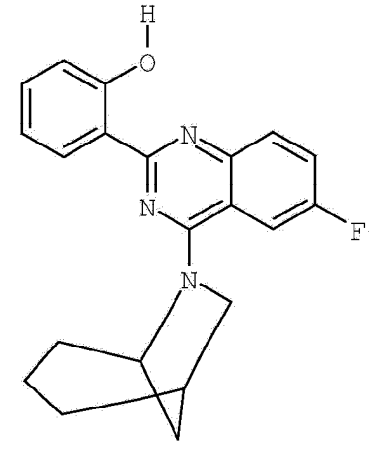
35

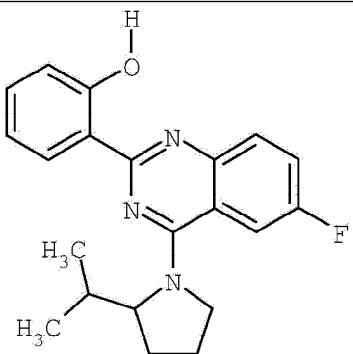
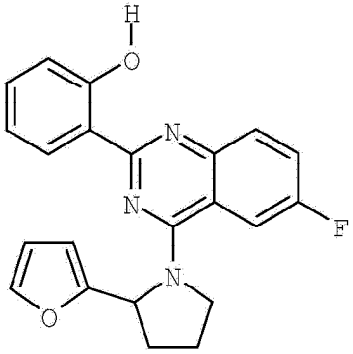
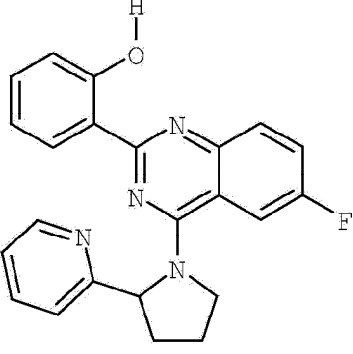
40

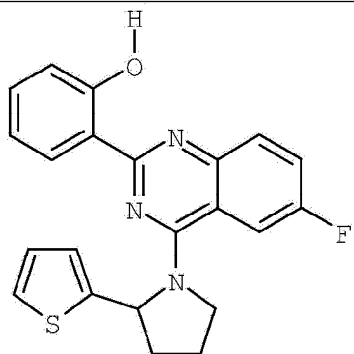
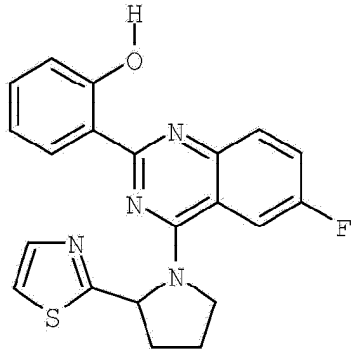
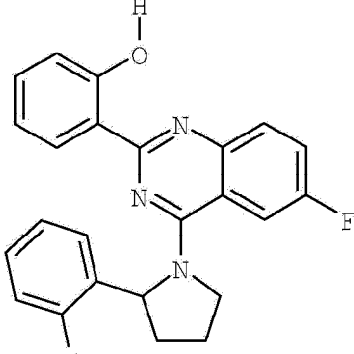
45

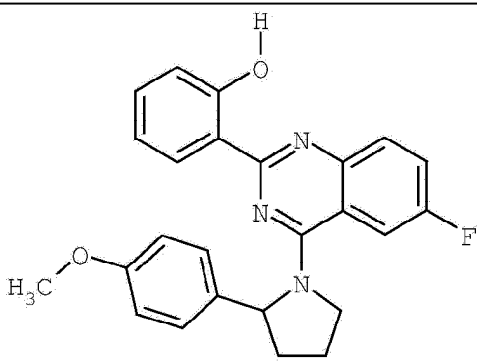
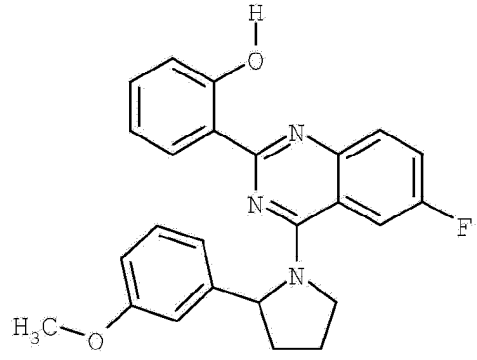
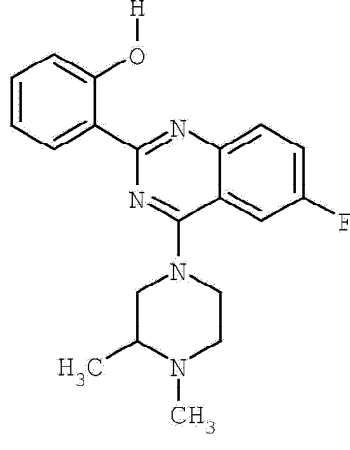
Соединение	№
	592
	594
	595

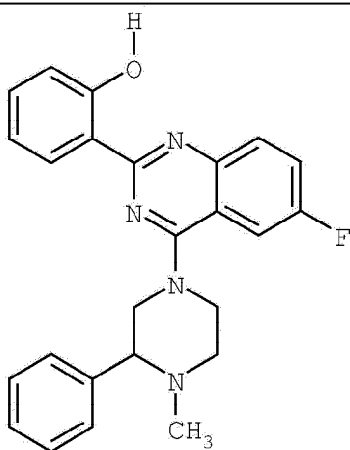
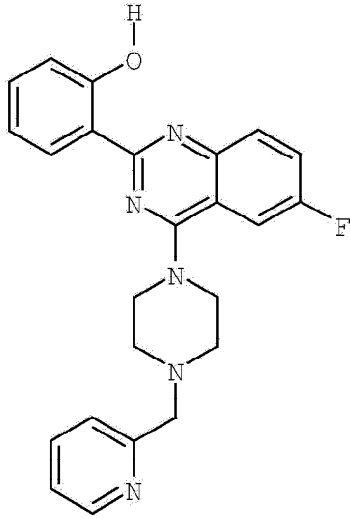
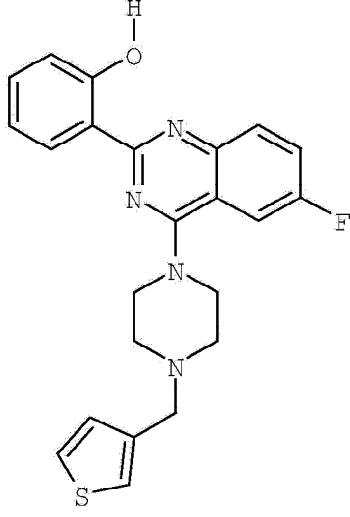
50

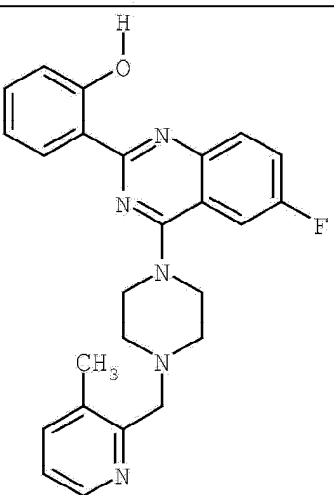
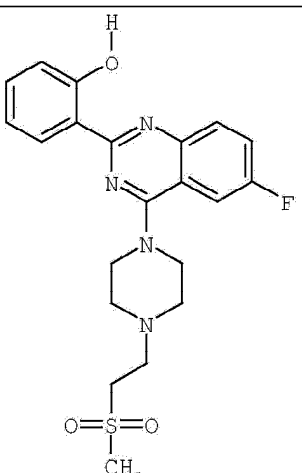
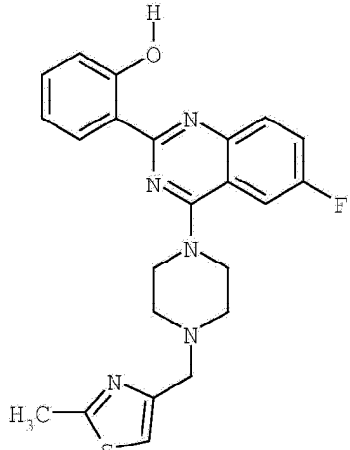
Соединение	№
	597
	598
	599

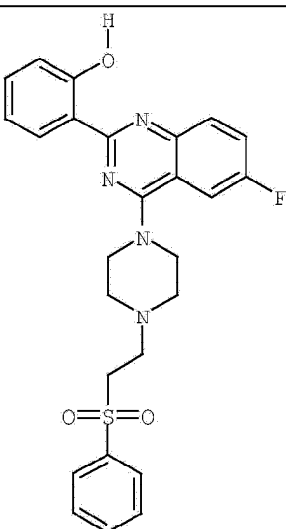
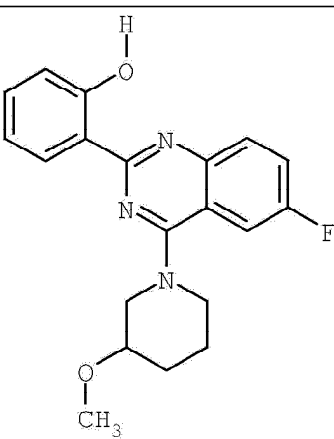
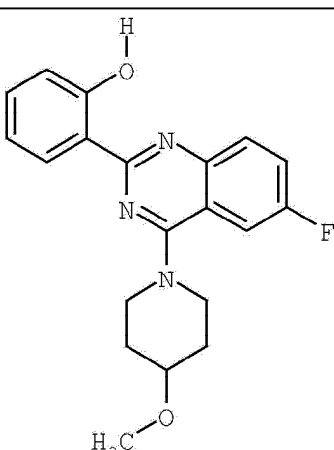
Соединение	№
	600
	601
	602

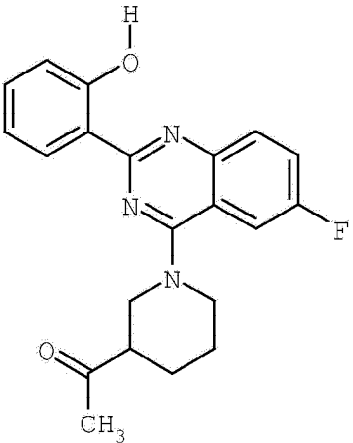
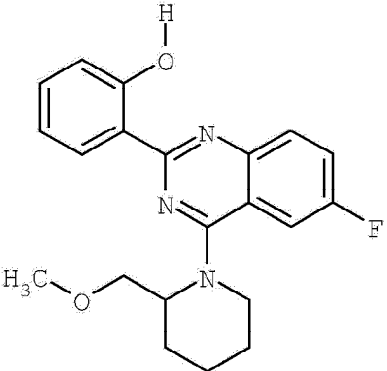
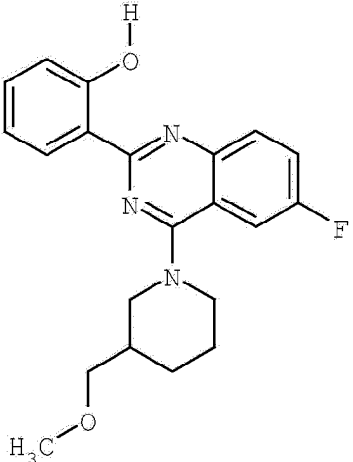
Соединение	№
	603
	604
	605

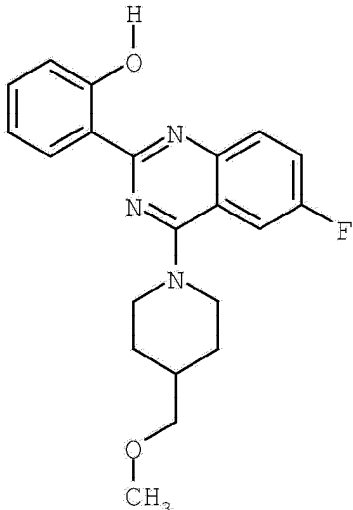
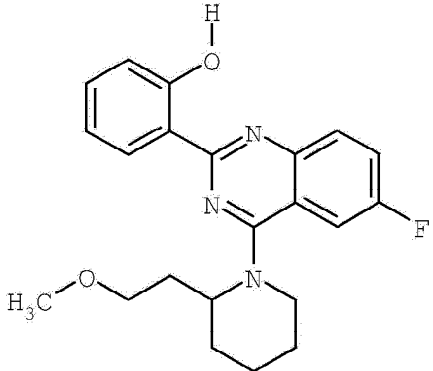
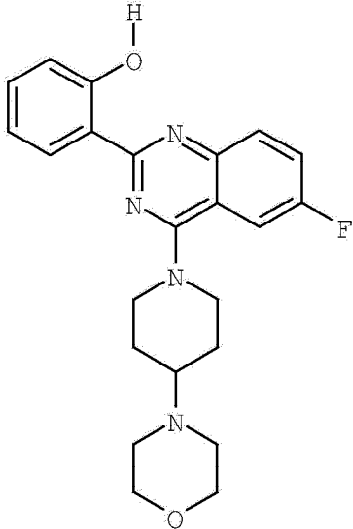
Соединение	№
	606
	607
	608

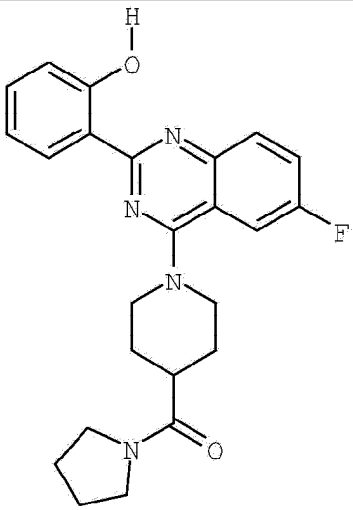
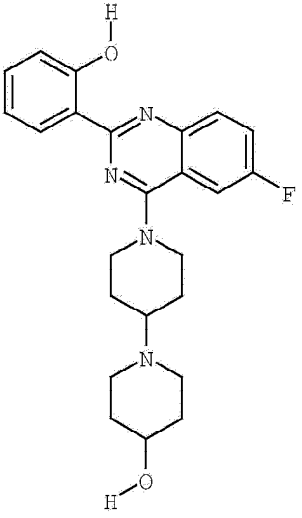
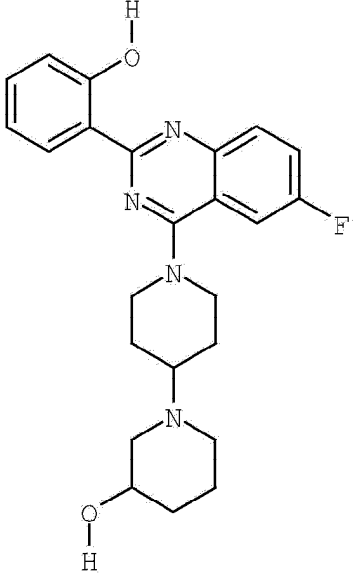
Соединение	№
	610
	611
	612

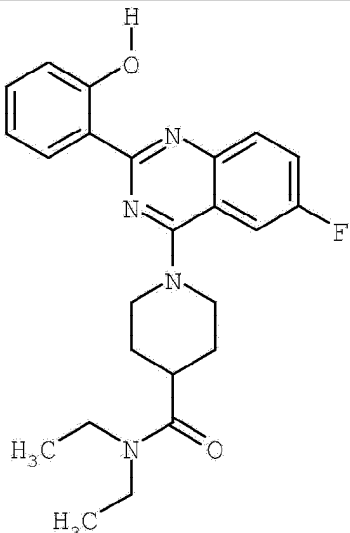
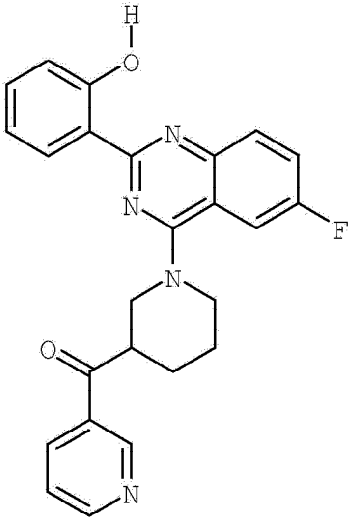
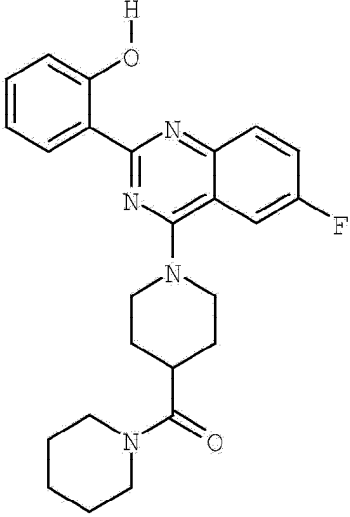
Соединение	№
	613
	614
	615

Соединение	№
	618
	619
	620

Соединение	№
	621
	622
	623

Соединение	№
	624
	625
	626

Соединение	№
	627
	628
	629

Соединение	№
	630
	631
	633

5

10

15

20

25

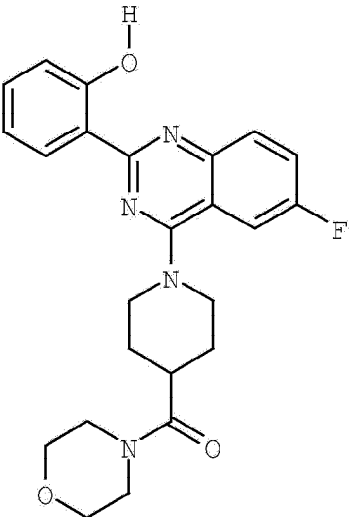
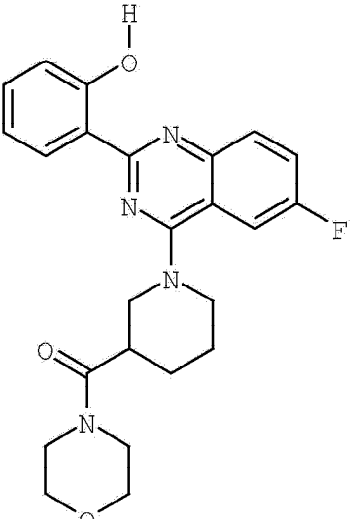
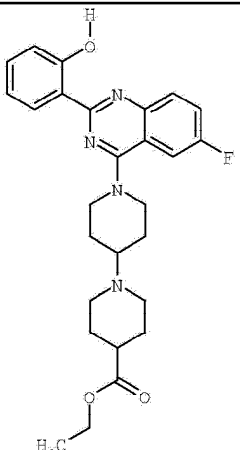
30

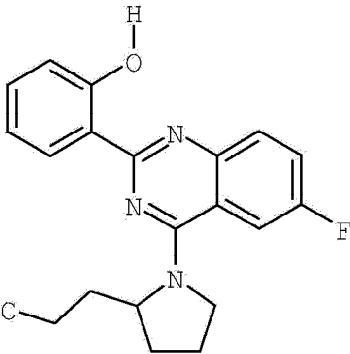
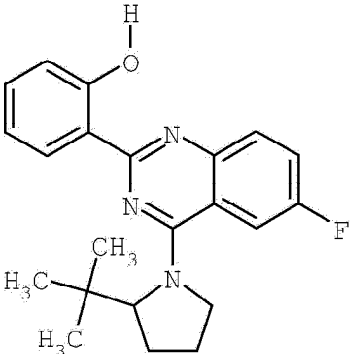
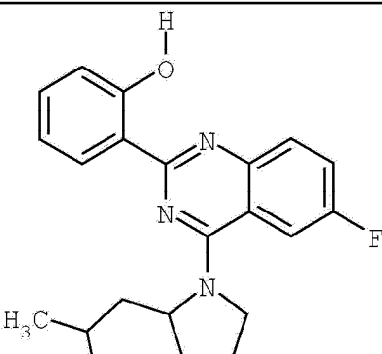
35

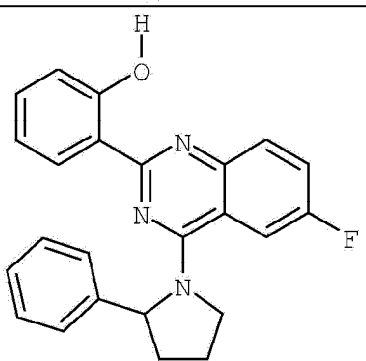
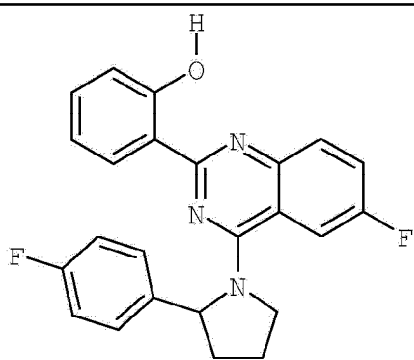
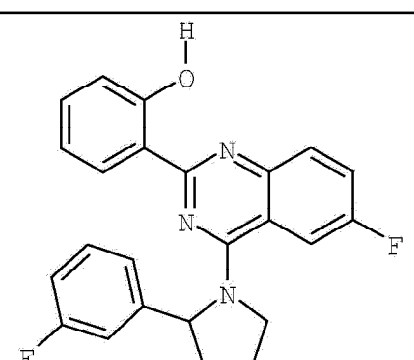
40

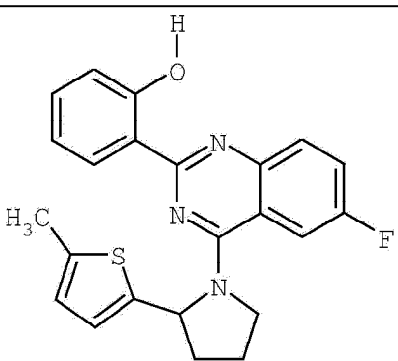
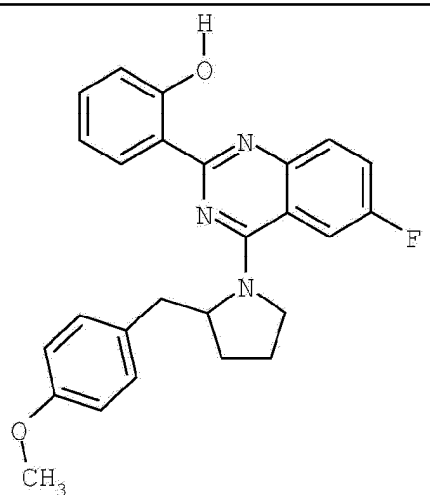
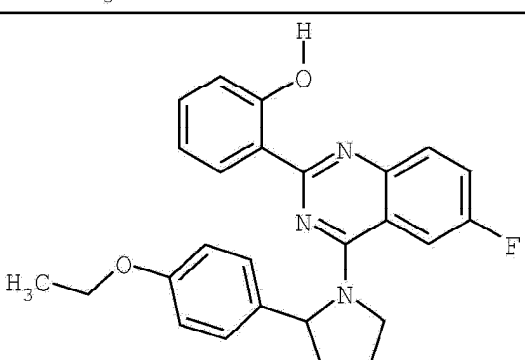
45

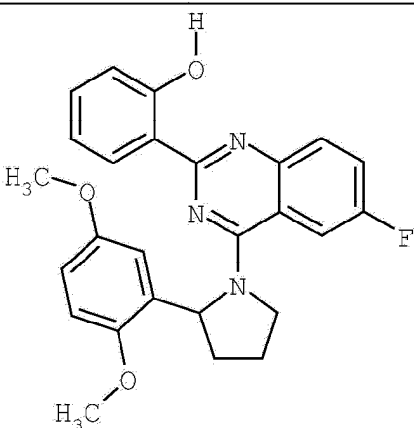
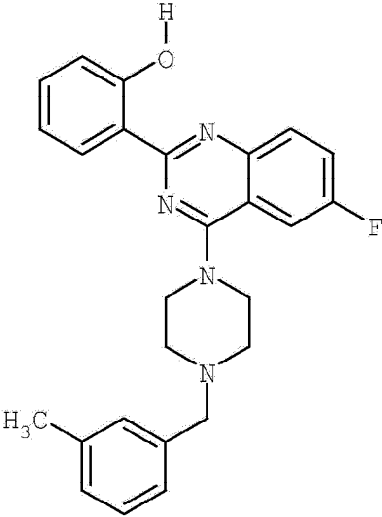
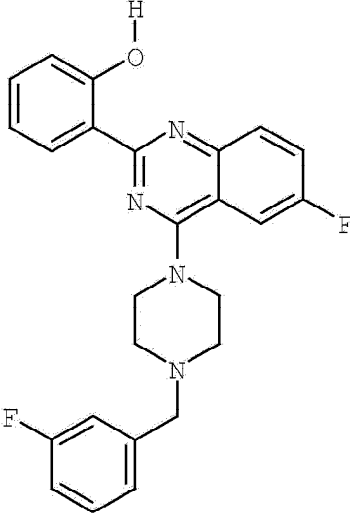
50

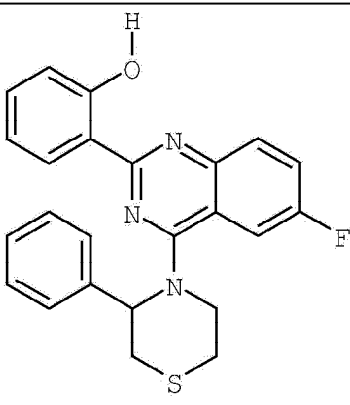
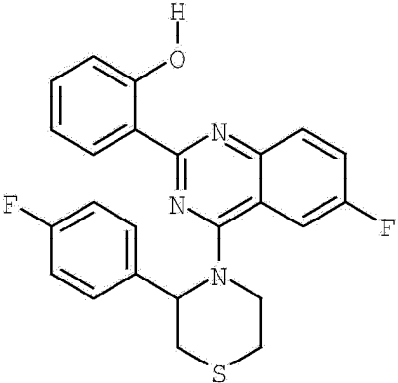
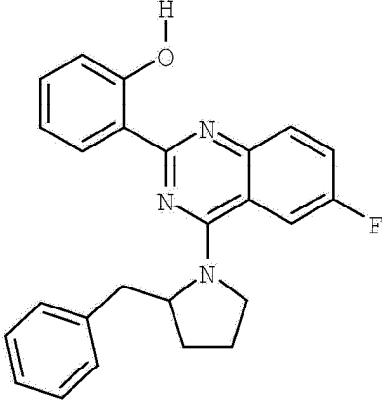
Соединение	№
	634
	635
	636

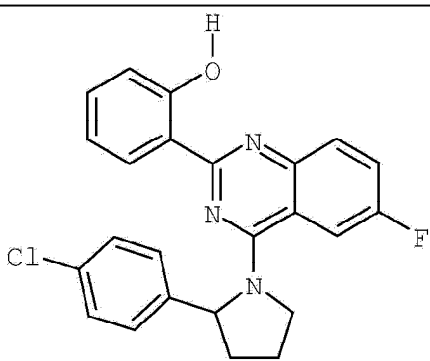
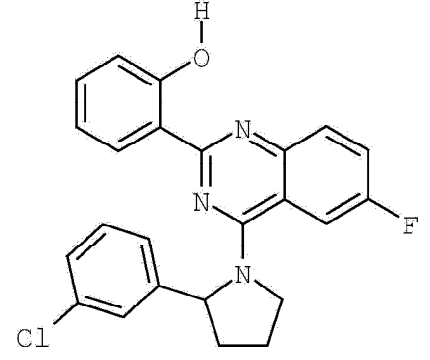
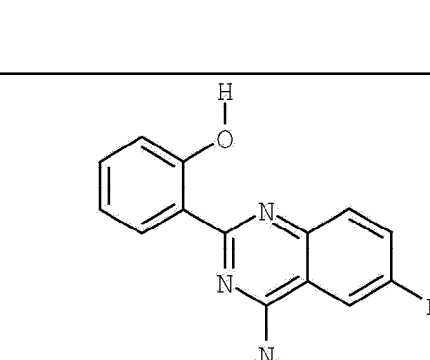
Соединение	№
	660
	661
	662

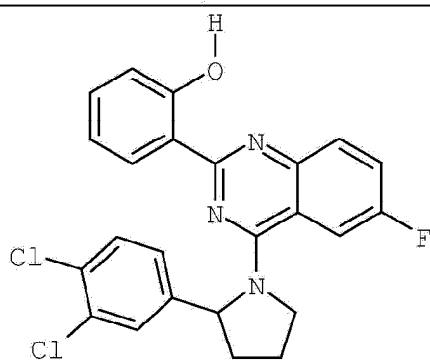
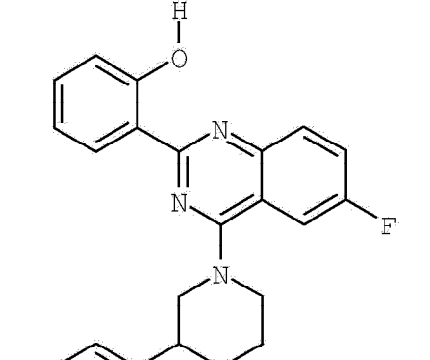
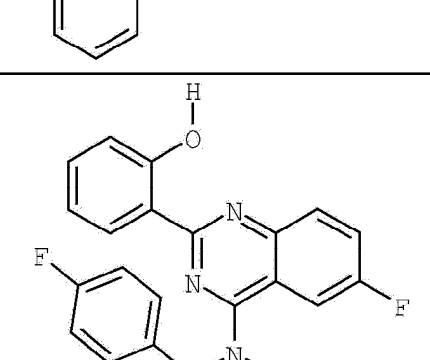
Соединение	№
	663
	664
	665

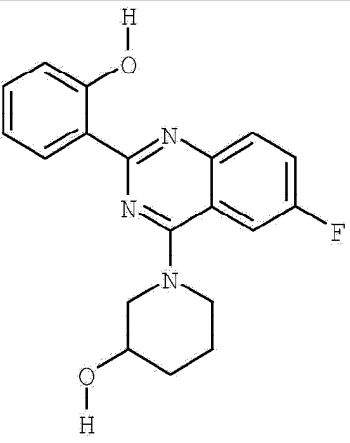
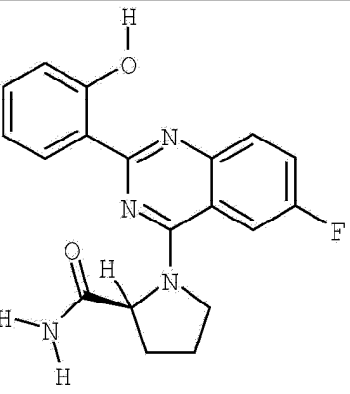
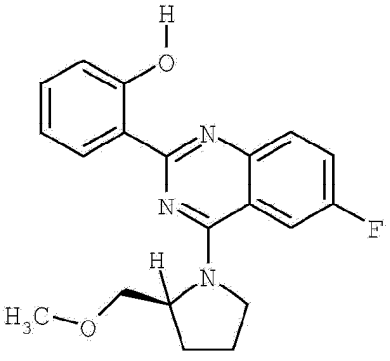
Соединение	№
	666
	668
	669

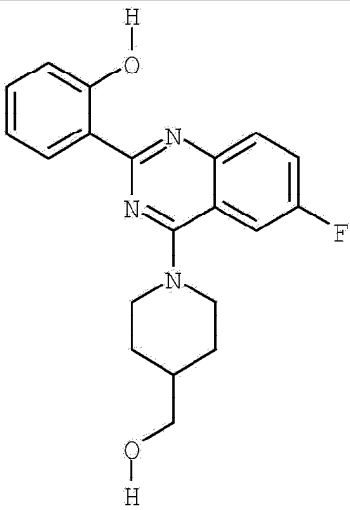
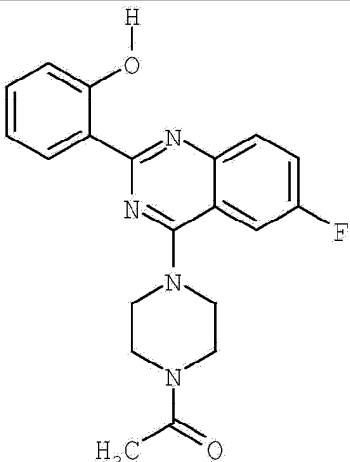
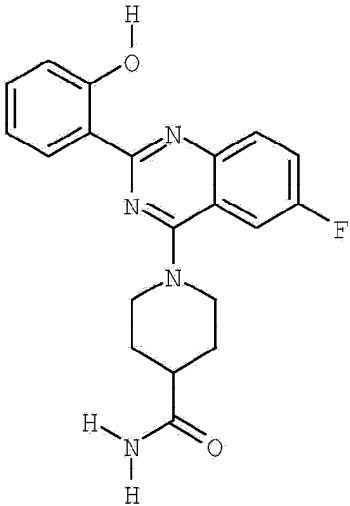
Соединение	№
	670
	671
	672

Соединение	№
	675
	676
	681

Соединение	№
	682
	683
	684

Соединение	№
	685
	686
	689

Соединение	№
	697
	701
	706

Соединение	№
	707
	711
	712

5

10

15

20

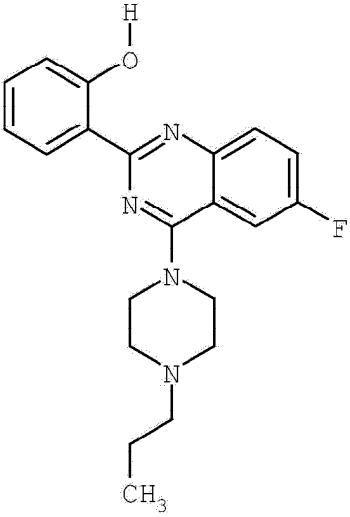
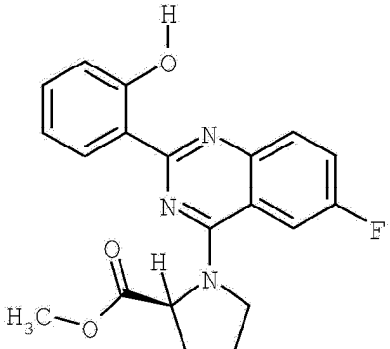
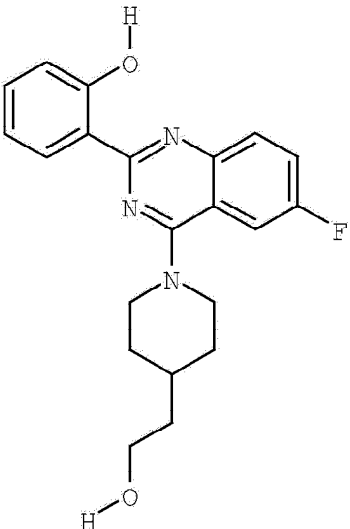
25

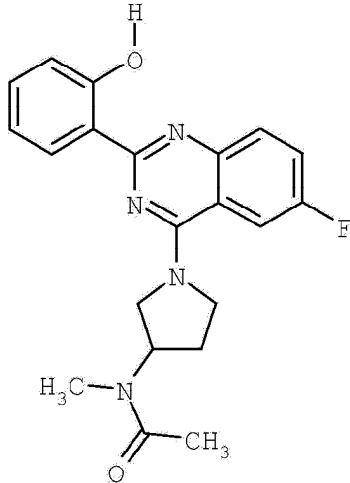
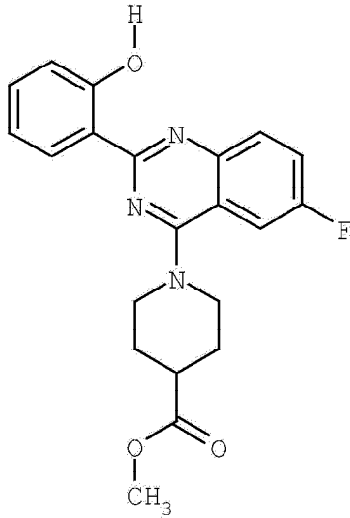
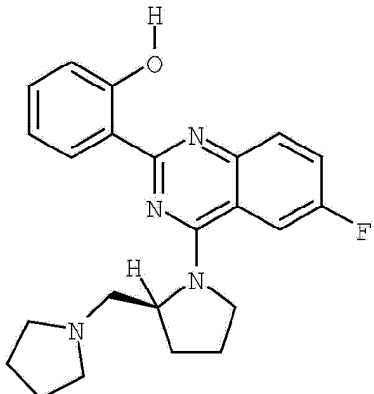
30

35

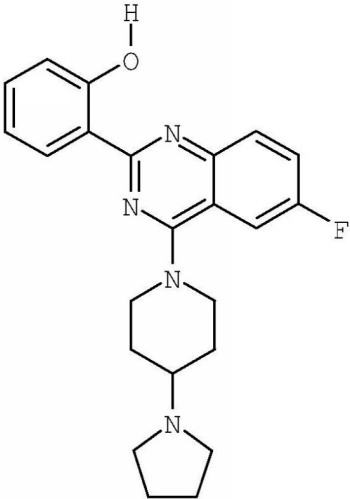
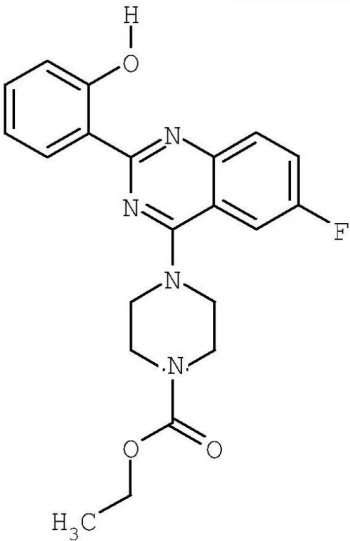
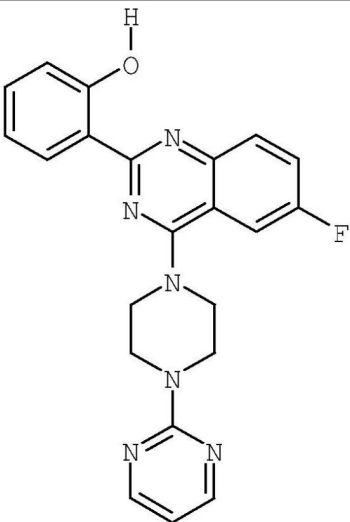
40

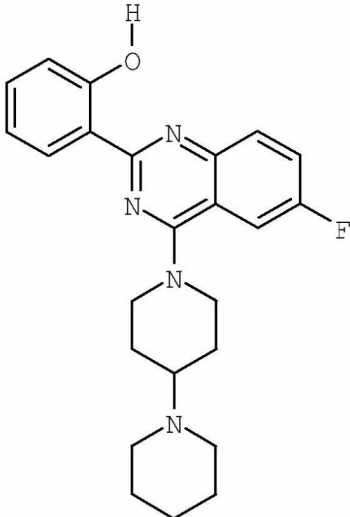
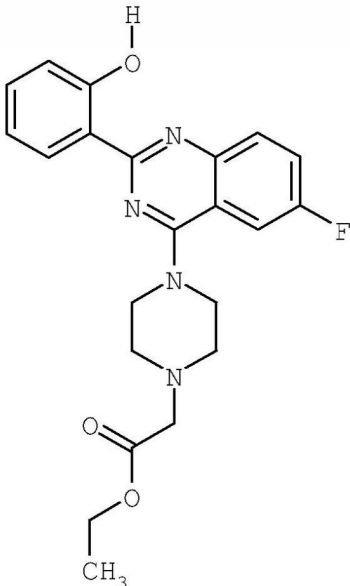
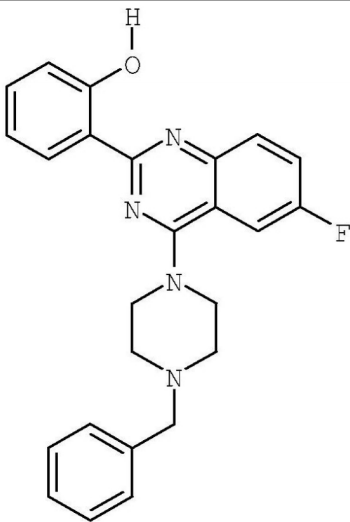
45

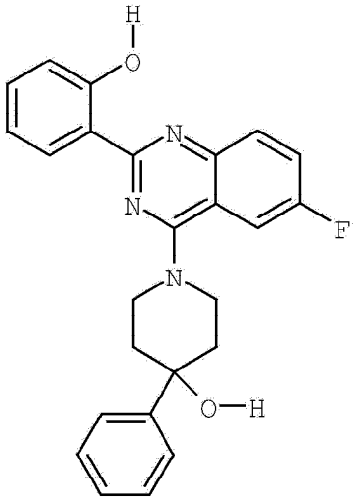
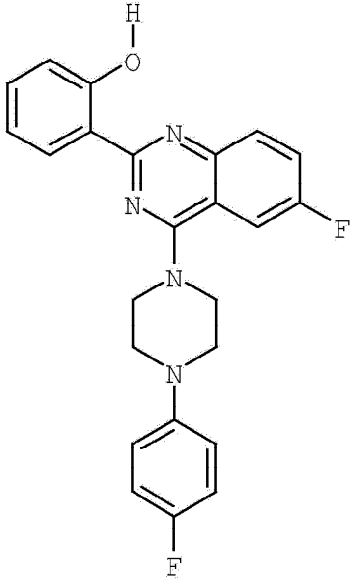
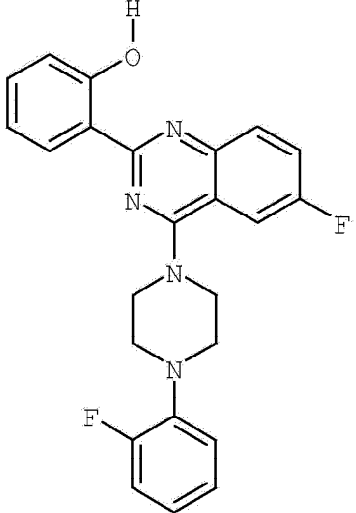
Соединение	№
	713
	715
	716

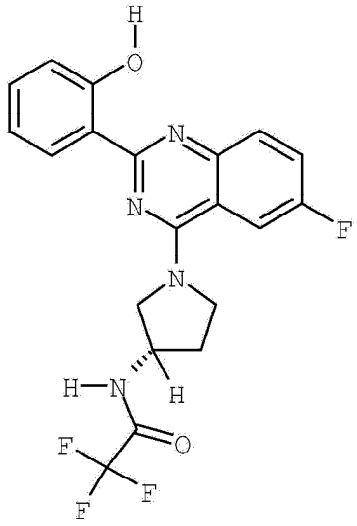
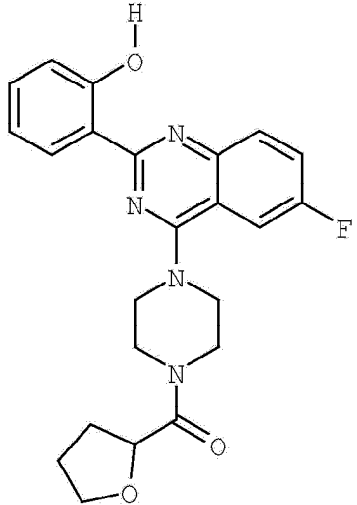
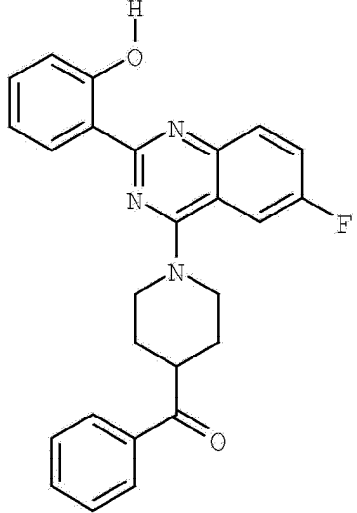
Соединение	№
	719
	720
	726

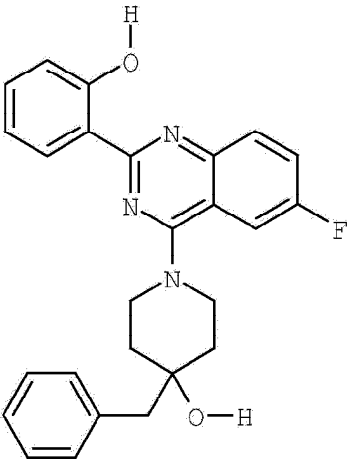
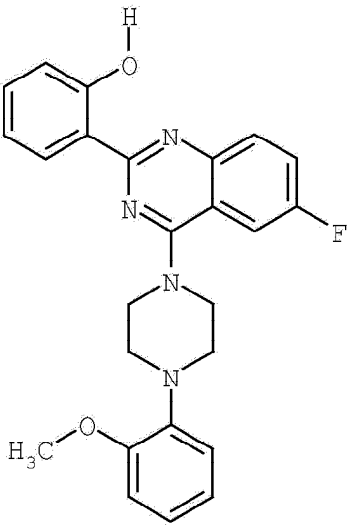
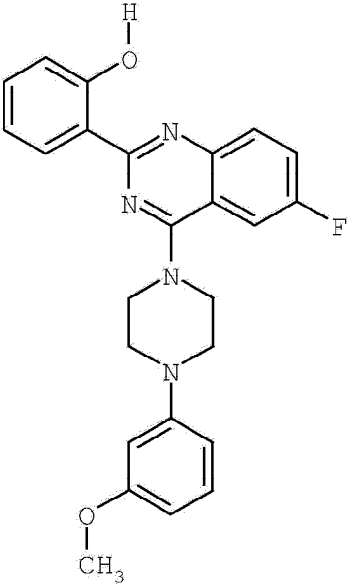
50

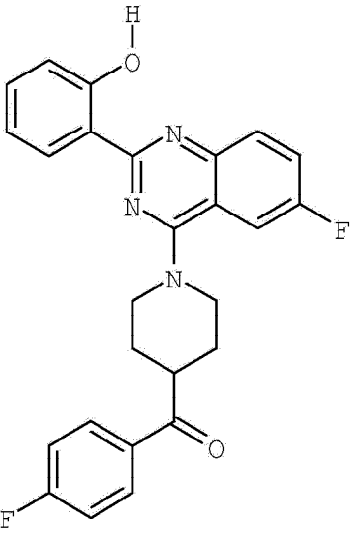
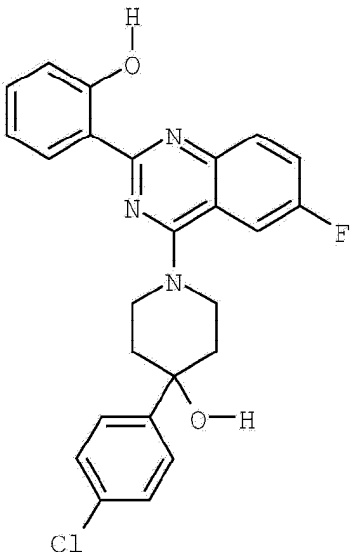
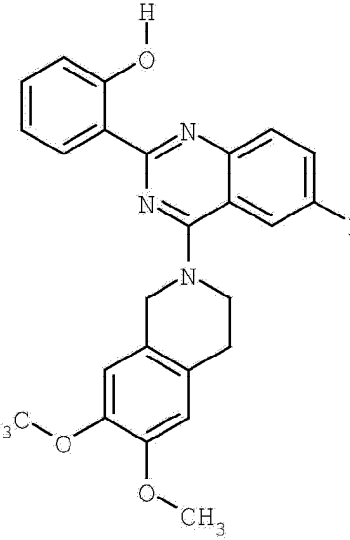
Соединение	№
	727
	728
	730

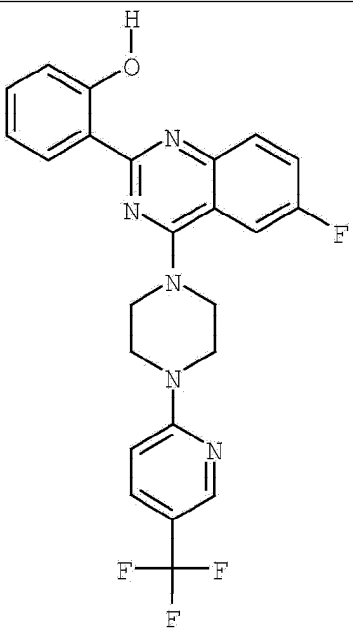
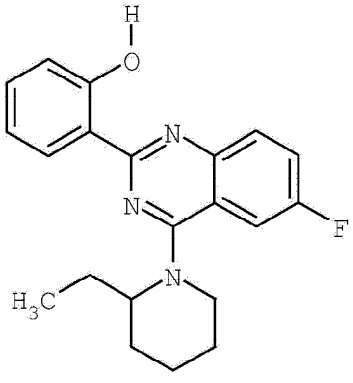
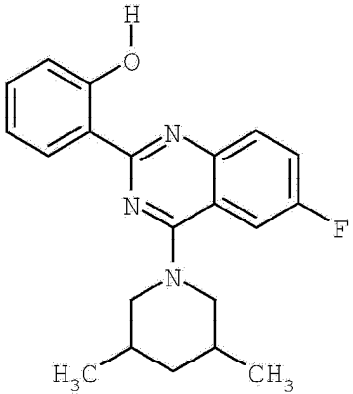
Соединение	№
	732
	733
	735

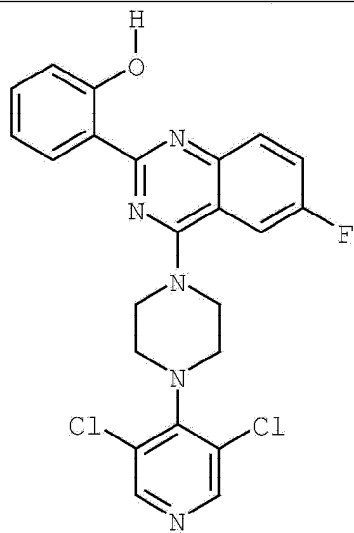
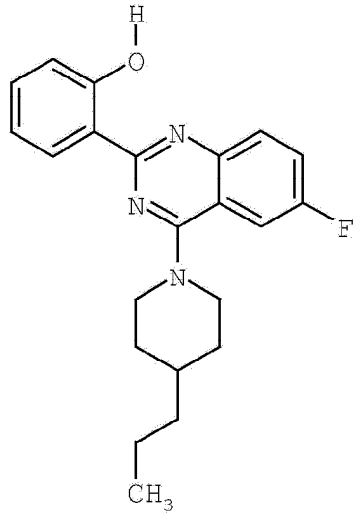
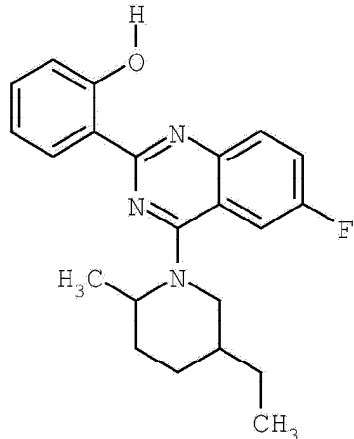
Соединение	№
	736
	737
	738

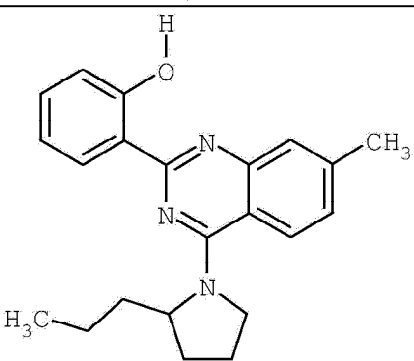
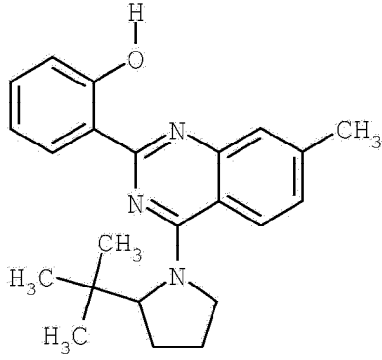
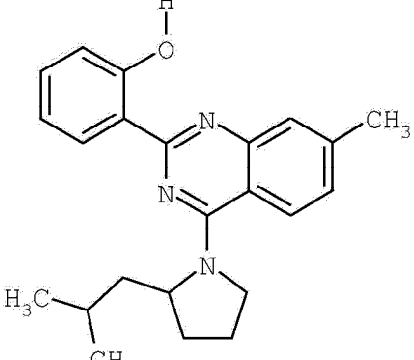
Соединение	№
	739
	740
	741

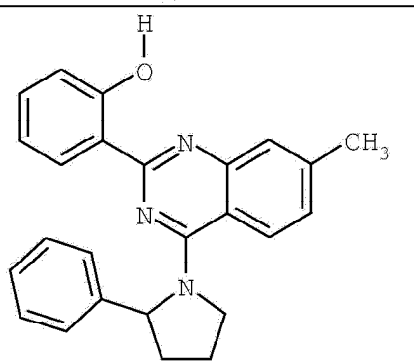
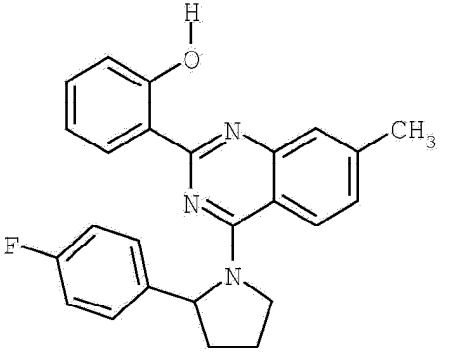
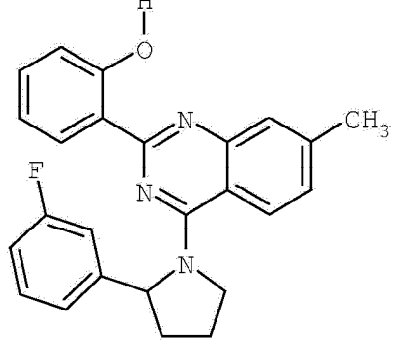
Соединение	№
	743
	744
	745

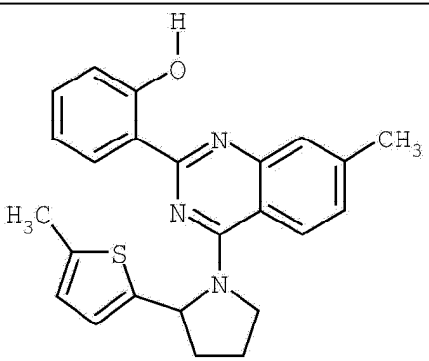
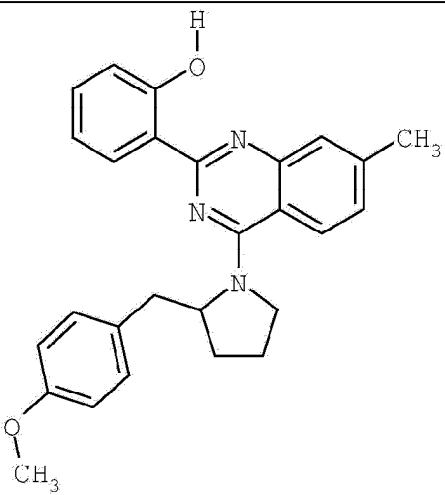
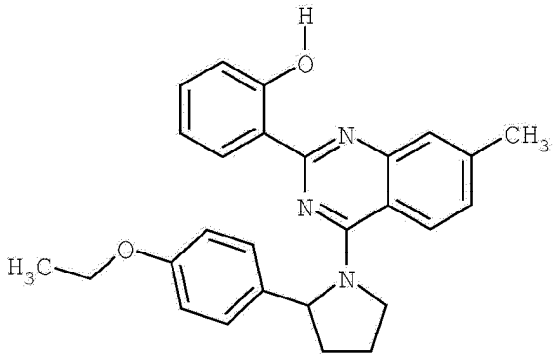
Соединение	№
	747
	748
	749

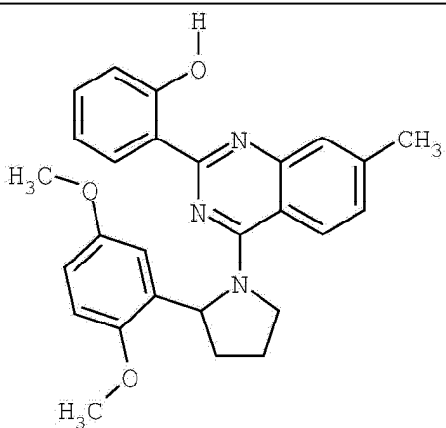
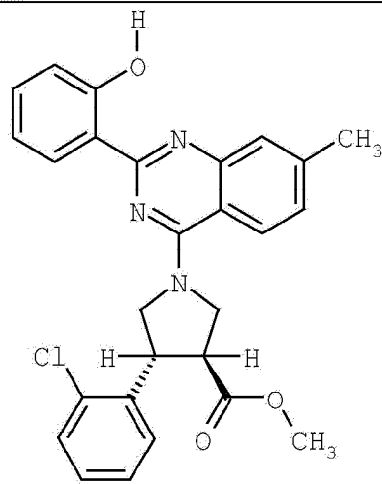
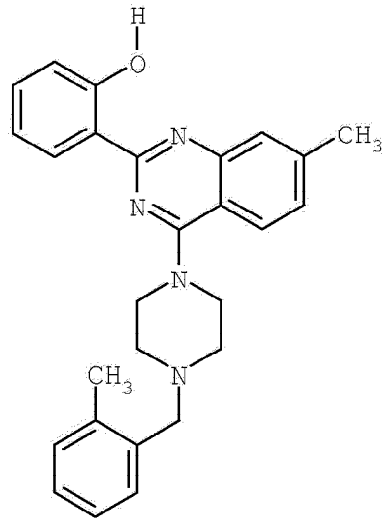
Соединение	№
	750
	751
	752

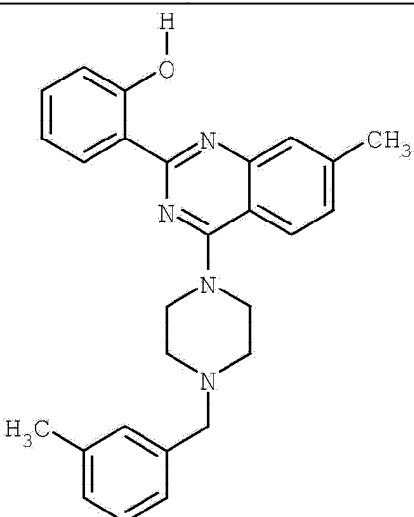
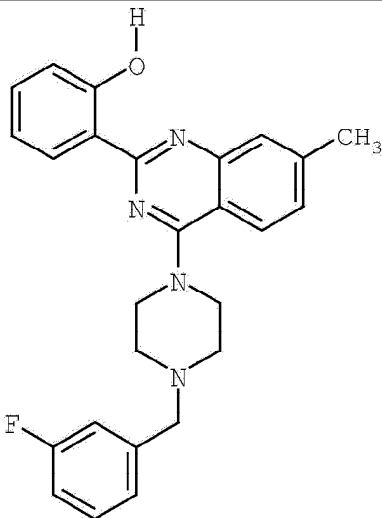
Соединение	№
	764
	767
	768

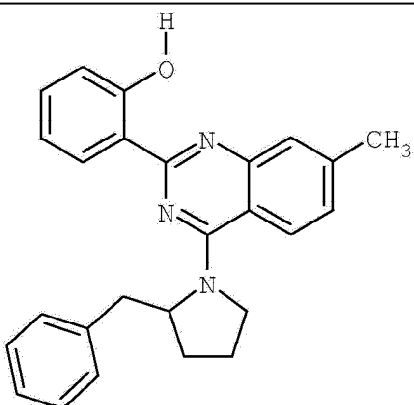
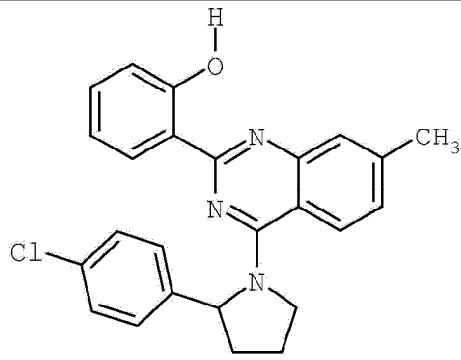
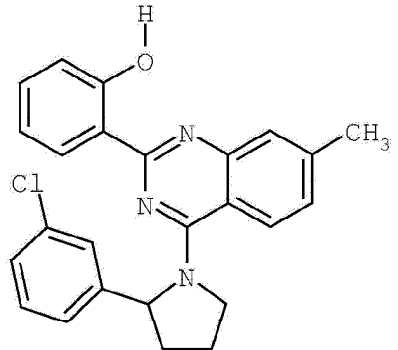
Соединение	№
	811
	812
	813

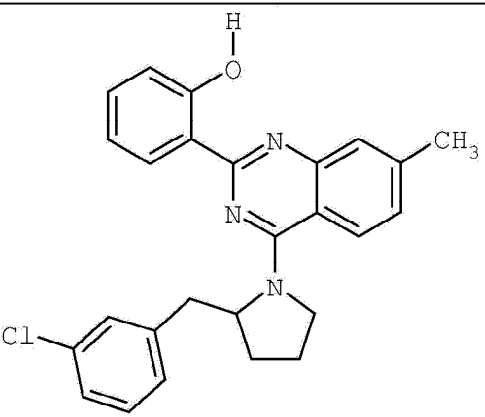
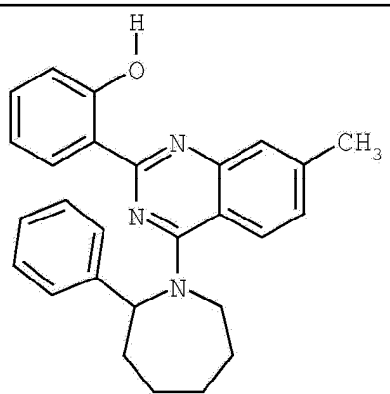
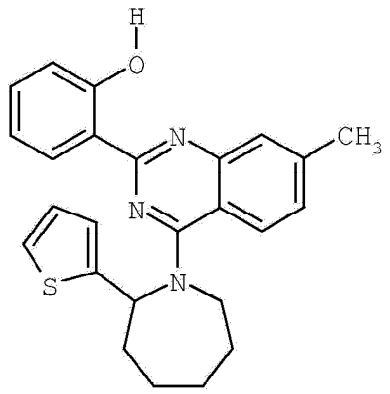
Соединение	№
	814
	815
	816

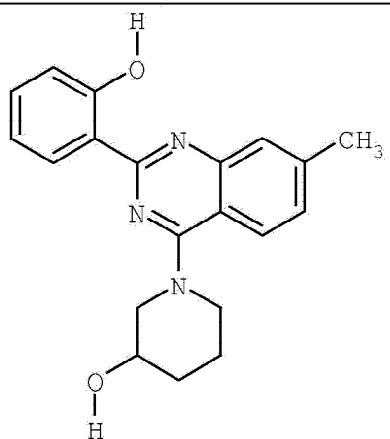
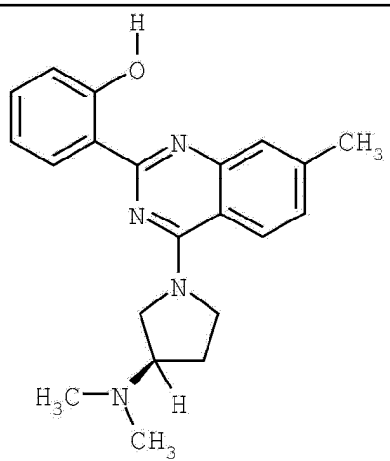
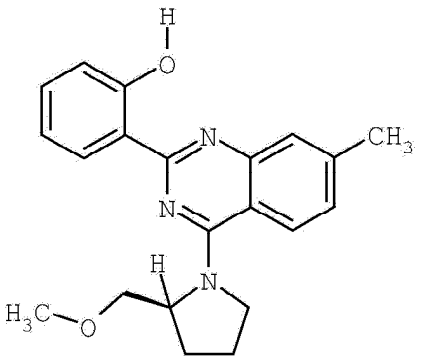
Соединение	№
	817
	818
	819

Соединение	№
	820
	821
	822

Соединение	№
	823
	824

Соединение	№
	831
	832
	833

Соединение	№
	834
	837
	838

Соединение	№
	847
	851
	854

5

10

15

20

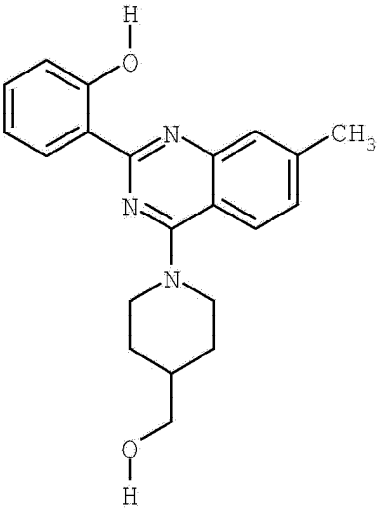
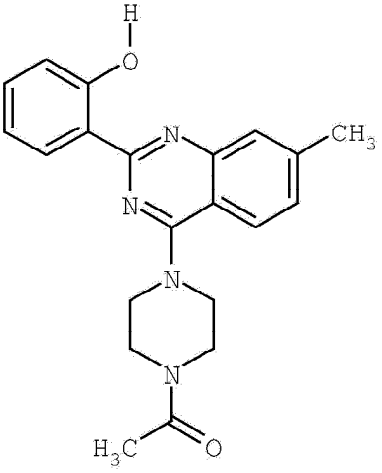
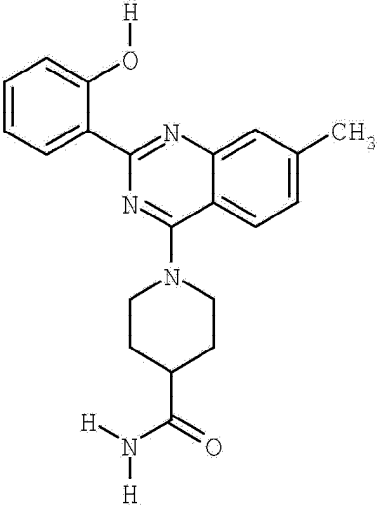
25

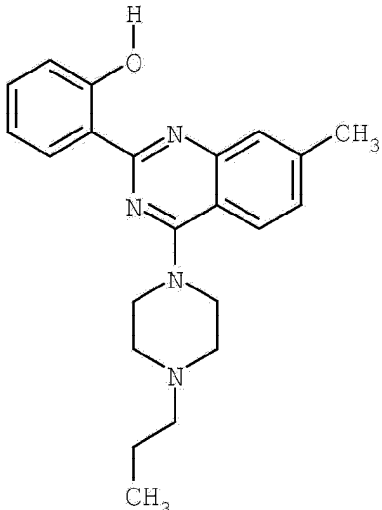
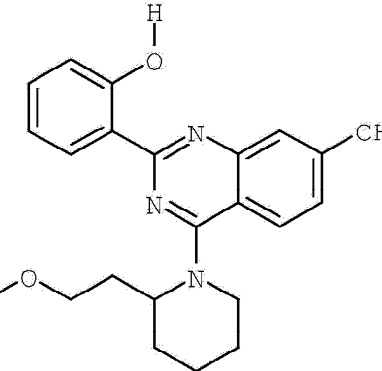
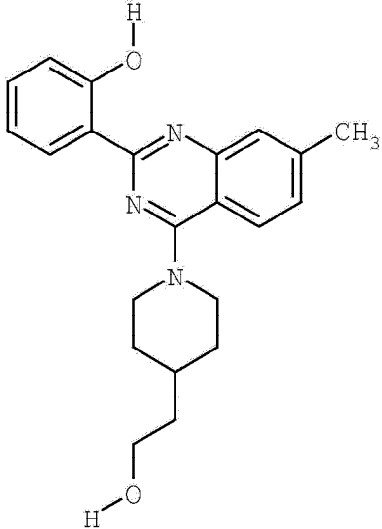
30

35

40

45

Соединение	№
	855
	860
	861

Соединение	№
	862
	865
	866

50

5

10

15

20

25

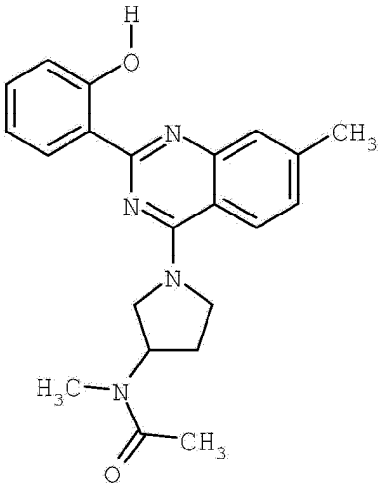
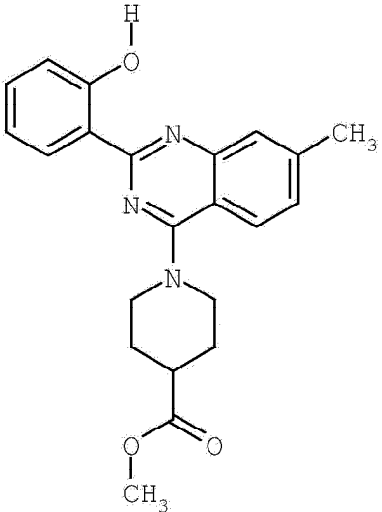
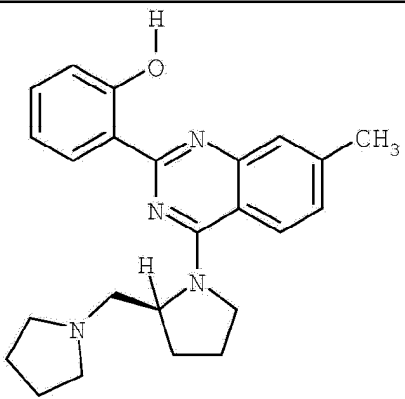
30

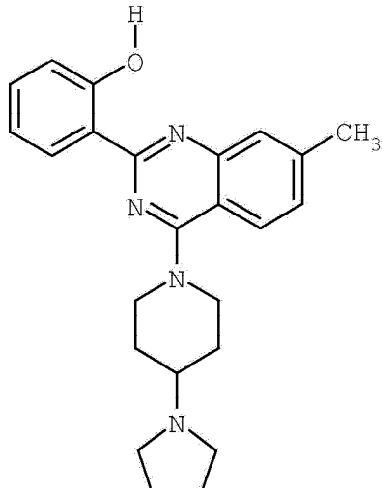
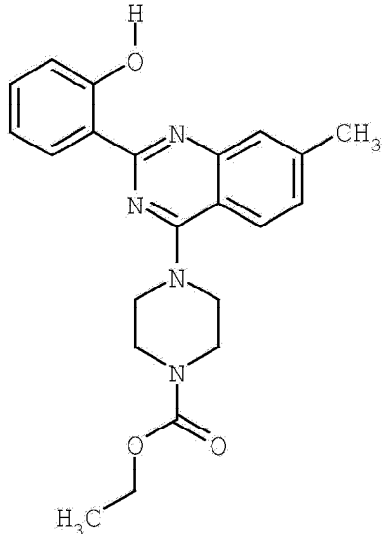
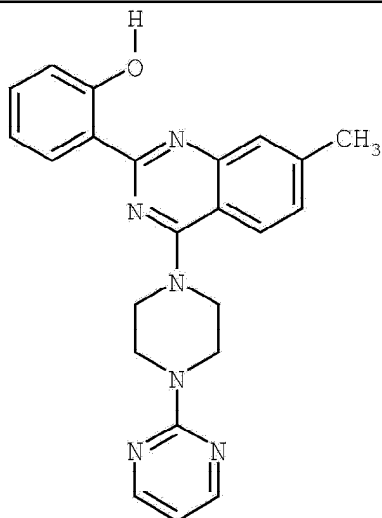
35

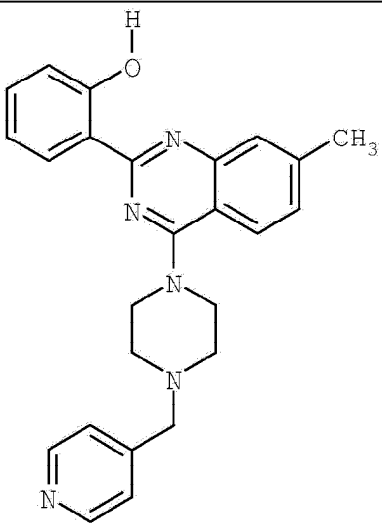
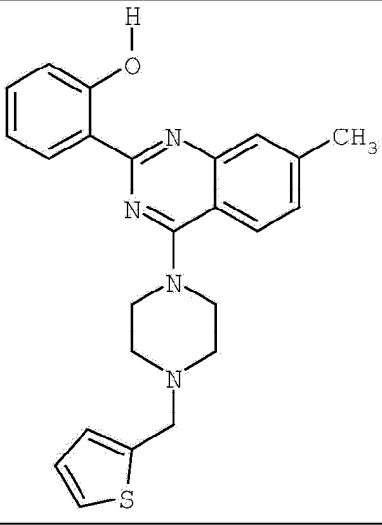
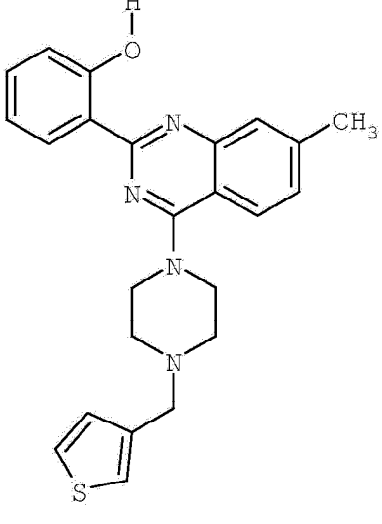
40

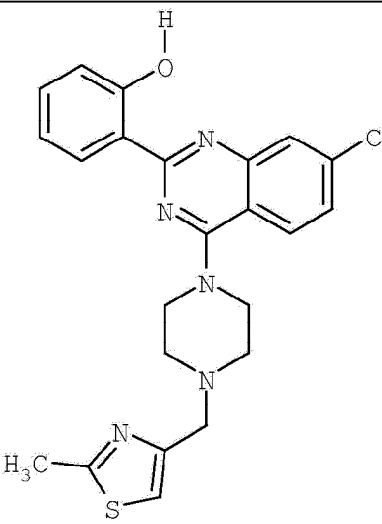
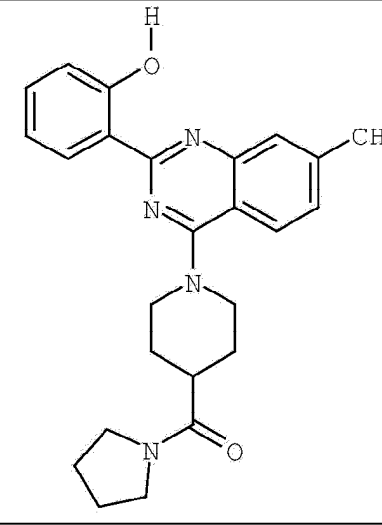
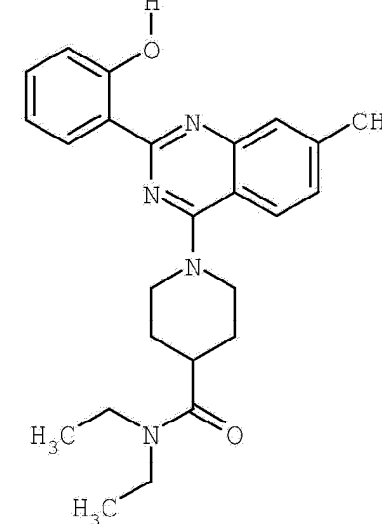
45

50

Соединение	№
	869
	870
	875

Соединение	№
	876
	877
	880

Соединение	№
	882
	883
	884

Соединение	№
	885
	886
	887

5

10

15

20

25

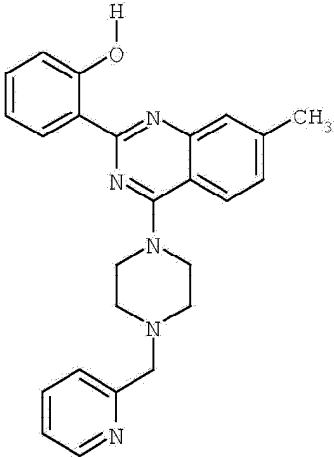
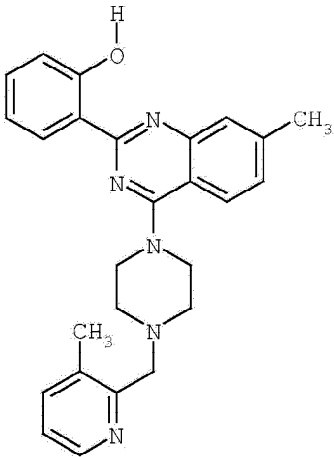
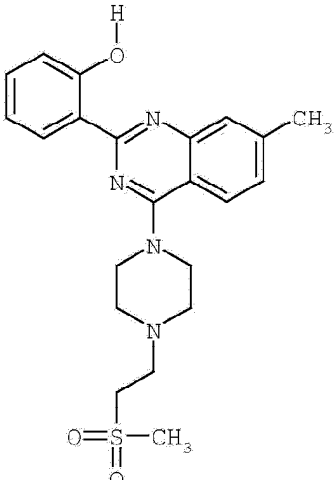
30

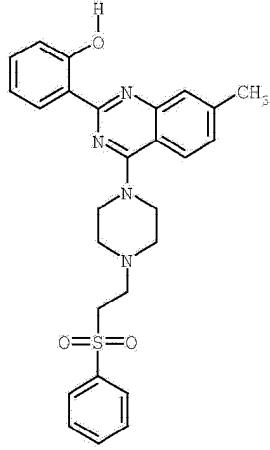
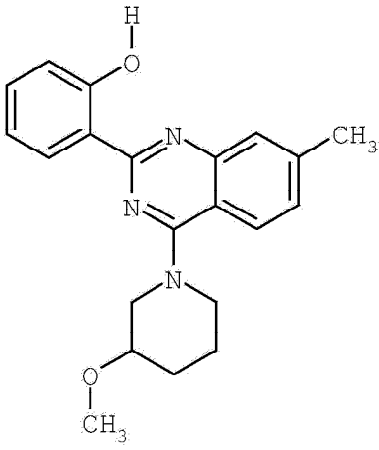
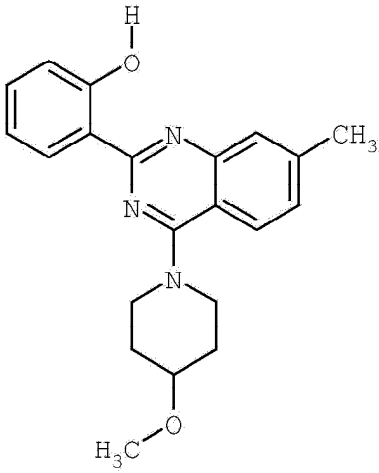
35

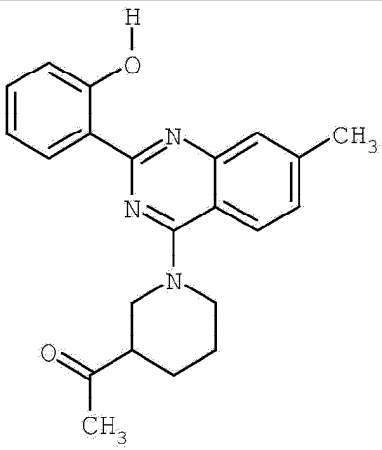
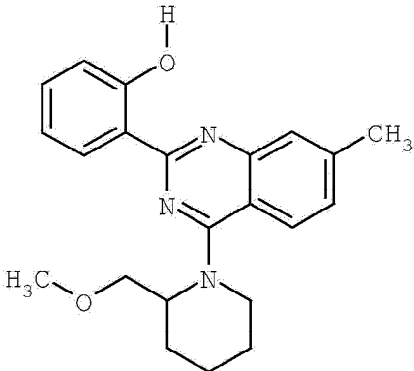
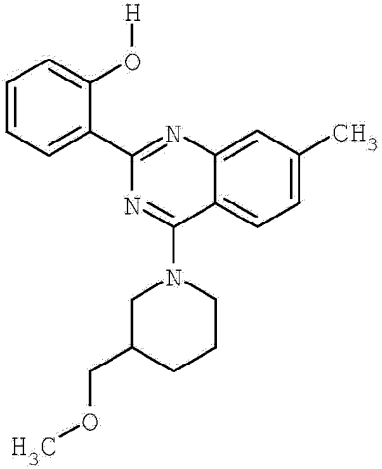
40

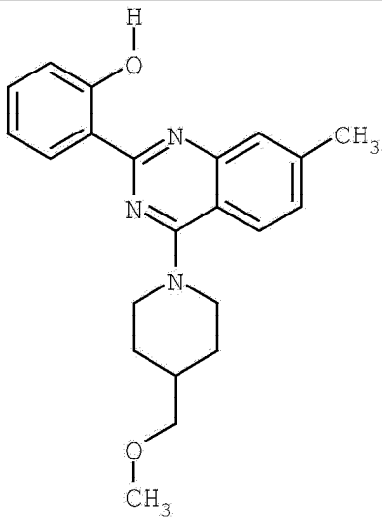
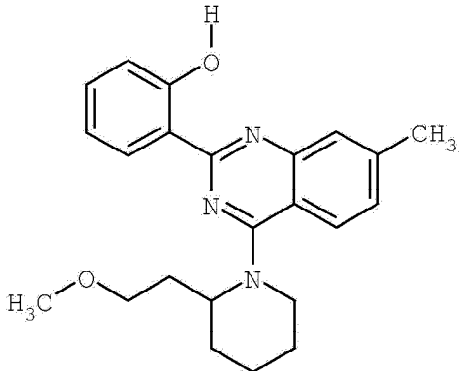
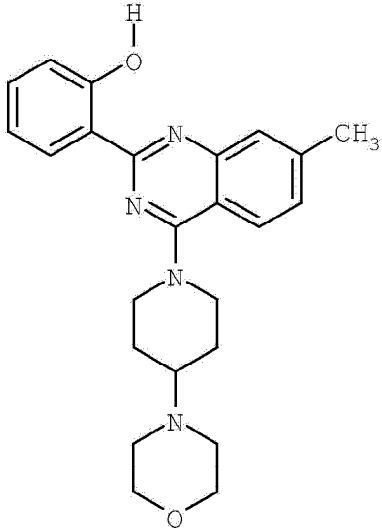
45

50

Соединение	№
	899
	900
	901

Соединение	№
	904
	905
	906

Соединение	№
	907
	908
	909

Соединение	№
	910
	911
	912

5

10

15

20

25

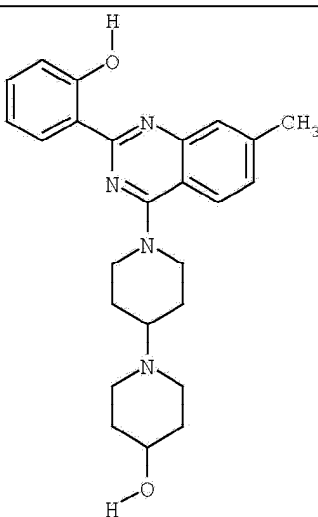
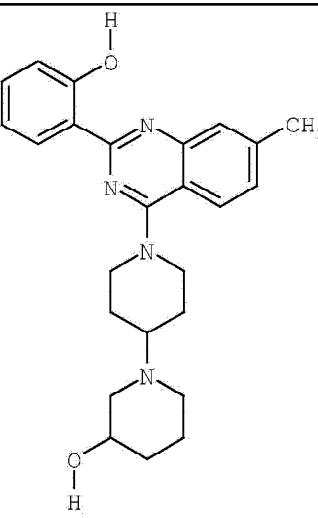
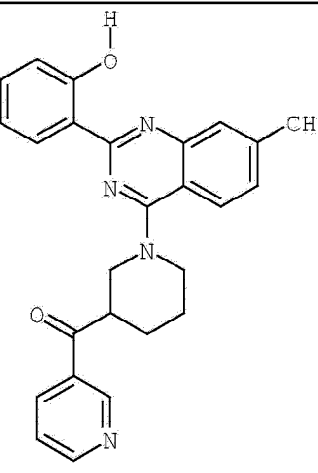
30

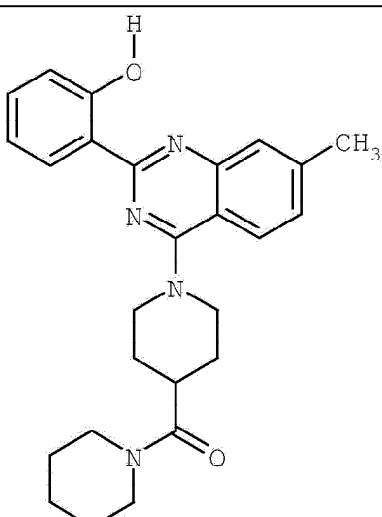
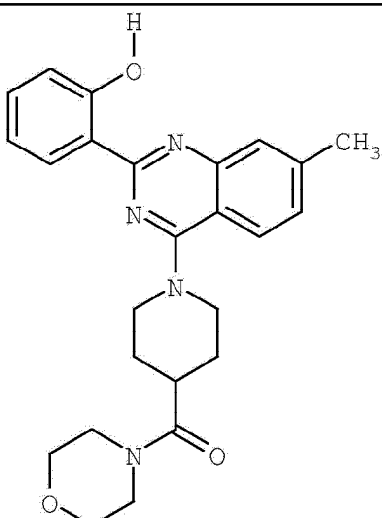
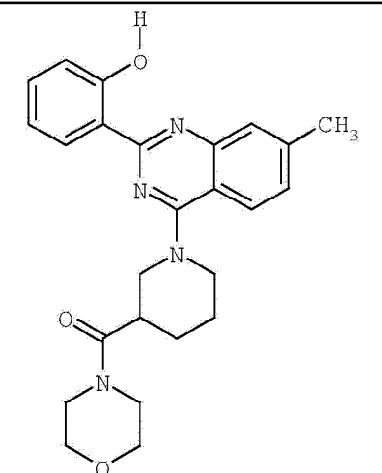
35

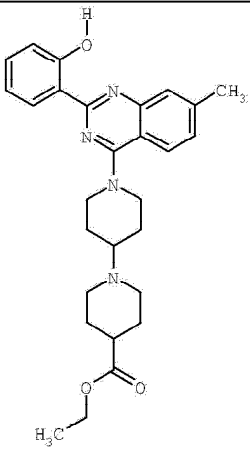
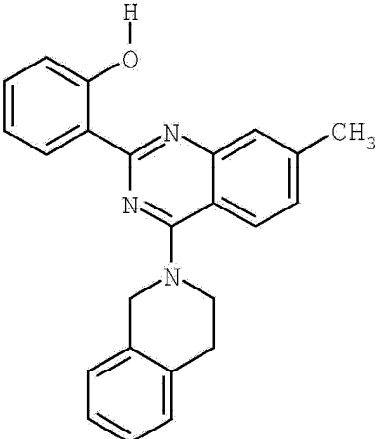
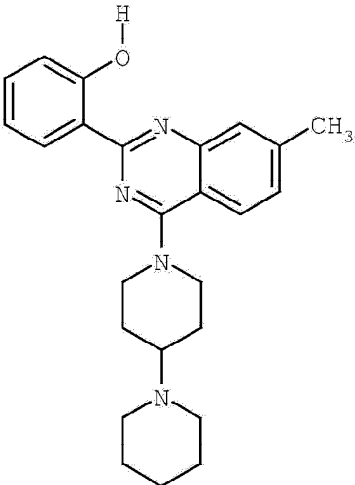
40

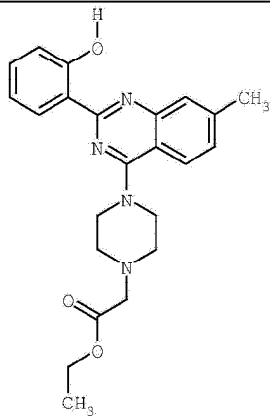
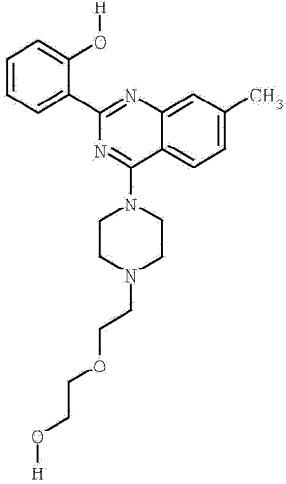
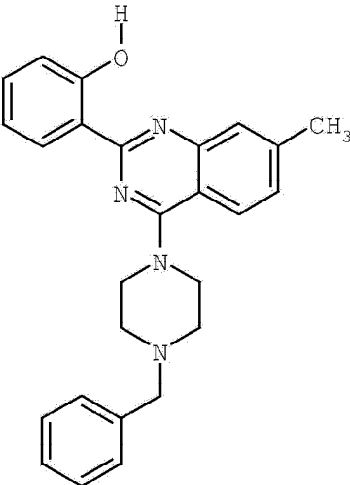
45

50

Соединение	№
	913
	914
	915

Соединение	№
	916
	917
	918

Соединение	№
	919
	932
	935

Соединение	№
	936
	937
	938

5

10

15

20

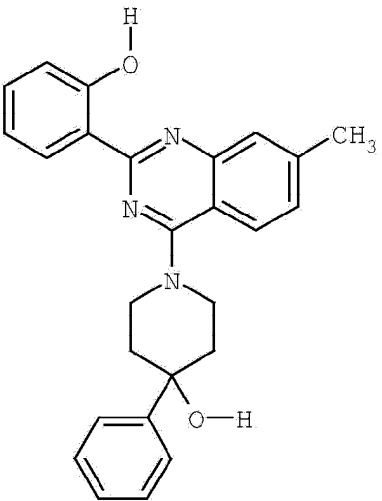
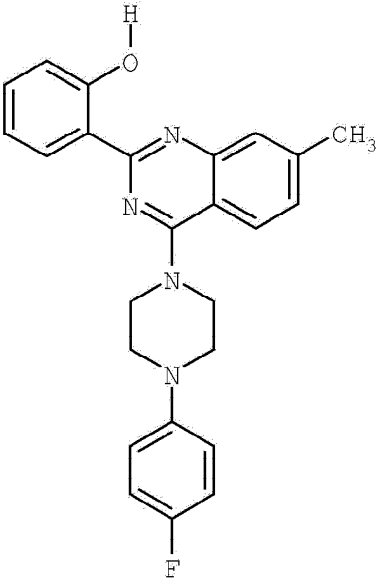
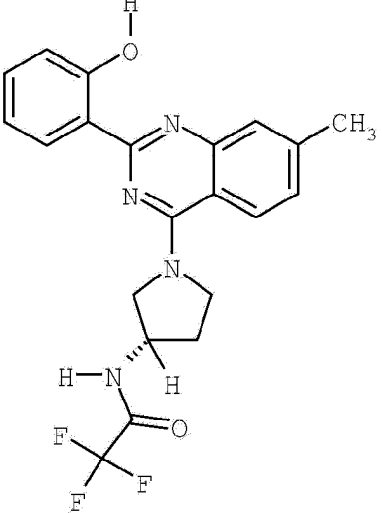
25

30

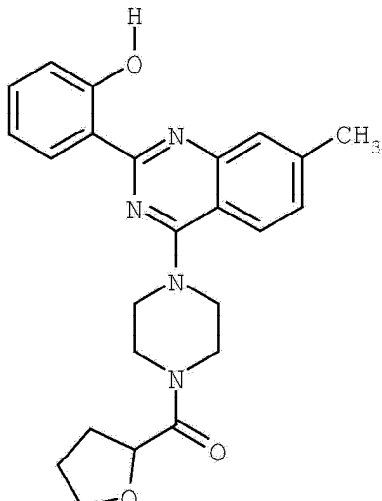
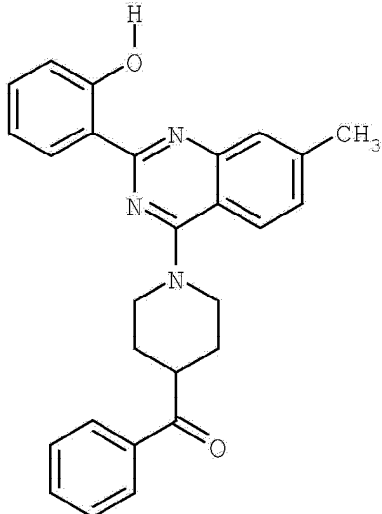
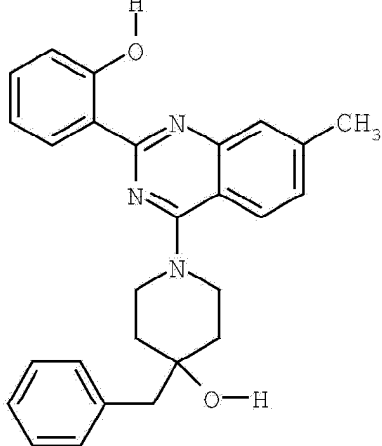
35

40

45

Соединение	№
	939
	940
	941

50

Соединение	№
	942
	943
	945

5

10

15

20

25

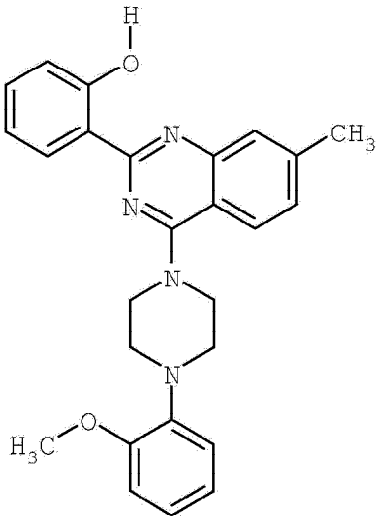
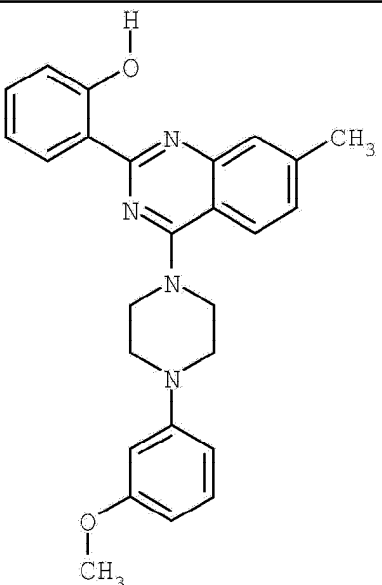
30

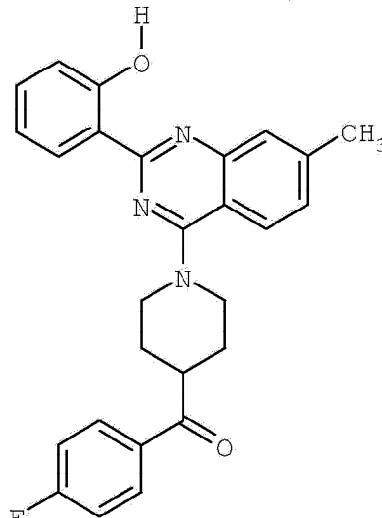
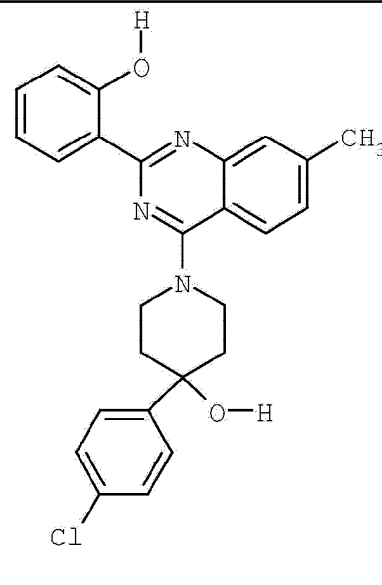
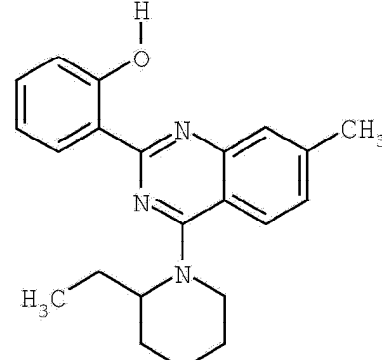
35

40

45

50

Соединение	№
	946
	947

Соединение	№
	949
	950
	951

5

10

15

20

25

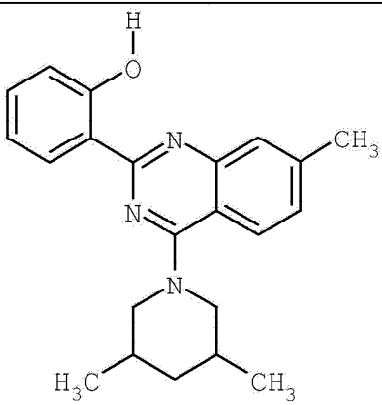
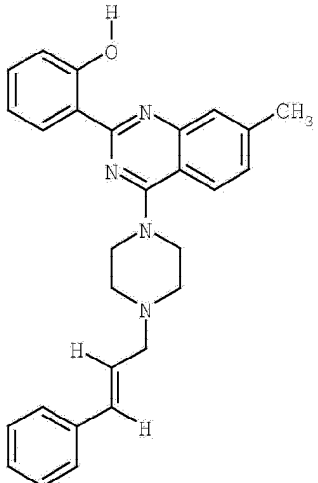
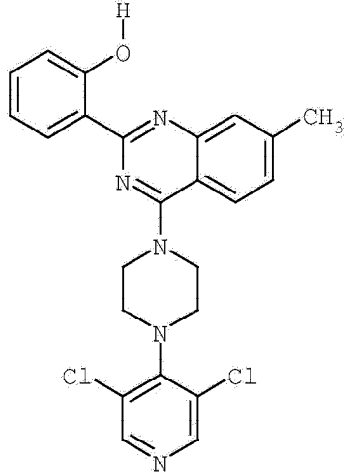
30

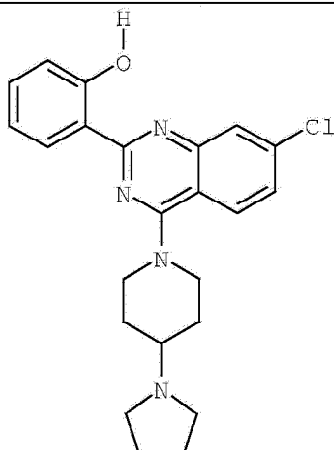
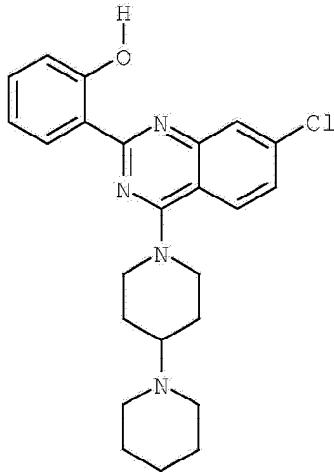
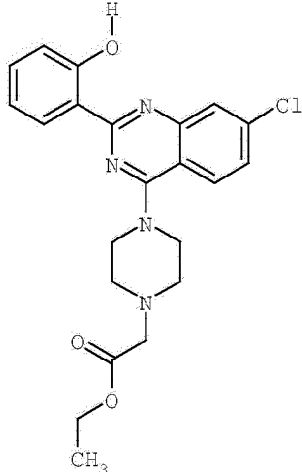
35

40

45

50

Соединение	№
	952
	963
	965

Соединение	№
	987
	990
	991

5

10

15

20

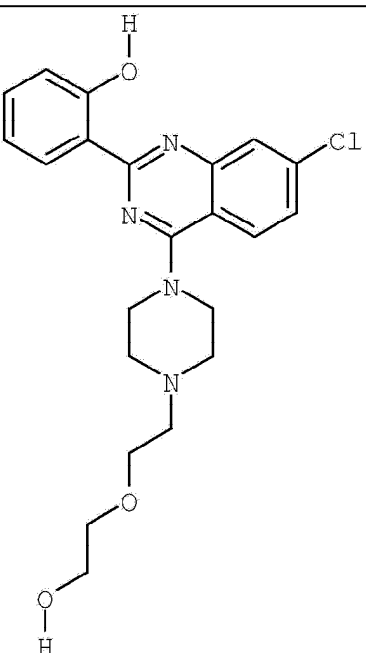
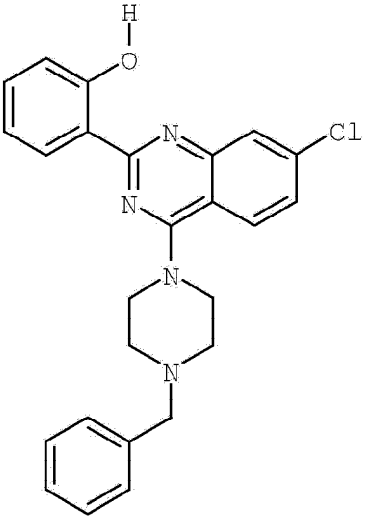
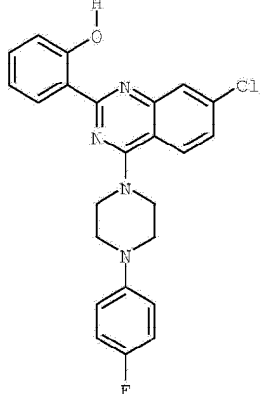
25

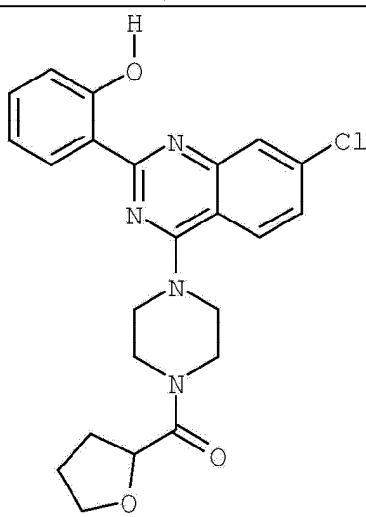
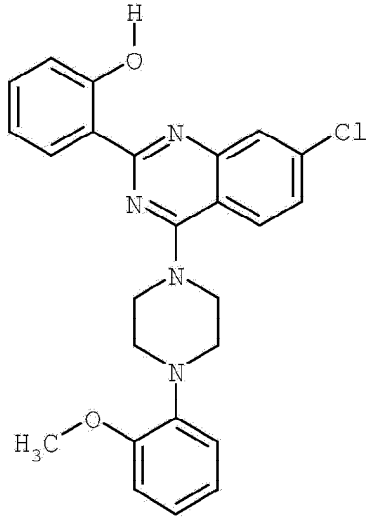
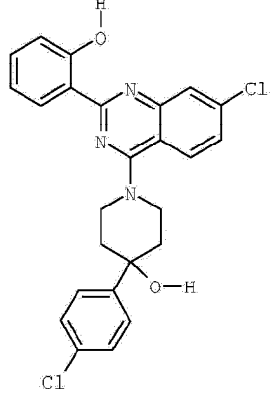
30

35

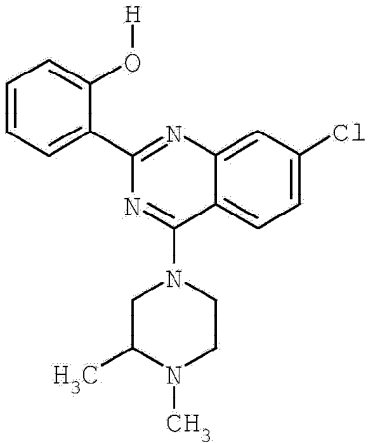
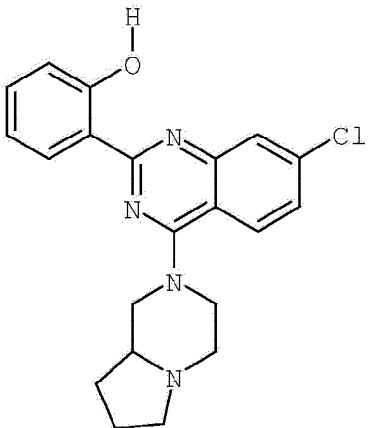
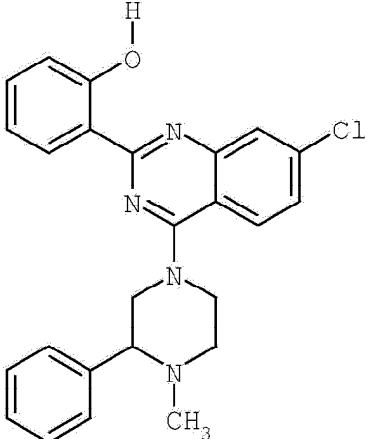
40

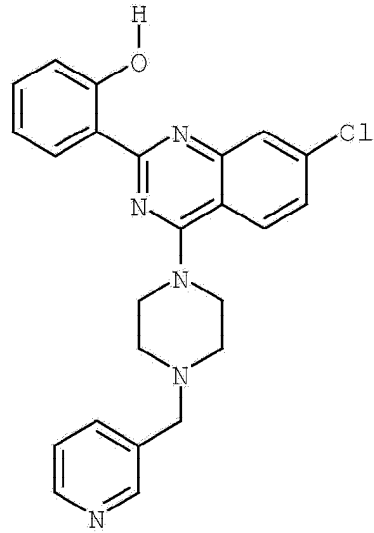
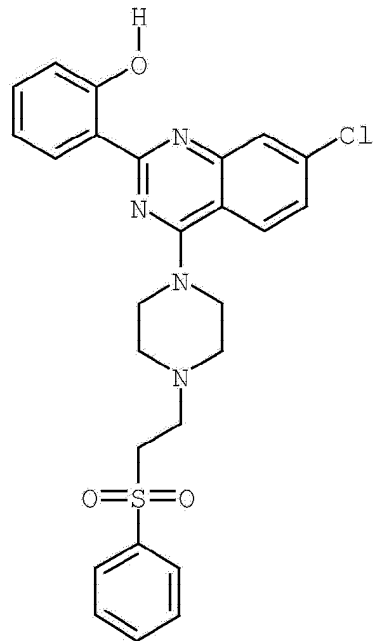
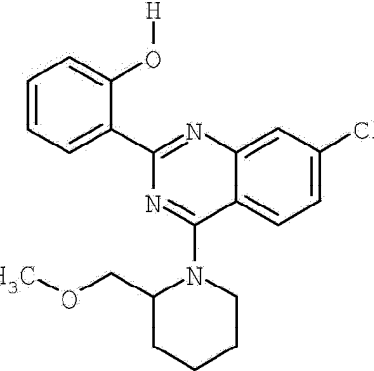
45

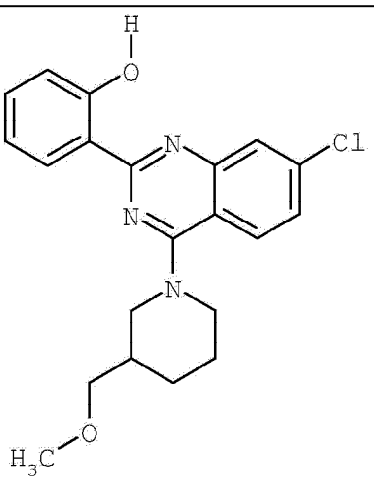
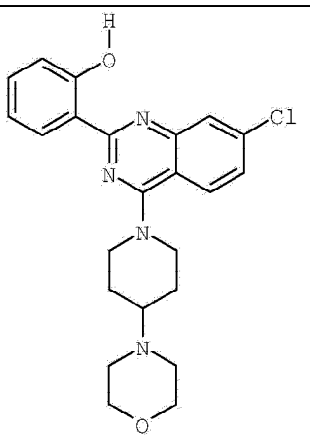
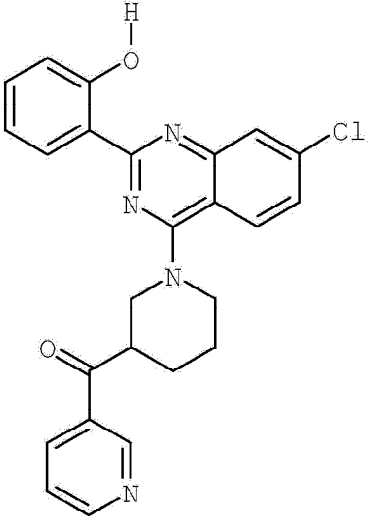
Соединение	№
	992
	993
	994

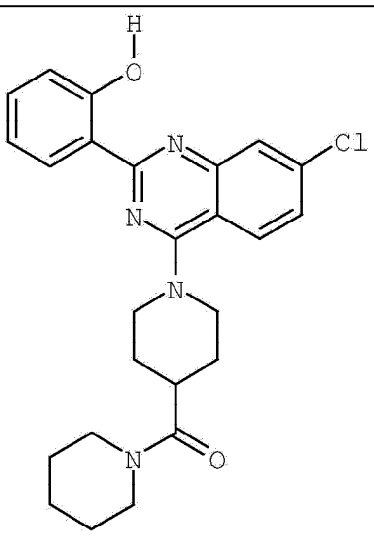
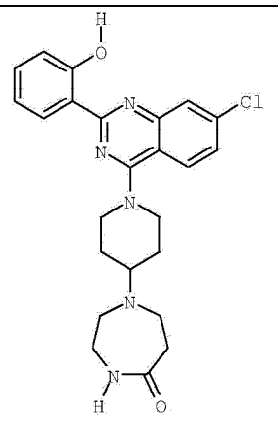
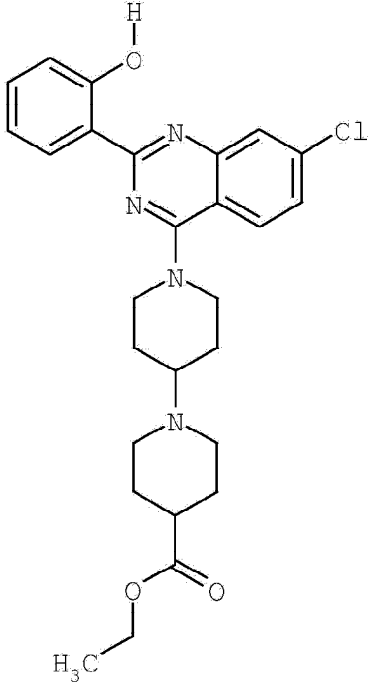
Соединение	№
	995
	997
	998

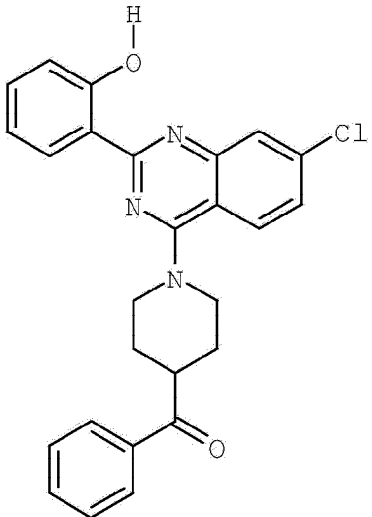
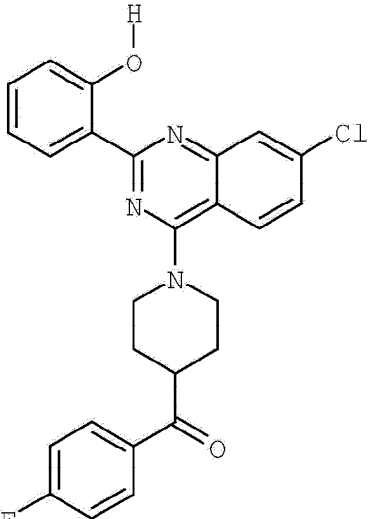
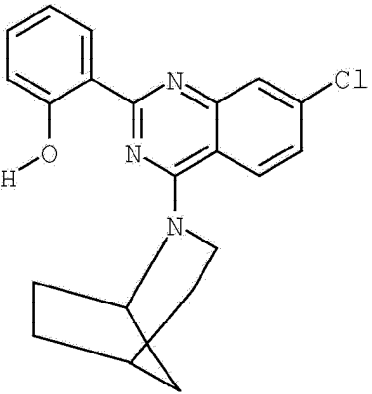
50

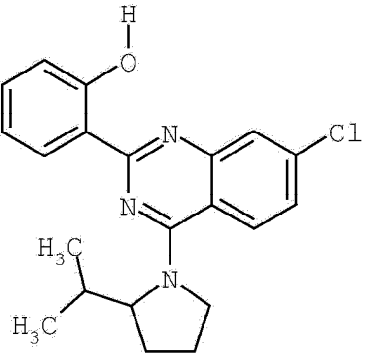
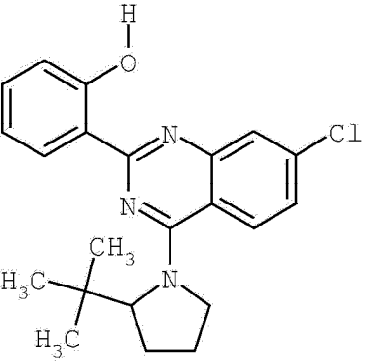
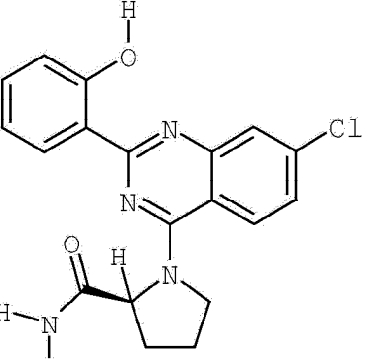
Соединение	№
	1000
	1001
	1003

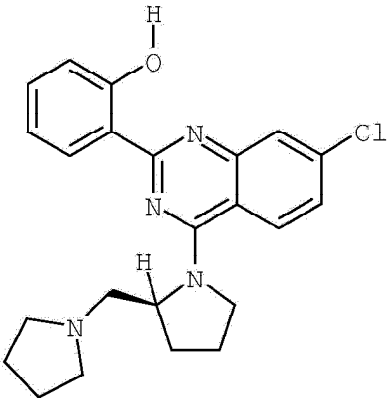
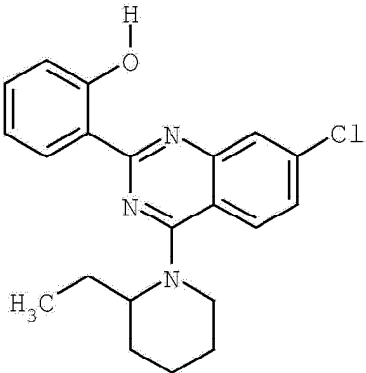
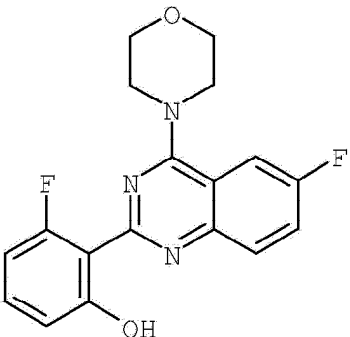
Соединение	№
	1004
	1005
	1006

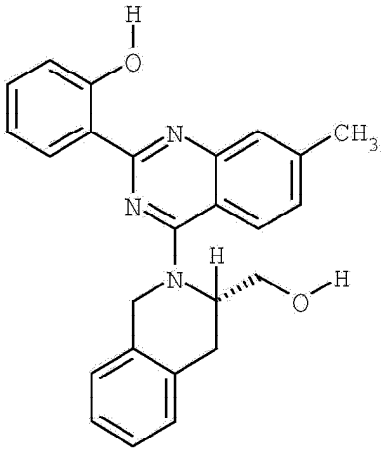
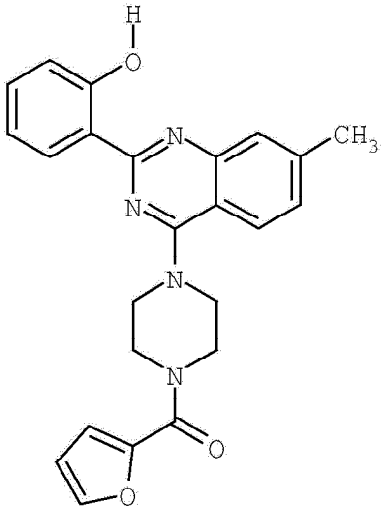
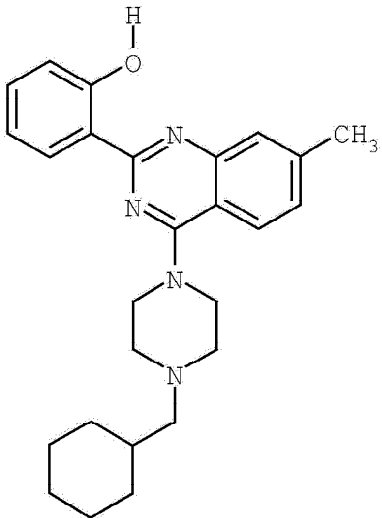
Соединение	№
	1007
	1008
	1009

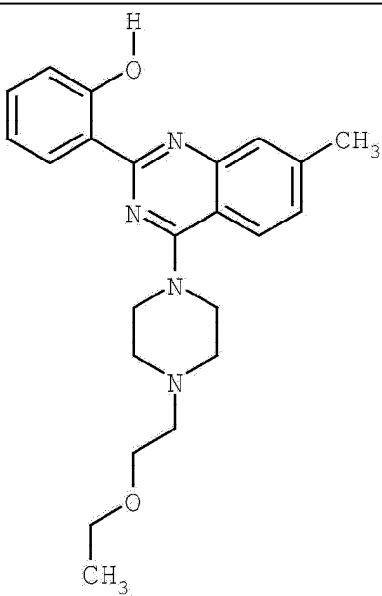
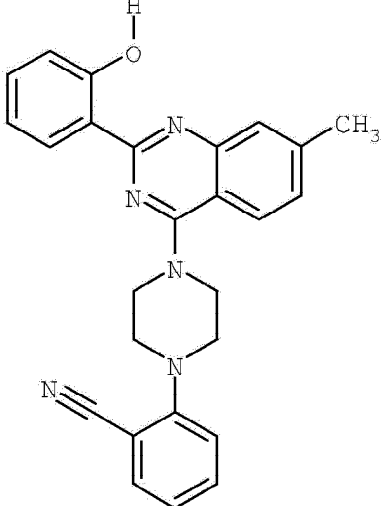
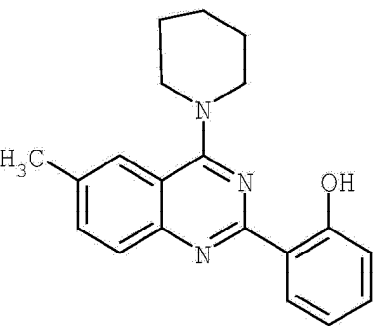
Соединение	№
	1010
	1011
	1012

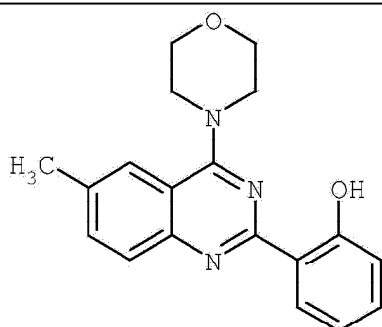
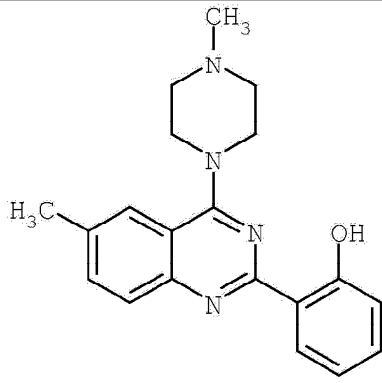
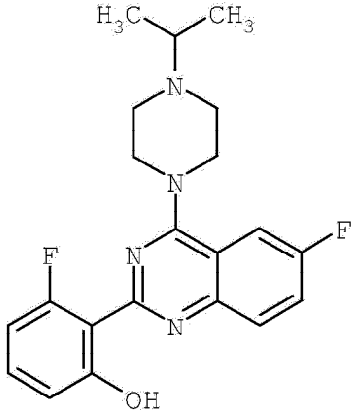
Соединение	№
	1016
	1017
	1019

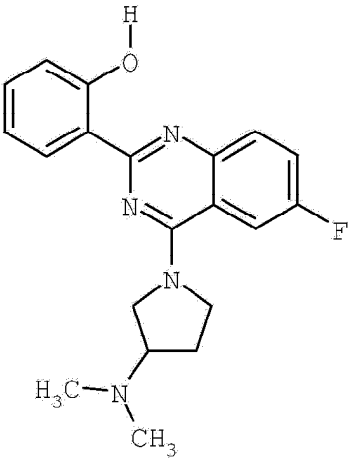
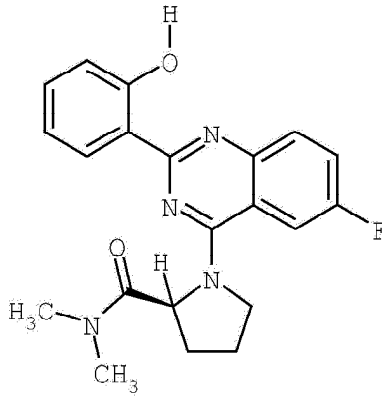
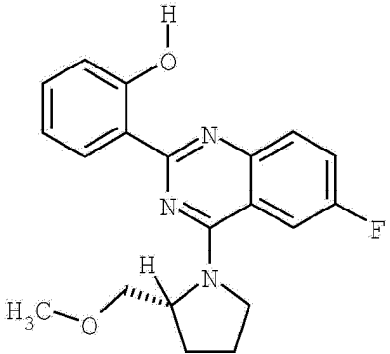
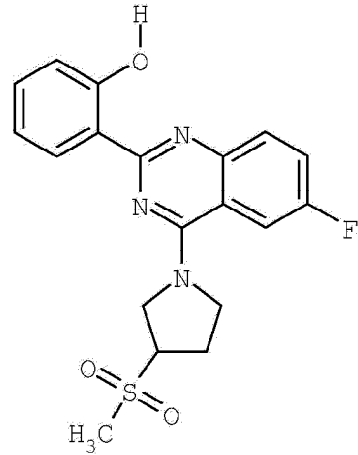
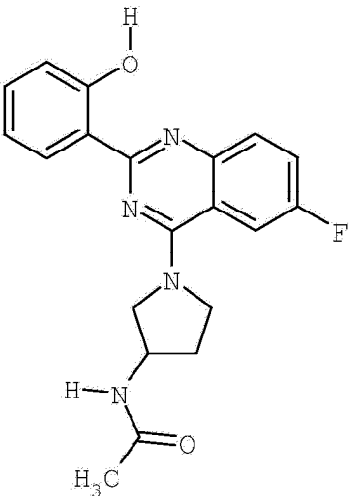
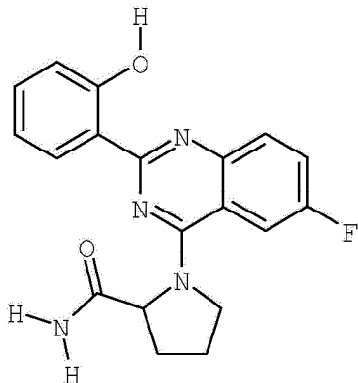
Соединение	№
	1020
	1025
	1027

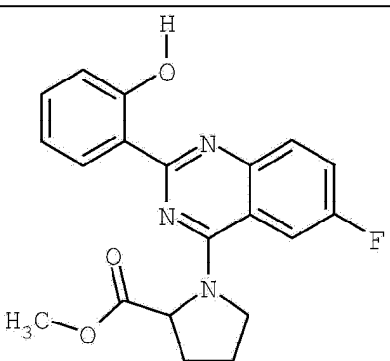
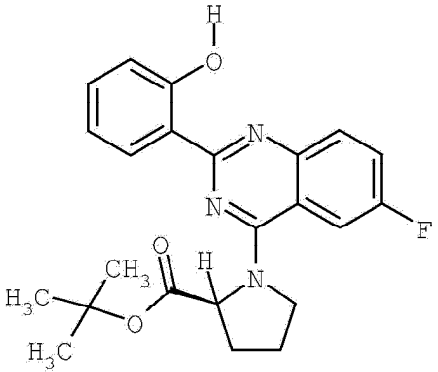
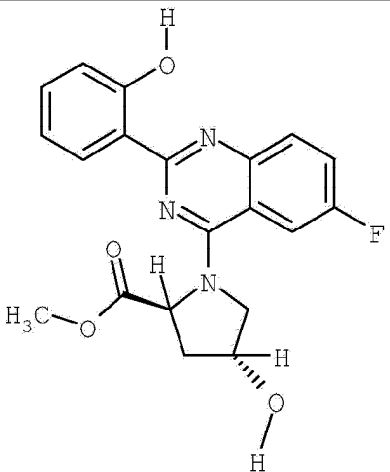
Соединение	№
	1031
	1033
	1045

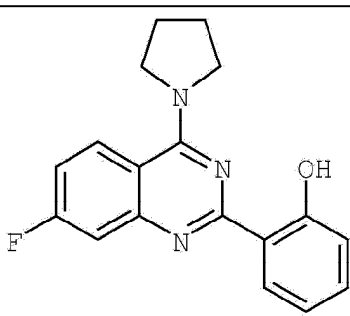
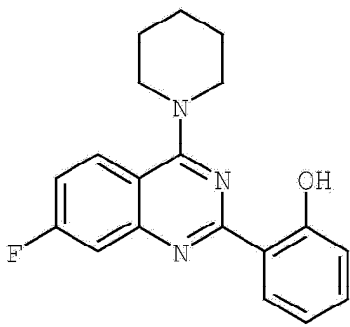
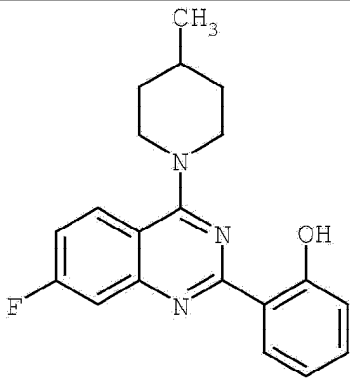
Соединение	№
	1054
	1056
	1057

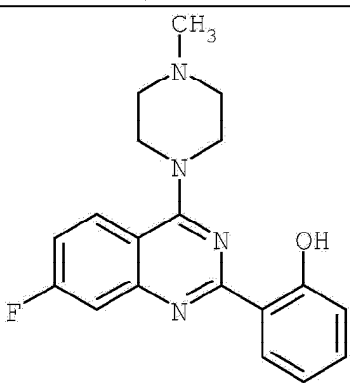
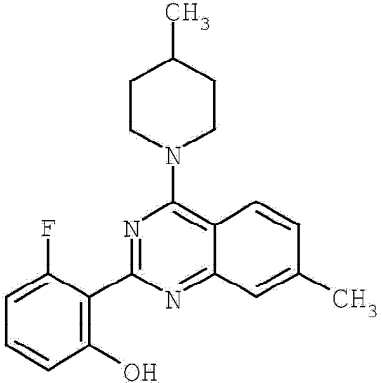
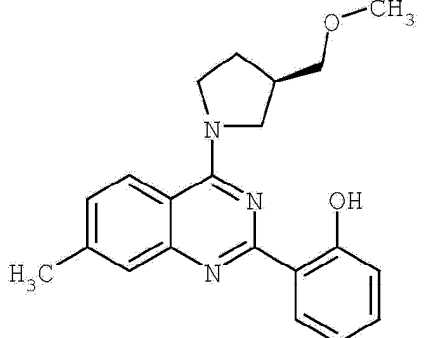
Соединение	№
	1058
	1060
	1061

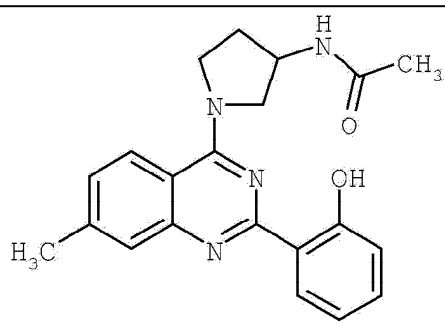
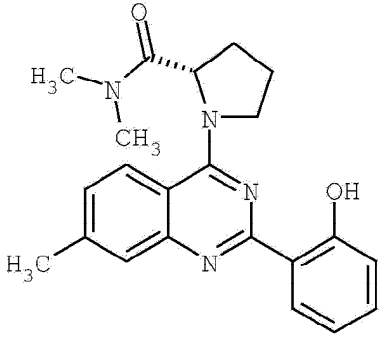
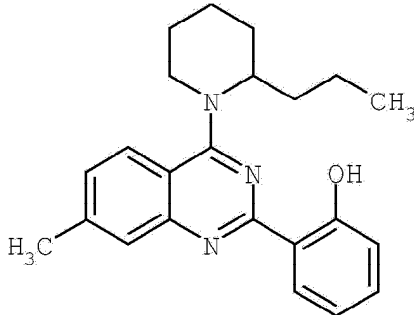
Соединение	№
	1062
	1063
	1065

Соединение	№	Соединение	№
	1066		1069
	1067		1070
	1068		1071

Соединение	№
	1072
	1073
	1074

Соединение	№
	1078
	1079
	1080

Соединение	№
	1081
	1083
	1084

Соединение	№
	1085
	1086
	1089

5

10

15

20

25

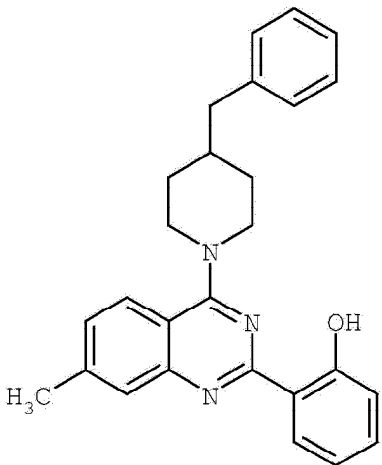
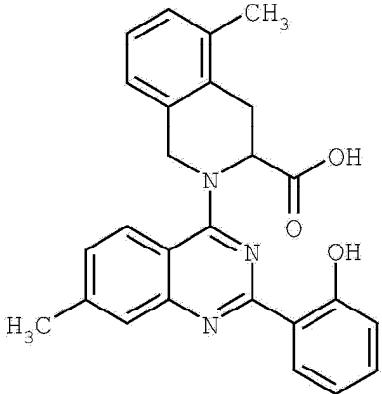
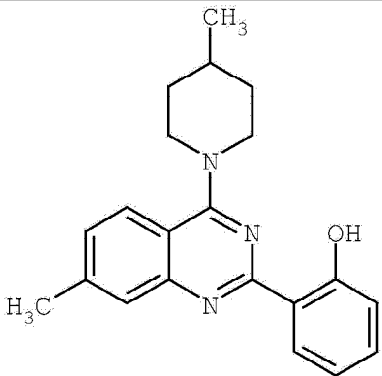
30

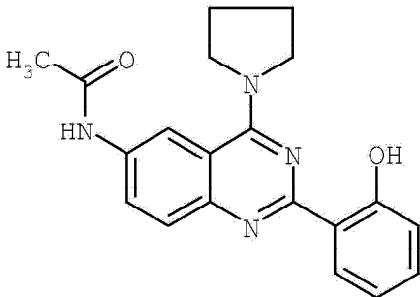
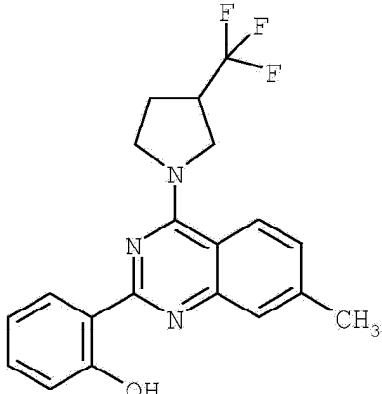
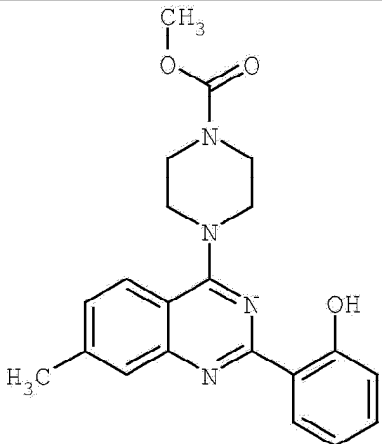
35

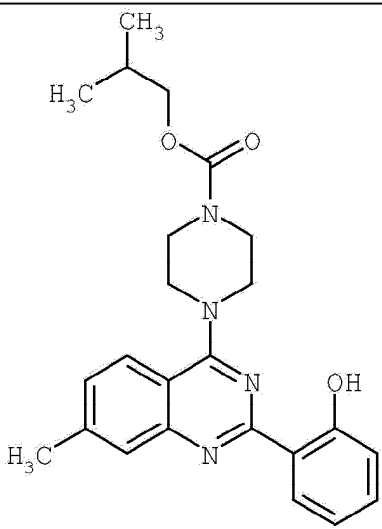
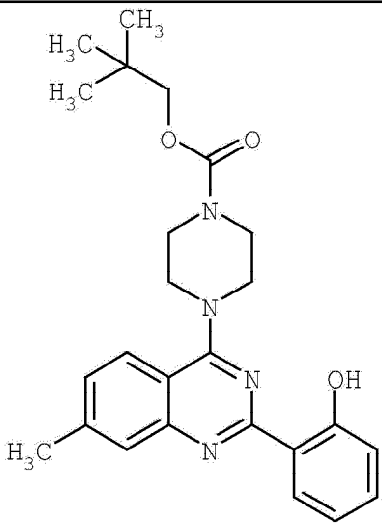
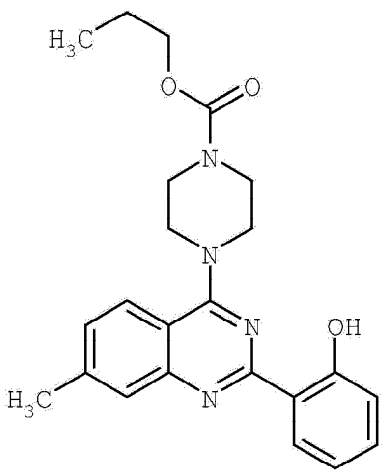
40

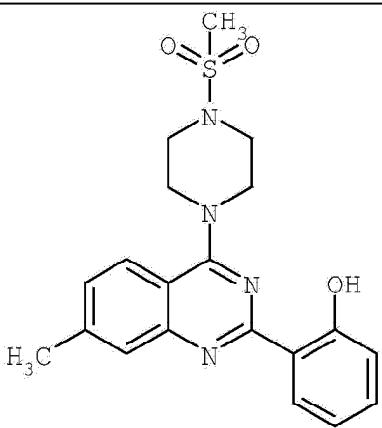
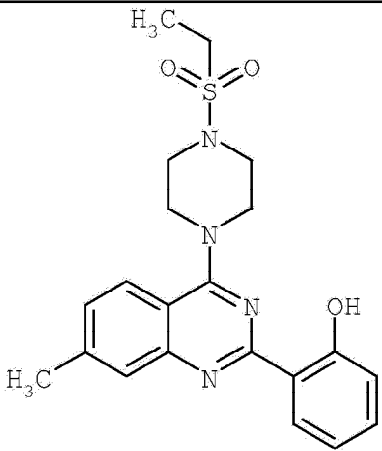
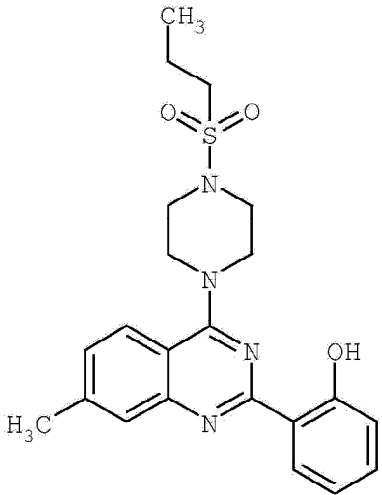
45

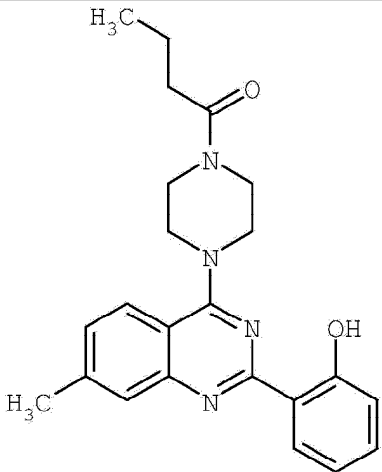
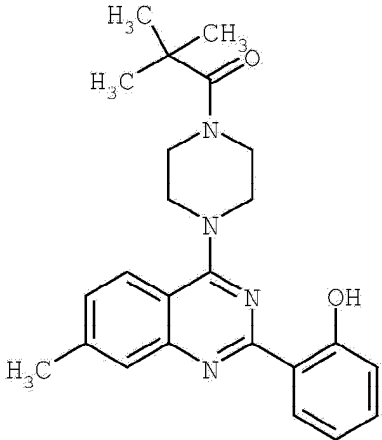
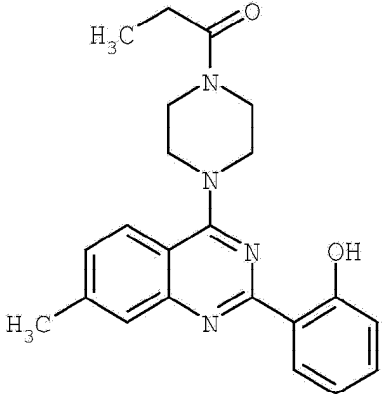
50

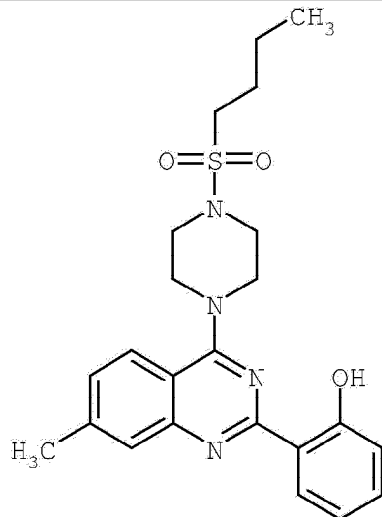
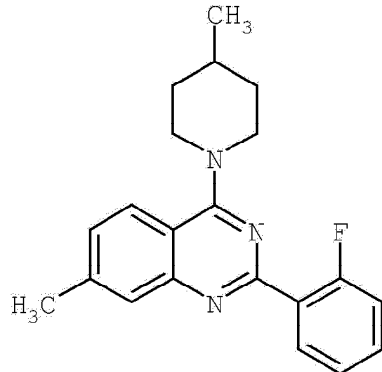
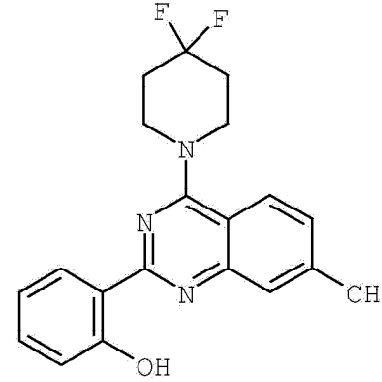
Соединение	№
	1090
	1091
	1103

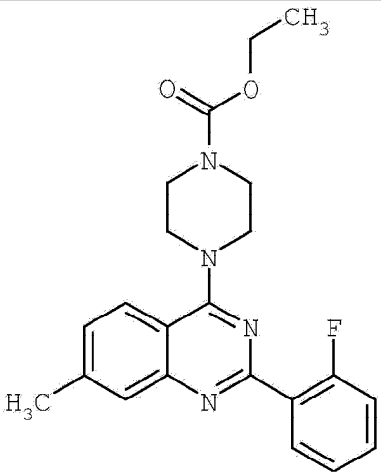
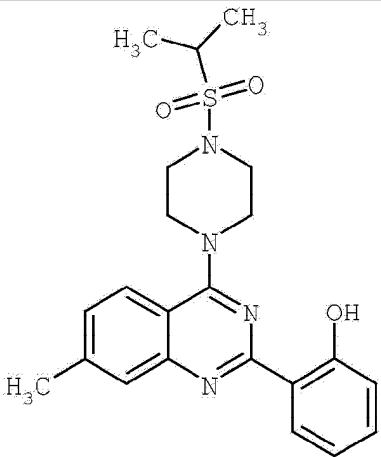
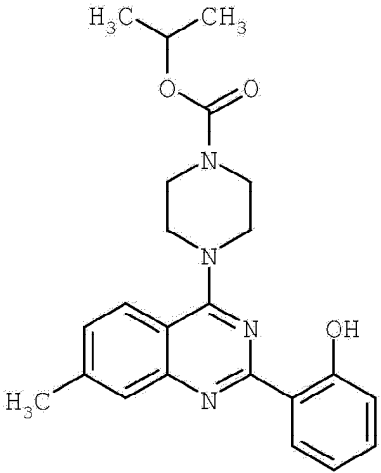
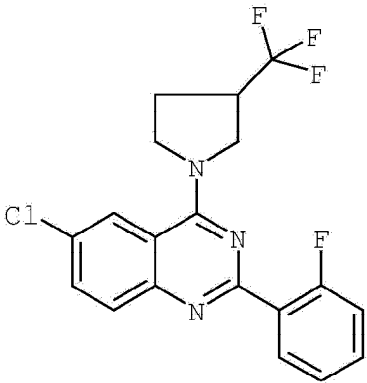
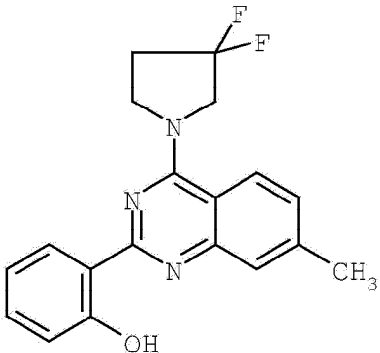
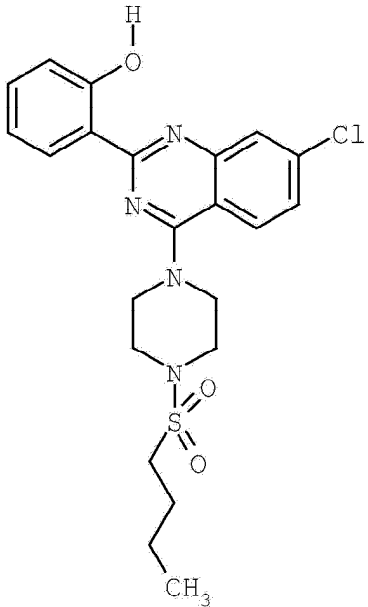
Соединение	№
	1105
	1106
	1107

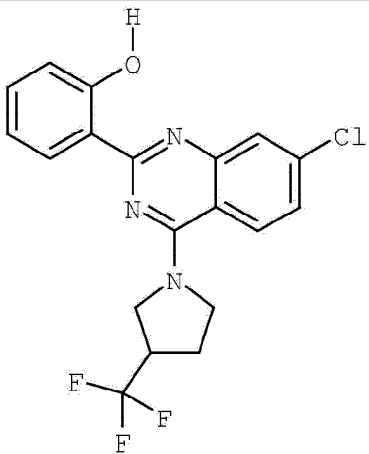
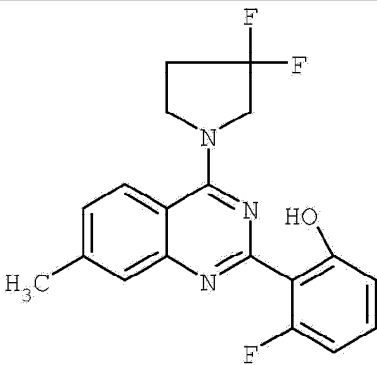
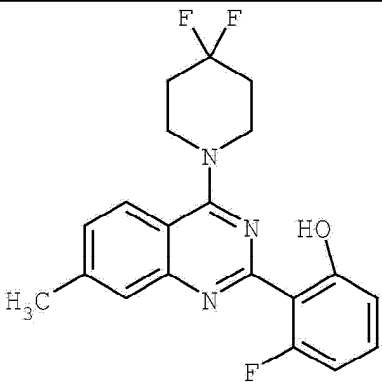
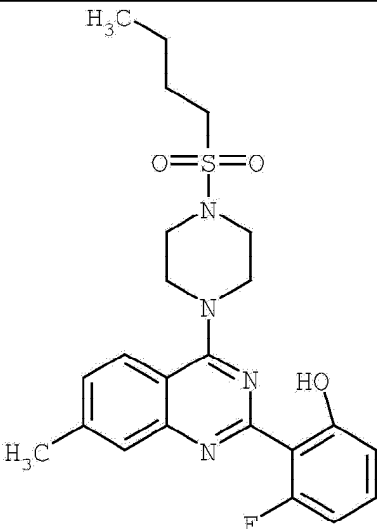
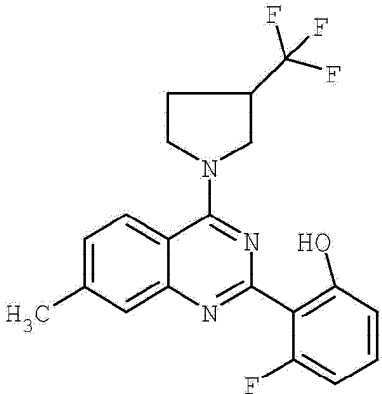
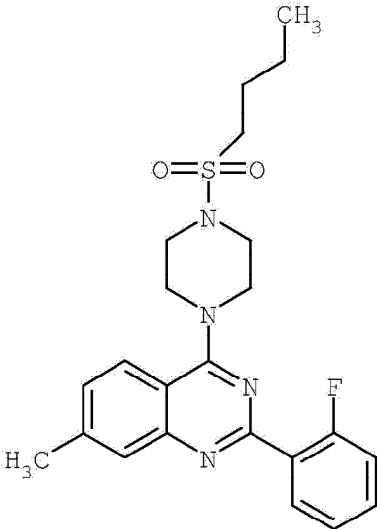
Соединение	№
	1108
	1109
	1110

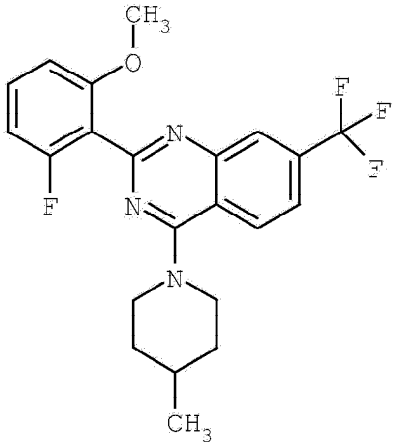
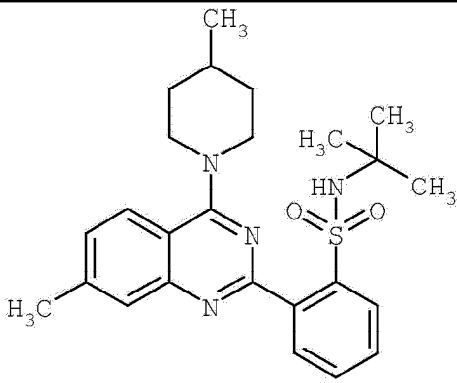
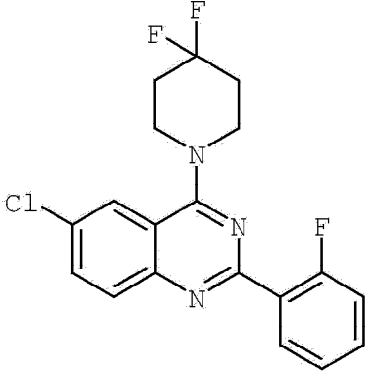
Соединение	№
	1111
	1112
	1113

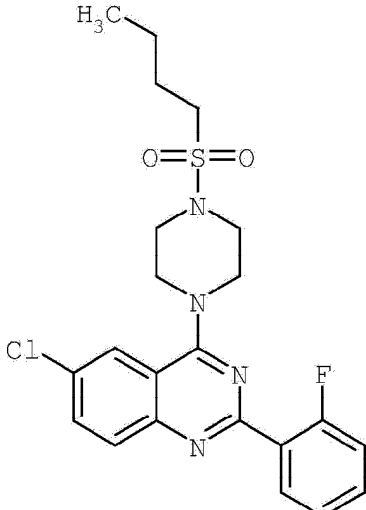
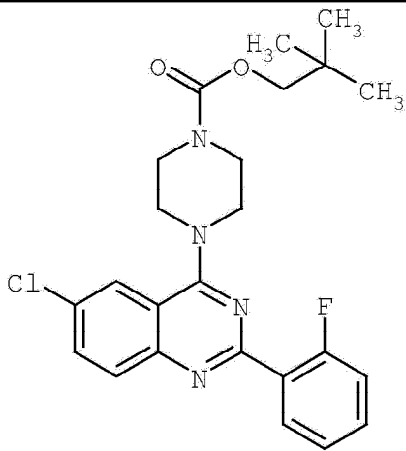
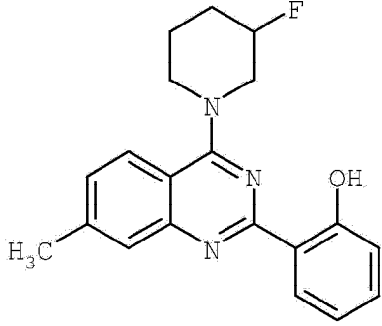
Соединение	№
	1114
	1115
	1116

Соединение	№
	1117
	1119
	1120

Соединение	№	Соединение	№
	1121		1124
	1122		1125
	1123		1127

Соединение	№	Соединение	№
	1128		1131
	1129		1132
	1130		1133

Соединение	№
	1134
	1135
	1136

Соединение	№
	1137
	1138
	1139

5

10

15

20

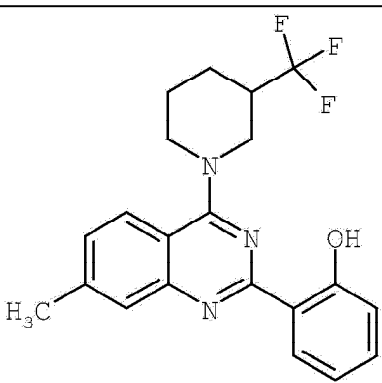
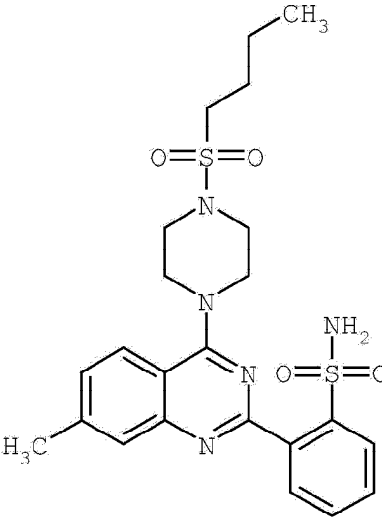
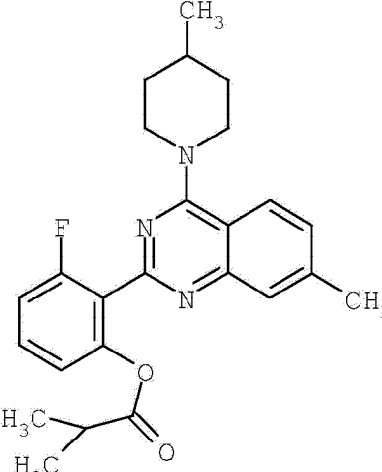
25

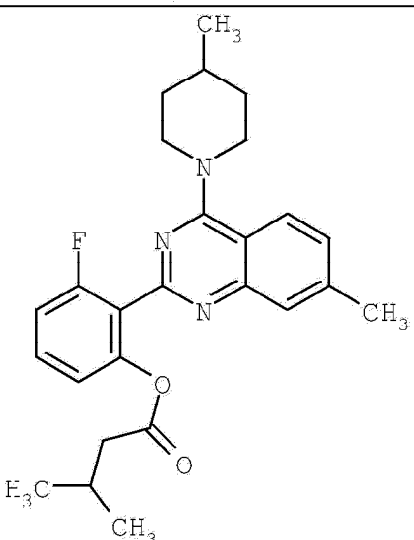
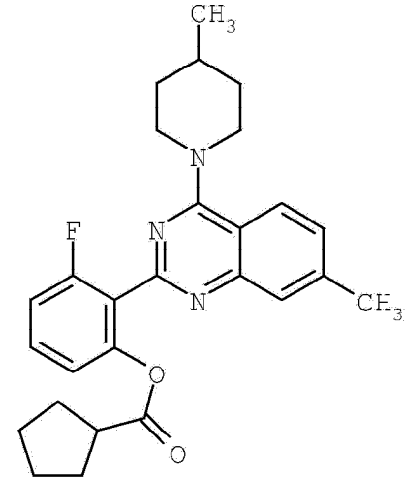
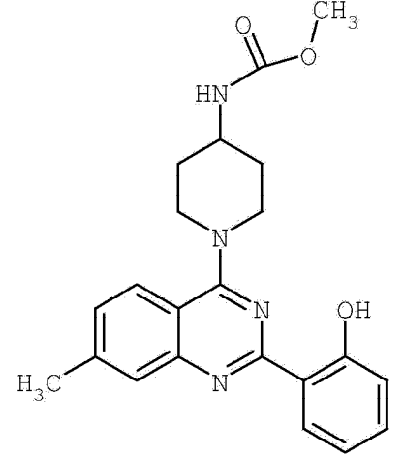
30

35

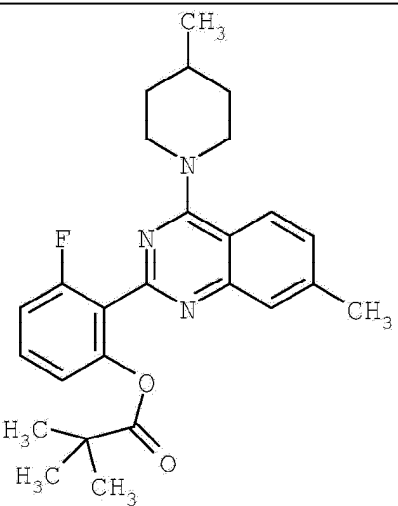
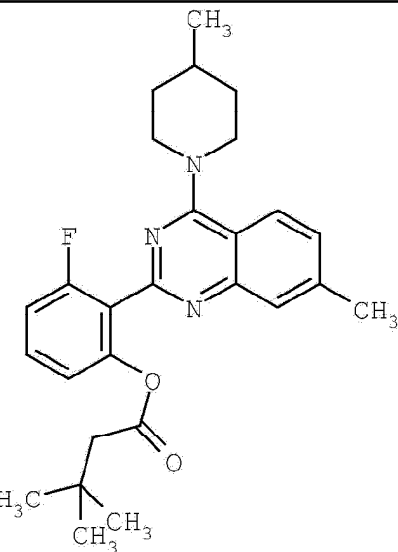
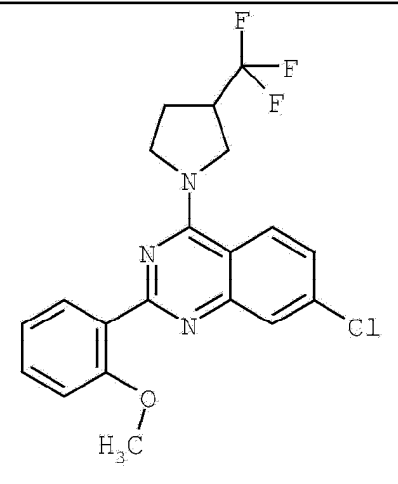
40

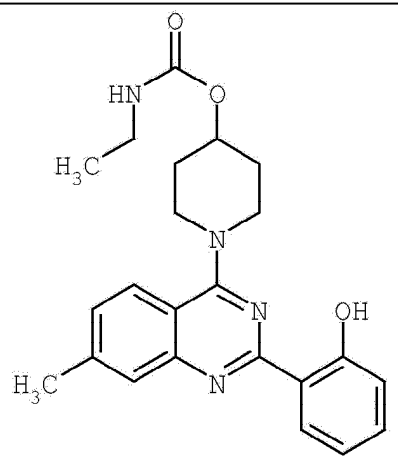
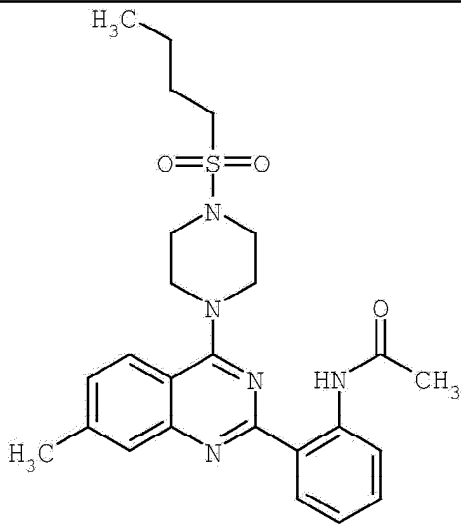
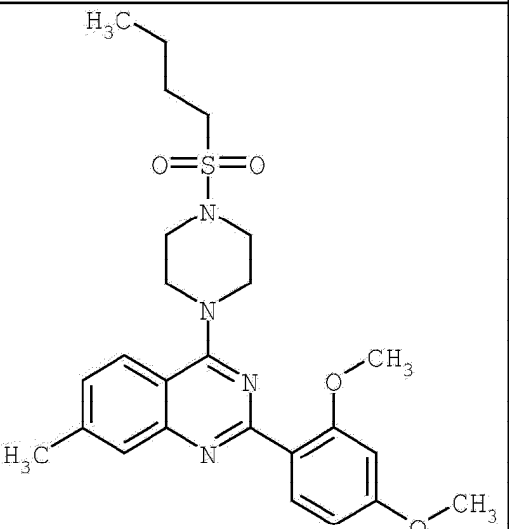
45

Соединение	№
	1140
	1141
	1143

Соединение	№
	1144
	1145
	1150

50

Соединение	№
	1151
	1152
	1153

Соединение	№
	1154
	1156
	1157

5

10

15

20

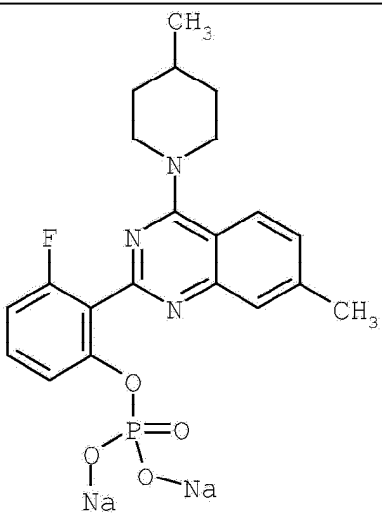
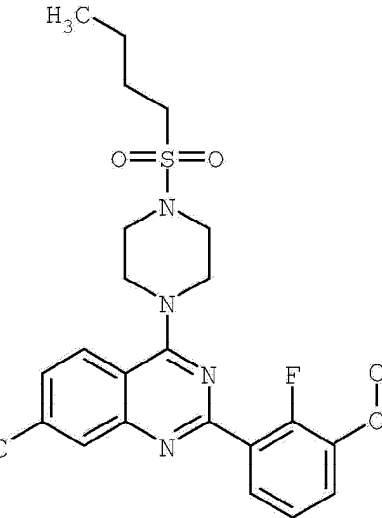
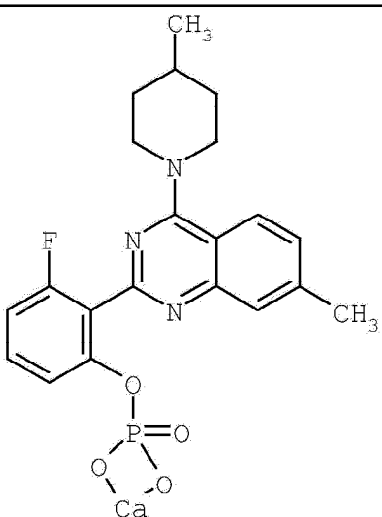
25

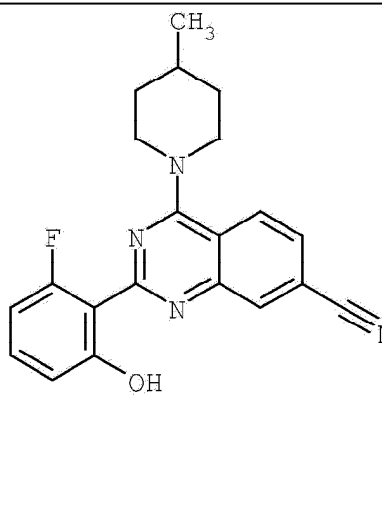
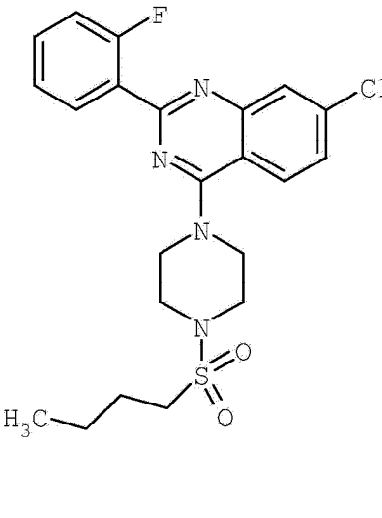
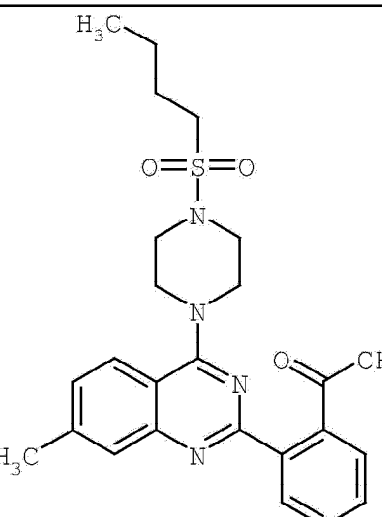
30

35

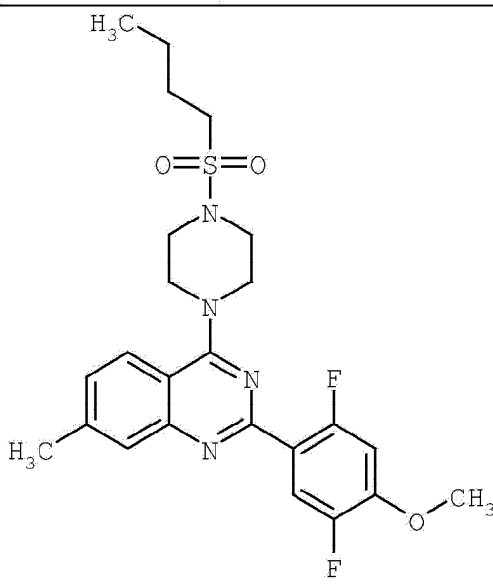
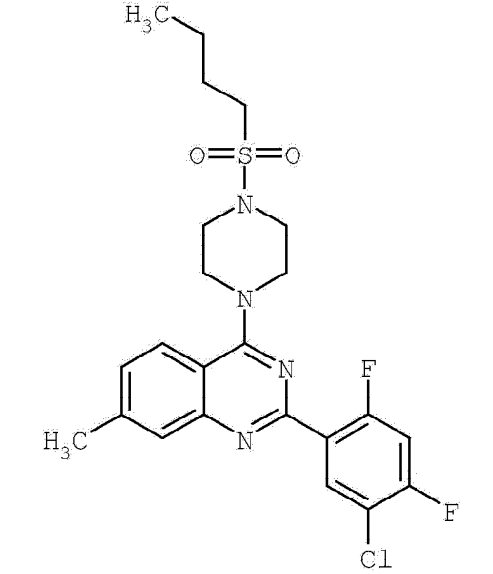
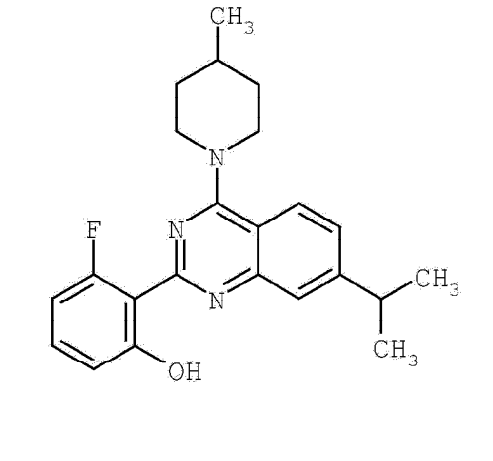
40

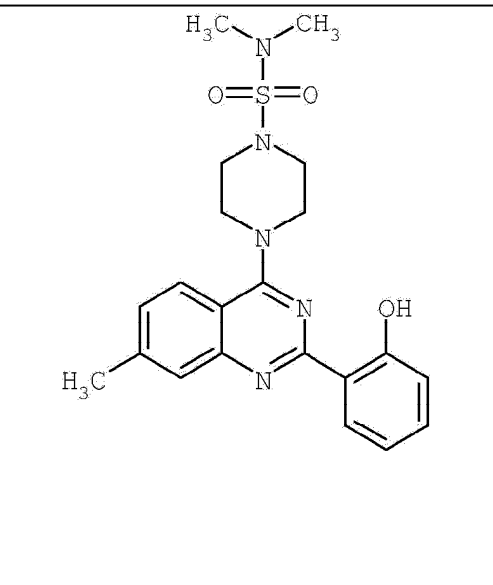
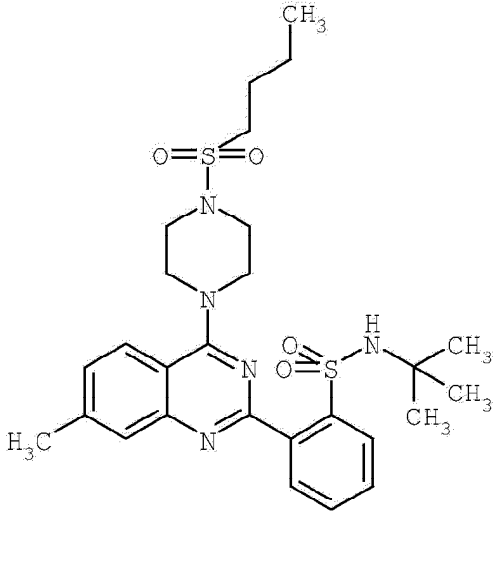
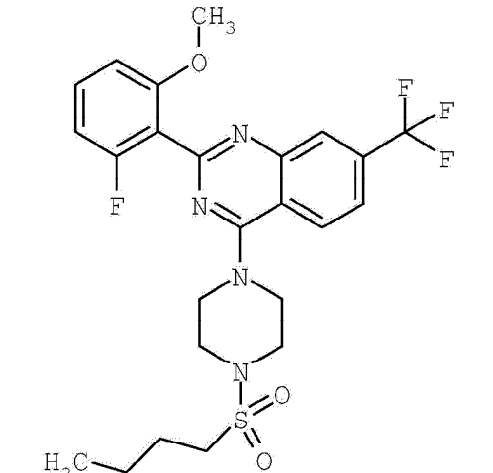
45

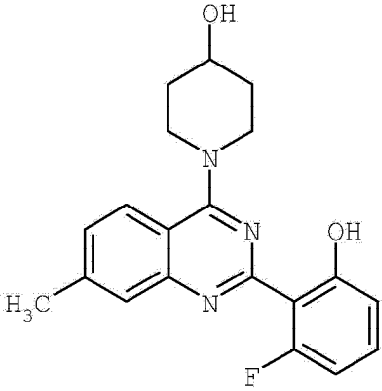
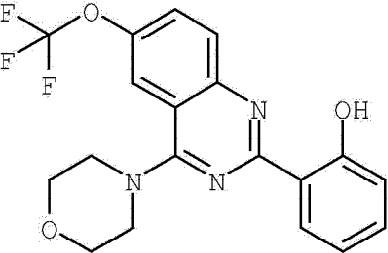
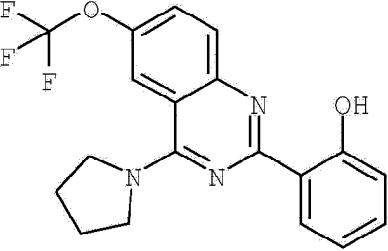
Соединение	№
	1158
	1159
	1160

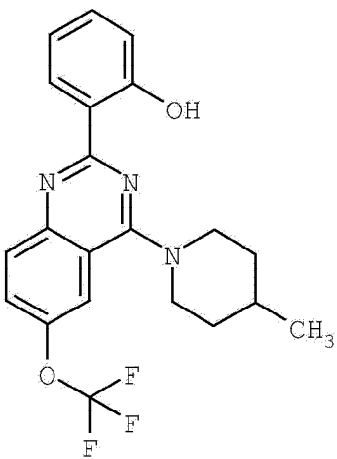
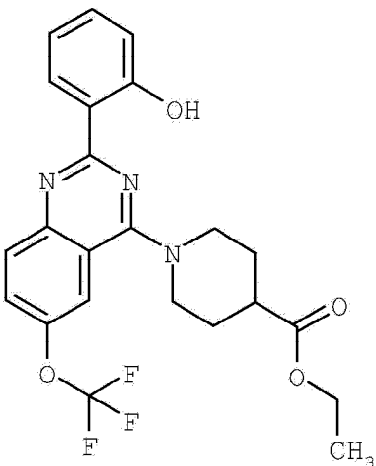
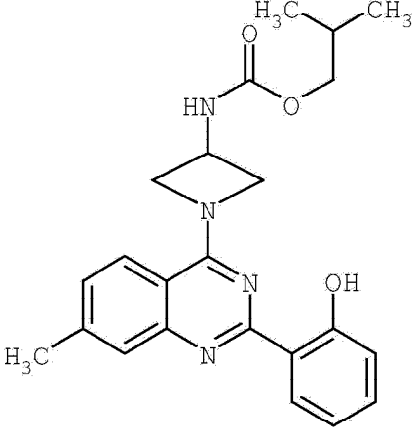
Соединение	№
	1167
	1168
	1171

50

Соединение	№
	1173
	1174
	1176

Соединение	№
	1177
	1179
	1185

Соединение	№
	1187
	1190
	1191

Соединение	№
	1192
	1193
	1195

Соединение	№
<chem>CC(C)CC(=O)N[C@H]1CC[C@H]1N2C(=N3C(=N2)C(=C(C=C3)C4=CC=CC=C4O)C5=CC=C(C=C5)C</chem>	1196

12. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении потенциалозависимых натриевых или кальциевых ионных каналов, включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-11, и фармацевтически приемлемый носитель, средство переноса или разбавитель.

13. Способ ингибирования одной или более из NaV1.2, NaV1.3, NaV1.8 или CaV2.2 активности в биологическом образце, который включает введение в контакт указанного биологического образца с соединением по любому из пп.1-11.

14. Способ по п.13, включающий ингибирование NaV1.3 или NaV1.8 активности.

15. Способ по п.13, включающий ингибирование CaV2.2 активности.

16. Способ по п.13, включающий ингибирование NaV1.8 или CaV2.2 активности.

17. Способ по п.13, включающий ингибирование NaV1.8 активности.