



(51) МПК

A61K 31/164 (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)*A61K 31/4025* (2006.01)*A61P 13/12* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011117028/15, 02.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.10.2008 US 61/102,541

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2012 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 27.03.2016 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2005102 С1, 30.12.1993. WO 9852553 А1, 26.11.1998. US 2008171874 А1, 17.07.2008. ЕА 007395 В1, 27.10.2006. US 6835831 В2, 28.12.2004. Харкевич Д.А., "Фармакология", М., Медицина, 1987, стр.47-48. Беликов В.Г., "Фармацевтическая химия", М., Высшая школа, 1993, т.1, стр.43-47.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.05.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2009/005435 (02.10.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/039256 (08.04.2010)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", В.М.
Угрюмову, Т.Н. Лыу

(72) Автор(ы):

СИГЕЛЬ Крейг (US),
ЛИАО Джункай (US),
ХЭРРИС Дэвид Дж. (US),
ДИОС Анжелес (US),
ЛИ Эдвард (US),
СИЛЬВА Ричард (US),
КАФФ Лиза М. (US),
ЛЕВАЙН Микаэла (US),
СЕЛАТКА Кассандра А. (US),
ДЖОЗАФИАК Томас Х. (US),
ВИНИК Фредерик (US),
КСИААНГ Йибин (US),
КЕЙН Джон (US),
БАСТОС Сесилия М. (US)

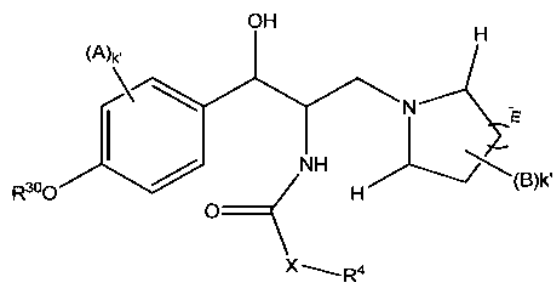
(73) Патентообладатель(и):

ДЖЕНЗАЙМ КОРПОРЕЙШН (US)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДСИНТАЗЫ 2-АЦИЛАМИНОПРОПАНОЛЬНОГО ТИПА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и представляет собой лекарственное средство для лечения поликистозного заболевания почек, содержащее соединение, представленное следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью.
Изобретение обеспечивает расширение арсенала

средств для лечения поликистозного заболевания
почек. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 4 пр., 4 табл.

R U 2 5 7 8 9 4 7 C 2

R U 2 5 7 8 9 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/164 (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)*A61K 31/4025* (2006.01)*A61P 13/12* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011117028/15, 02.10.2009**(24) Effective date for property rights:
02.10.2009

Priority:

(30) Convention priority:
03.10.2008 US 61/102,541(43) Application published: **10.11.2012 Bull. № 31**(45) Date of publication: **27.03.2016 Bull. № 9**(85) Commencement of national phase: **03.05.2011**(86) PCT application:
US 2009/005435 (02.10.2009)(87) PCT publication:
WO 2010/039256 (08.04.2010)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, 11, etazh 3,
"Goulingz Interneshnl Ink.", V.M. Ugrjumovu, T.N.
Lyu

(72) Inventor(s):

**SIGEL Krejg (US),
LIAO Dzhunkaj (US),
KHERRIS Devid Dzh. (US),
DIOS Anzheles (US),
LI Edvard (US),
SILVA Richard (US),
KAFF Liza M. (US),
LEVAJN Mikaela (US),
SELATKA Kassandra A. (US),
DZHOZAFIAK Tomas KH. (US),
VINIK Frederik (US),
KSIANG Jibin (US),
KEJN Dzhon (US),
BASTOS Sesilija M. (US)**

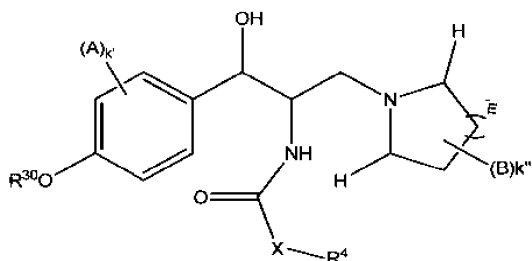
(73) Proprietor(s):

DZHENZAJM KORPOREJSHN (US)(54) **2-ACYLAMINOPROPANOL GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals and represents a medicinal agent applicable for treating a polycystic kidney disease and containing a compound presented by the following structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

EFFECT: invention provides extending the range of agents applicable for treating the polycystic kidney disease.

13 cl, 4 ex, 4 tbl

Уровень техники

Ганглиозиды, такие как GM1, GM2 и GM3, являются гликофинголипидами (GSL), включающими церамид и, по меньшей мере, один кислотный сахар. Ганглиозиды обычно обнаруживаются во внешней листке плазматической мембраны (Nojri et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:782 (1986)). Ганглиозиды вовлечены в клеточную передачу сигналов и действуют как модуляторы рецепторной активности (Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(6):3445 (2003)). Ряд GSL получен из глюкозилцерамида, который образован при помощи ферментов из церамида и UDP-глюкозы. Образование глюкозилцерамида катализируется глюкозилцерамидсинтазой.

Обнаружено, что уровень GSL контролирует ряд клеточных функций, таких как рост, дифференциация, адгезия между клетками или между клетками и матричными белками, связывание микроорганизмов и вирусов с клетками и метастаз опухолевых клеток. К тому же глюкозилцерамидный предшественник, церамид, может вызывать дифференциацию или ингибирование клеточного роста и вовлекаться в

функционирование витамина D₃, фактора-α некроза опухоли, интерлейкинов и апоптоз. Сфинголы, предшественники церамида и продукты церамидного катаболизма, как показано, влияют на многие клеточные системы, вероятно, ингибированием протеинкиназы C.

Дефекты в GSL метаболизирующих ферментах могут вызывать серьезные расстройства. Например, болезни Тея-Сакса, Гоше и Фабри возникают от ферментативных дефектов в пути разложения GSL и накопления GSL. В частности, GM1 накапливается в нервной системе, приводя к умственной отсталости и увеличению печени. При Тея-Сакса GM2 накапливается в мозговой ткани, приводя к умственной отсталости и слепоте. Эти наблюдения предполагают, что ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы могут быть эффективными при лечении лизосомальных заболеваний, таких как болезни Тея-Сакса, Гоше и Фабри. Фактически, ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы были описаны с этой целью (см. патенты США №6569889; 6255336; 5916911; 5302609; 6660749; 6610703; 5472969 и 5525616). Недавно открыли, что нарушение инсулина, вызванное каскадом передачи сигналов, может быть связано с повышенными уровнями GM3. Также предположили, что цитокиновый фактор-α некроза опухоли (TNF-α), включенный в инсулиновую резистентность, приводит к повышенной экспрессии GM3 (Tagami et al., J. Biol. Chem. 277(5):3085 (2002)). Также выявили, что мутантные мыши с недостатком GM3-синтазы *u*, и, таким образом, недостатком GM3, защищены от инсулиновой резистентности, обусловленной рационом с высоким содержанием жира (Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:3445-3449 (2003)). Эти наблюдения предполагают, что ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы могут быть эффективными при лечении диабета. Фактически, ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы были предложены для лечения диабета 2 типа (см. WO 2006/053043).

Следовательно, средства, которые ингибируют глюкозилцерамидный синтез, или снижают внутриклеточное содержание GSL, таких как GM3, обладают потенциалом лечения состояний, связанных с измененными уровнями GSL и/или уровнями предшественника GSL. Существует потребность в дополнительных средствах, которые могут действовать как ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы.

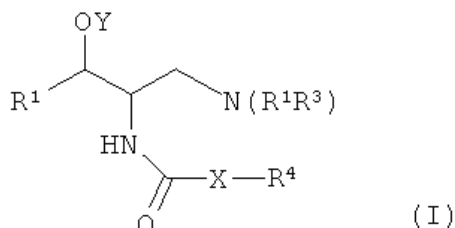
Сущность изобретения

Открыли, что производные 2-ациламинопропанола, представленные структурной формулой (I) ниже, могут эффективно ингибировать гликофинголипидный синтез, такой как GM3 синтез. В этой связи эти соединения могут использоваться для лечения

диабета или лизосомальных заболеваний накопления, таких как болезни Тея-Сакса, Гоше и Фабри. К тому же протестировали ряд таких соединений и обнаружили значительное ингибирование гликофинголипидного синтеза в животных тканях и наличие высокой метаболической устойчивости в печени. Эти соединения можно также

5 применять для субъекта, имеющего поликистозное заболевание почек (PKD). На основании этого открытия в данном документе раскрыты новые производные 2-ациламинопропанола, фармацевтические композиции, содержащие производные 2-ациламинопропанола, и способы лечения, применяющие производные 2-ациламинопропанола.

10 В одном варианте осуществления данное изобретение направлено на соединения, представленные структурной формулой (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, где:

20 R^1 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу;
 Y представляет собой -H, гидролизуемую группу или замещенную, или незамещенную алкильную группу;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой -H, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу, или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют замещенное или незамещенное неароматическое гетероциклическое кольцо;

30 X представляет собой $-(CR^5R^6)_n-Q$; Q представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁷-, -NR⁷-, -NR⁷C(O)-, -NR⁷C(O)NR⁷-, -OC(O)-, -SO₃-, -SO-, -S(O)₂-, -SO₂NR⁷- или -NR⁷SO₂-; и R^4 представляет собой -H, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу;

35 альтернативно, X представляет собой -O-, -S- или -NR⁷-; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу;

40 альтернативно, X представляет собой $-(CR^5R^6)_n$; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или замещенную, или незамещенную циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу, -CN, -NCS, -NO₂ или галоген;

альтернативно, X представляет собой ковалентную связь; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу;

45 каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой -H, -OH, -SH, галоген, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, замещенную или незамещенную низшую алкилтиогруппу, или замещенную, или незамещенную низшую алифатическую группу;
 n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R^7 независимо представляет собой -Н, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу, или R^7 и R^4 , взятые вместе с атомом азота NR^7R^4 , образуют замещенную или незамещенную неароматическую гетероциклическую группу.

В другом варианте осуществления данное изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и соединение, представленное структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления данное изобретение направлено на способ лечения субъекта, имеющего диабет 2 типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ лечения субъекта, имеющего почечную гипертрофию или гиперплазию, связанную с диабетической нефропатией, также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ снижения плазменного TNF- α у субъекта, нуждающегося в этом, также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ снижения уровней глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ снижения уровней гликозилированного гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ ингибирования глюкозилцерамидсинтазы или снижения гликофинголипидных концентраций у субъекта, нуждающегося в этом, также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ лечения субъекта с болезнями Тея-Сакса, Гоше и Фабри также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ лечения субъекта с болезнью поликистозного заболевания почек также включен в данное изобретение. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Также включенным в данное изобретение является применение соединения, представленного структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. Лекарственный препарат предназначен для лечения субъекта с диабетом 2 типа; для лечения субъекта с почечной гипертрофией или гиперплазией, связанной с диабетической нефропатией;

для снижения плазменного TNF- α у субъекта, нуждающегося в этом; для понижения уровней глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом; для понижения уровней гликозилированного гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом; для ингибирования глюкозилцерамидсинтазы или понижения концентраций гликосфинголипида у субъекта, нуждающегося в этом; или для лечения субъекта с болезнями Тея-Сакса, Гоше и Фабри. Альтернативно, лекарственный препарат предназначен для лечения субъекта, имеющего поликистозное заболевание почек.

Соединения данного изобретения представляют собой ингибиторы глюкозилцерамидного синтеза. В этой связи они могут использоваться для лечения различных расстройств, связанных с GSL метаболизмом, включая диабет и лизосомальные болезни накопления. Соединения данного изобретения могут эффективно ингибировать глюкозилцерамидный синтез и в то же время обладают высокой метаболитической устойчивостью в печени. Например, соединения данного изобретения могут иметь коэффициент очищения менее чем 50%, и обычно менее чем 30%, в печени относительно печеночного кровотока.

Данное изобретение имеет много преимуществ. В частности, данное изобретение обеспечивает лечение PKD, которое обращается к состоянию основного заболевания, а не просто к облегчению симптомов, которые связаны с PKD. Такие соединения могут снижать потребность в почечном диализе или трансплантате у пациентов, страдающих от PKD.

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления данное изобретение направлено на соединение, представленное структурной формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных структурной формулы (I) представлены в следующих абзацах:

R^1 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу, такую как замещенная или незамещенная фенильная группа. Предпочтительно, R^1 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галоалкила, Ar^1 , $-OR^{30}$, $-O(галоалкила)$, $-SR^{30}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-NR^{31}C(O)OR^{32}$, $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})$, $-C(O)R^{30}$, $-C(S)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-S(O)_2R^{30}$, $-SO_2N(R^{31})_2$, $-S(O)R^{32}$, $-SO_3R^{30}$, $-NR^{31}SO_3N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-V_0-Ar^1$, $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-O(галоалкила)$, $-V_0-SR^{30}$, $-V_0-NO_2$, $-V_0-CN$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-V_0-NR^{31}CO_2R^{32}$, $-V_0-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-V_0-C(O)R^{30}$, $-V_0-C(S)R^{30}$, $-V_0-CO_2R^{30}$, $-V_0-OC(O)R^{30}$, $-V_0-C(O)N(R^{31})$, $-V_0-S(O)_2R^{30}$, $-V_0-SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-S(O)R^{32}$, $-V_0-SO_3R^{30}$, $-V_0-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}-SO_2R^{32}$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(S)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(S)-V_0-Ar^1$, $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)O-V_0-Ar^1$, $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-V_0-Ar^1$, $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-O-V_0-Ar^1$

, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{-V}_0\text{-N(R}^{31})_2$, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{-V}_0\text{-Ar}^1$, $-\text{O-}[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$, $-\text{S-}[\text{CH}_2]_p\text{-S-}$ или $-\text{[CH}_2\text{]}_q\text{-}$. Более

предпочтительно, R^1 представляет собой арильную группу, такую как фенильная группа, необязательно замещенную одним или более галогеном, циано, нитро, С1-

Сбалкилом, С1-С6галоалкилом, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N(R}^{31})_2$, Ar^1 , $-\text{V}_0\text{-OR}^{30}$, $-\text{V}_0\text{-N(R}^{31})_2$, $-\text{V}_0$

$-\text{Ar}^1$, $-\text{O-V}_0\text{-Ar}^1$, $-\text{O-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$, $-\text{S-V}_0\text{-Ar}^1$, $-\text{S-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$, $-\text{N(R}^{31})\text{-V}_0\text{-Ar}^1$, $-\text{N(R}^{31})\text{-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$

, $-\text{O-}[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$, $-\text{S-}[\text{CH}_2]_p\text{-S-}$ или $-\text{[CH}_2\text{]}_q\text{-}$. Более предпочтительно, R^1 представляет собой

фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, С1-Сбалкил, С1-

С6галоалкил, С1-Сбалкиламино, С1-С6диалкиламино, арил, арилокси, $-\text{OH}$, С1-С6

алкокси, $-\text{O-}[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$ и $-\text{[CH}_2\text{]}_q\text{-}$. Еще более предпочтительно, R^1 представляет собой

фенильную группу, необязательно замещенную $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ или $-\text{O-}[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$.

Еще более предпочтительно, R^1 представляет собой  где r

представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

Y представляет собой $-\text{H}$, гидролизуемую группу или замещенную, или незамещенную алкильную группу. Примеры гидролизуемых групп включают $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{C(O)NRR}'$, C(S)R , $-\text{C(S)OR}$, $-\text{C(O)SR}$ или $-\text{C(S)NRR}'$. Предпочтительно, Y представляет собой $-\text{H}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$ или $-\text{C(O)NRR}'$; более предпочтительно, $-\text{H}$.

Каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу, или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $\text{N(R}^2\text{R}^3)$, образуют замещенное или незамещенное неароматическое гетероциклическое кольцо. Предпочтительно, R^2 и R^3 , взятые вместе

с атомом азота $\text{N(R}^2\text{R}^3)$, образуют 5- или 6-членное, необязательно замещенное

неароматическое гетероциклическое кольцо. Более предпочтительно, $-\text{N(R}^2\text{R}^3)$ представляет собой необязательно замещенную пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу. Еще более

предпочтительно, $-\text{N(R}^2\text{R}^3)$ представляет собой незамещенную пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, предпочтительно, незамещенную пирролидинильную группу.

Подходящие заместители для алифатических и арильных групп представлены R^2 и R^3 , и каждый из подходящих заместителей для неароматического гетероциклического

кольца, представленного $\text{N(R}^2\text{R}^3)$, независимо включает галоген, алкил, галоалкил,

$-\text{OR}^{40}$, $-\text{O(Галоалкил)}$, $-\text{SR}^{40}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N(R}^{41})_2$, $-\text{NR}^{41}\text{C(O)R}^{40}$, $-\text{NR}^{41}\text{C(O)OR}^{42}$, $-\text{N(R}^{41})\text{C(O)N(R}^{41})_2$, $-\text{C(O)R}^{40}$, $-\text{C(S)R}^{40}$, $-\text{C(O)OR}^{40}$, $-\text{OC(O)R}^{40}$, $-\text{C(O)N(R}^{41})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{40}$, $-\text{SO}_2$

$\text{N(R}^{41})_2$, $-\text{S(O)R}^{42}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{40}$, Ar^2 , $\text{V}_2\text{-Ar}^2$, $-\text{V}_2\text{-OR}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-O(Галоалкил)}$, $-\text{V}_2\text{-SR}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-NO}_2$,

$-\text{V}_2\text{-CN}$, $-\text{V}_2\text{-N(R}^{41})_2$, $-\text{V}_2\text{-NR}^{41}\text{C(O)R}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-NR}^{41}\text{CO}_2\text{R}^{42}$, $\text{V}_2\text{-N(R}^{41})\text{C(O)N(R}^{41})_2$, $-\text{V}_2\text{-C}$

$(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-C(S)R}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-CO}_2\text{R}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-OC(O)R}^{40}$, $\text{V}_2\text{-C(O)N(R}^{41})_2$, $-\text{V}_2\text{-S(O)}_2\text{R}^{40}$, $-\text{V}_2\text{-SO}_2$

$N(R^{41})_2$, $-V_2-S(O)R^{42}$, $-V_2-SO_3R^{40}$, $-O-V_2-Ar^2$ и $-S-V_2-Ar^2$. Предпочтительно, каждый из подходящих заместителей для алифатических и арильных групп, представленных R^2 и R^3 , и подходящих заместителей для неароматического гетероциклического кольца, представленного $N(R^2R^3)$, независимо включает галоген, алкил, галоалкил, $-OR^{40}$, $-O$ (галоалкил), $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, Ar^2 , V_2-Ar^2 , $-V_2-OR^{40}$, $-V_2-O$ (галоалкил), $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-N(R^{41})_2$, $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$, $-O-V_2-Ar^2$ и $-S-V_2-Ar$. Более предпочтительно, каждый из подходящих заместителей для алифатических и арильных групп, представленных R^2 и R^3 , и подходящих заместителей для неароматического гетероциклического кольца, представленного $N(R^2R^3)$, независимо включает галоген, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, $-O$ (C1-C10алкил), $-O$ (фенил), $-O$ (C1-C10галоалкил), $-S$ (C1-C10алкил), $-S$ (фенил), $-S$ (C1-C10галоалкил), $-NO_2$, $-CN$, $-NH$ (C1-C10алкил), $-N$ (C1-C10алкил) $_2$, $-NH$ (C1-C10галоалкил), $-N$ (C1-C10галоалкил) $_2$, $-N$ (фенил), $-N$ (фенил) $_2$, $-C$ (O)(C1-C10алкил), $-C$ (O)(C1-C10галоалкил), $-C$ (O)(фенил), $-C$ (S)(C1-C10алкил), $-C$ (S)(C1-C10галоалкил), $-C$ (S)(фенил), $-C$ (O)O(C1-C10алкил), $-C$ (O)O(C1-C10галоалкил), $-C$ (O)O(фенил), фенил, $-V_2$ -фенил, $-V_2-O$ -фенил, $-V_2-O$ (C1-C10алкил), $-V_2-O$ (C1-C10галоалкил), V_2-S -фенил, $-V_2-S$ (C1-C10алкил), $-V_2-S$ (C1-C10галоалкил), $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-NH$ (C1-C10алкил), $-V_2-N$ (C1-C10алкил) $_2$, $-V_2-NH$ (C1-C10галоалкил), $-V_2-N$ (C1-C10галоалкил) $_2$, $-V_2-NH$ (фенил), $-V_2-N$ (фенил) $_2$, $-V_2-C$ (O)(C1-C10алкил), $-V_2-C$ (O)(C1-C10галоалкил), $-V_2-C$ (O)(фенил), $-V_2-C$ (S)(C1-C10алкил), $-V_2-C$ (S)(C1-C10галоалкил), $-V_2-C$ (S)(фенил), $-V_2-C$ (O)O(C1-C10алкил), $-V_2-C$ (O)O(C1-C10галоалкил), $-V_2-C$ (O)O(фенил), $-V_2-OC$ (O)(C1-C10алкил), $-V_2-OC$ (O)(C1-C10галоалкил), $-V_2-OC$ (O)(фенил), $-O-V_2$ -фенил и $-S-V_2$ -фенил. Еще более предпочтительно, каждый из подходящих заместителей для алифатических и арильных групп, представленных R^2 и R^3 , и подходящих заместителей для неароматического гетероциклического кольца, представленного $N(R^2R^3)$, независимо включает галоген, C1-C5алкил, C1-C5галоалкил, гидроксид, C1-C5алкокси, нитро, циано, C1-C5алкоксикарбонил, C1-C5алкилкарбонил, C1-C5галоалкокси, amino, C1-C5алкиламино и C1-C5диалкиламино. X представляет собой $-(CR^5R^6)_n-Q$; Q представляет собой $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-C(O)O$ -, $-C(S)O$ -, $-C(S)S$ -, $-C(O)NR^7$ -, $-NR^7$ -, $-NR^7C(O)$ -, $-NR^7C(O)NR^7$ -, $-OC(O)$ -, $-SO_3$ -, $-SO$ -, $-S(O)_2$ -, $-SO_2NR^7$ - или $-NR^7SO_2$ -; и R^4 представляет собой $-H$, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу. Предпочтительно, Q представляет собой $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-C(O)O$ -, $-C(S)O$ -, $-C(S)S$ -, $-C(O)NR^7$ -, $-NR^7C(O)NR^7$ -, $-OC(O)$ -, $-SO_3$ -, $-SO$ -, $-S(O)_2$ -, $-SO_2NR^7$ - или $-NR^7SO_2$ -. Более предпочтительно, Q представляет собой $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-C(O)O$ -, $-C(S)O$ -, $-C(S)S$ -, $-C(O)NR^7$ или $-OC(O)$ -. Еще более предпочтительно, Q представляет собой $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ или $-C(S)$ -.

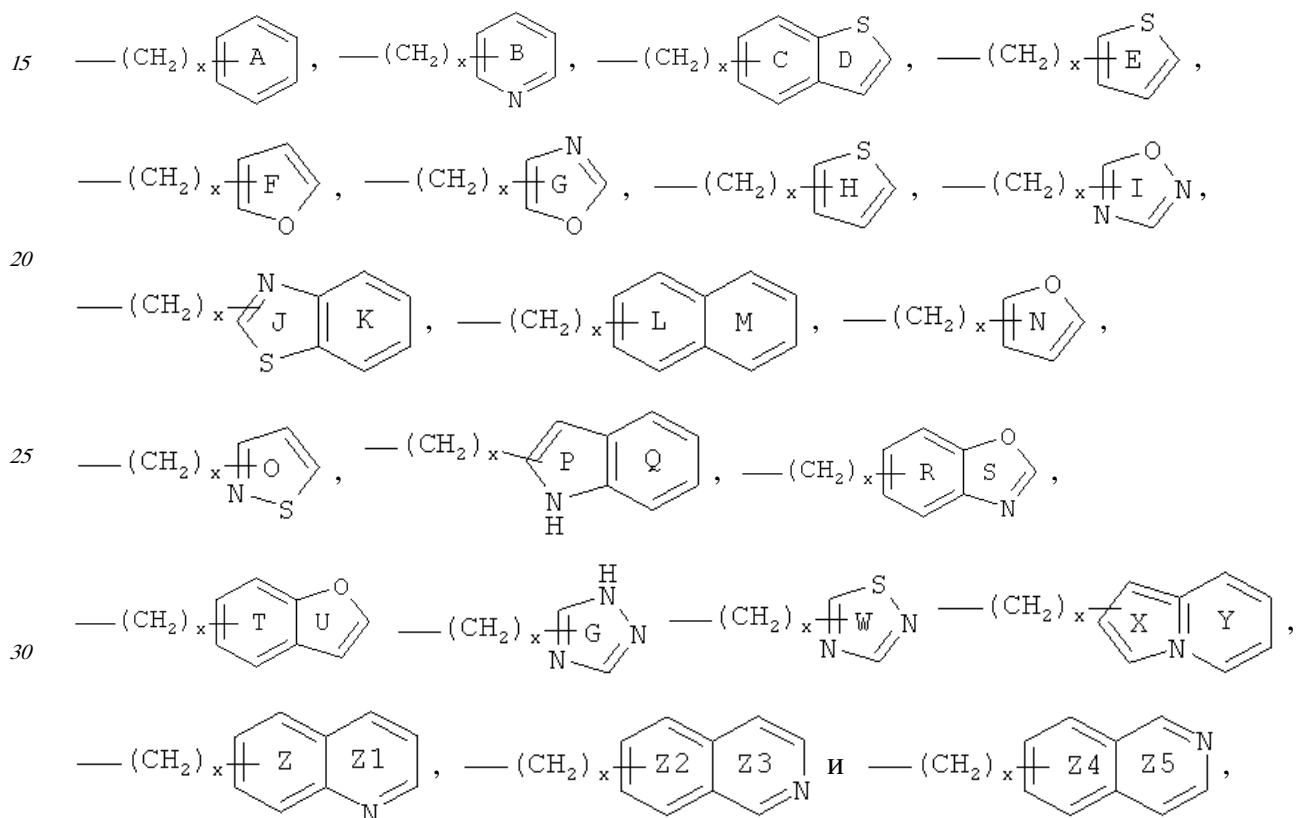
Альтернативно, X представляет собой $-O$ -, $-S$ - или $-NR^7$ -; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или

незамещенную арильную группу.

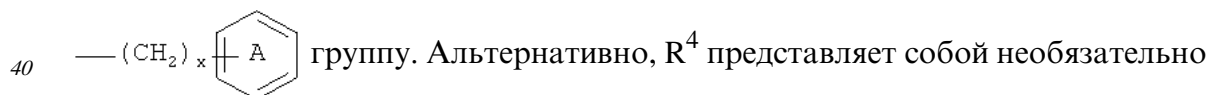
В другой альтернативе X представляет собой $-(CR^5R^6)_n-$; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную циклическую алкильную (например, C3-C8) группу, или замещенную, или незамещенную циклическую алкенильную (C3-C8) группу, замещенную или незамещенную арильную группу, -CN, -NCS, -NO₂ или галоген.

В другой альтернативе X представляет собой ковалентную связь; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу.

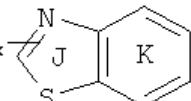
Предпочтительно, R^4 представляет собой необязательно замещенную алифатическую, такую как низший алкил, или арильную группу. Более предпочтительно, R представляет собой необязательно замещенную арильную или низшую арилалкильную группу. Еще более предпочтительно, R^4 выбран из группы, включающей:



35 где каждое из колец A-Z5 является необязательно и независимо замещенным; и каждый x независимо представляет собой 0 или 1, в частности x представляет собой 0. Еще более предпочтительно, R^4 представляет собой необязательно замещенную



замещенную фенильную группу. Альтернативно, R^4 представляет собой арильную группу, замещенную Ar^3 , такую как фенильная группа, замещенная Ar^3 . Следует отметить, что, как показано выше, кольца A-Z5 могут быть присоединены к переменной "X" структурной формулы (I) посредством $-(CH_2)_x-$ в любом углероде кольца колец A-Z5, который не находится в положении, соединяющем две арильные группы. Например,

R, представленный $-(CH_2)_x$ , означает, что R⁴ присоединен к переменной

"X" посредством или кольца J, или кольца K.

Предпочтительные заместители для каждой из алифатической группы и арильной группы, представленных R⁴, включая низший алкил, арилалкил и кольца A-Z5, включают галоген, алкил, галоалкил, Ar³, Ar³-Ar³, -OR⁵⁰, -O(галоалкил), -SR⁵⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -NR⁵¹C(O)OR⁵², -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)₂, -C(O)R⁵⁰, -C(S)R⁵⁰, -C(O)OR⁵⁰, -OC(O)R⁵⁰, -C(O)N(R⁵¹), -S(O)₂R⁵⁰, -SO₂N(R⁵¹)₂, -S(O)R⁵², -SO₃R⁵⁰, -NR⁵¹SO₂N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹SO₂R⁵², -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -V₄-O(галоалкил), -V₄-SR⁵⁰, -V₄-NO₂, -V₄-CN, V₄-N(R⁵¹)₂, -V₄-NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -V₄-NR⁵¹CO₂R⁵², -V₄-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)₂, -V₄-C(O)R⁵⁰, -V₄-C(S)R⁵⁰, -V₄-CO₂R⁵⁰, -V₄-OC(O)R⁵⁰, -V₄-C(O)N(R⁵¹)₂, -V₄-S(O)₂R⁵⁰, -V₄-SO₂N(R⁵¹)₂, -V₄-S(O)R⁵², -V₄-SO₃R⁵⁰, -V₄-NR⁵¹SO₂N(R⁵¹)₂, -V₄-NR⁵¹SO₂R⁵², -O-V₄-Ar³, -O-V₅-N(R⁵¹)₂, -S-V₄-Ar³, -S-V₅-N(R⁵¹)₂, -N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-Ar³, -C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -C(O)-V₄-Ar³, -C(S)-V₄-N(R⁵¹)₂, -C(S)-V₄-Ar³, -C(O)O-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)O-V₄-Ar³, -O-C(O)-V₅-N(R⁵¹)₂, -O-C(O)-V₄-Ar³, -C(O)N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -S(O)₂-V₄-N(R⁵¹)₂, -S(O)₂-V₄-Ar³, -SO₂N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -SO₂N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -S(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -S(O)-V₄-Ar³, -S(O)₂-O-V₅-N(R⁵¹)₂, -S(O)₂-O-V₄-Ar³, -NR⁵¹SO₂-V₄-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹SO₂-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- и -[CH₂]_q-. Более предпочтительно, заместители для каждой из алифатической группы и арильной группы, представленных R⁴, включая низший алкил, арилалкил и кольца A-Z5, включают галоген, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, Ar³, Ar³-Ar³, -OR⁵⁰, -O(галоалкил), -SR⁵⁰, -NO₂, -CN, -N(R⁵⁰)₂, -NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -C(O)R⁵⁰, -C(O)OR⁵⁰, -OC(O)R⁵⁰, -C(O)N(R⁵¹)₂, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -V₄-O(галоалкил), -V₄-SR⁵⁰, -V₄-NO₂, -V₄-CN, -V₄-N(R⁵¹)₂, -V₄-NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -V₄-C(O)R⁵⁰, -V₄-CO₂R⁵⁰, -V₄-OC(O)R⁵⁰, V₄-C(O)N(R⁵¹)-, -O-V₄-Ar³, -O-V₅-N(R⁵¹)₂, -S-V₄-Ar³, -S-V₅-N(R⁵¹)₂, -N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-Ar³, -C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -C(O)-V₄-Ar³, -C(O)O-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)O-V₄-Ar³, -O-C(O)-V₅-N(R⁵¹)₂, -O-C(O)-V₄-Ar³, -C(O)N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- и -[CH₂]_q-. Более предпочтительно, заместители для каждой из алифатической группы и арильной группы, представленных R⁴, включая низший алкил, арилалкил и кольца A-Z5, включают галоген, циано, нитро, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, amino, C1-C10алкиламино, C1-C10диалкиламино, арил, арилокси, гидроксид, C1-10алкокси, -O-[CH₂]_p-O- или -[CH₂]_q-. Еще более предпочтительно, заместители для каждой из алифатической группы и арильной группы, представленных R⁴, включая низший алкил, арилалкил и кольца A-Z5, включают галоген, циано, amino, нитро, Ar³, C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, C1-

Сбалкоксии, гидроксии и C1-C6галоалкоксии. Еще более предпочтительно, заместители для каждой из алифатической и арильной групп, представленных R^4 , включая низший алкил, арилалкил и кольца A-Z5, включают -ОН, -ОСН₃, -ОС₂Н₅ и -О-[CH₂]_p-О-.

Предпочтительно, фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, амино, C1-C10алкиламино, C1-C10диалкиламино, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(C1-C10галоалкил), -V₄-O(C1-C10галоалкил), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-О- и -[CH]_q-. Более предпочтительно, фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, амино, C1-C10алкиламино, C1-C10диалкиламино, арил, арилокси, гидроксии, C1-10алкоксии, -O-[CH₂]_p-О- и -[CH₂]_q-. Еще более предпочтительно, фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, -ОСН₃ и -ОС₂Н₅. В частности, когда R^4 представляет собой фенильное кольцо А, по меньшей мере, один из заместителей кольца А находится в пара-положении.

Каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой -Н, -ОН, -SH, галоген, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, замещенную или незамещенную низшую алкилтиогруппу, или замещенную, или незамещенную низшую алифатическую группу. Предпочтительно, каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой -Н; -ОН; галоген; или низшую алкокси, или низшую алкильную группу. Более предпочтительно, каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой -Н, -ОН или галоген. Еще более предпочтительно, каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой -Н.

Каждый R^7 независимо представляет собой -Н, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу, или R^7 и R^4 , взятые вместе с атомом азота NR⁷R⁴, образуют замещенную или незамещенную неароматическую гетероциклическую группу. Предпочтительно, каждый R^7 независимо представляет собой -Н, алифатическую группу или фенил. Еще более предпочтительно, каждый R^7 независимо представляет собой -Н или C1-Сбалкил.

Каждое n независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Предпочтительно, каждое n независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4. Альтернативно, каждое n независимо представляет собой 2, 3, 4 или 5.

Каждый p независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

Каждый q независимо представляет собой 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 3 или 4.

Каждый p' независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

Каждый q' независимо представляет собой 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 3 или 4.

Каждый V₀ независимо представляет собой C1-C10алкиленовую группу, предпочтительно C1-C4алкиленовую группу.

Каждый V₁ независимо представляет собой C2-C10алкиленовую группу, в частности C2-C4алкиленовую группу.

Каждый V₂ независимо представляет собой C1-C4алкиленовую группу.

Каждый V₄ независимо представляет собой C1-C10алкиленовую группу,

предпочтительно, C1-C4алкиленовую группу.

Каждый V₅ независимо представляет собой C2-C10алкиленовую группу, предпочтительно, C2-C4алкиленовую группу.

5 Каждый Ar¹ представляет собой арильную группу, необязательно и независимо замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси и галоалкил. Предпочтительно, Ar¹ представляет собой арильную группу, каждую необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из
10 группы, включающей галоген, C1-C6алкил, amino, C1-C6алкиламино, C1-C6диалкиламино, C1-C6алкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-C6галоалкокси, C1-C6алкоксикарбонил, C1-C6алкилкарбонил и C1-C6галоалкил. Более предпочтительно, Ar¹ представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей
15 галоген, C1-C6алкил, amino, C1-C6алкиламино, C1-C6диалкиламино, C1-C6алкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-C6галоалкокси, C1-C6алкоксикарбонил, C1-C6алкилкарбонил и C1-C6галоалкил.

Каждый Ar² представляет собой арильную группу, необязательно и независимо замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей
20 галоген, C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, гидроксид, C1-C6алкокси, нитро, циано, C1-C6алкоксикарбонил, C1-C6алкилкарбонил, C1-C6галоалкокси, amino, C1-C6алкиламино и C1-C6диалкиламино.

Каждый Ar³ независимо представляет собой арильную группу, такую как фенил, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из
25 группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси и галоалкил. Предпочтительно, Ar³ независимо представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, гидроксид, C1-C10алкокси, нитро, циано, C1-C10алкоксикарбонил, C1-C10алкилкарбонил, C1-C10галоалкокси, amino, C1-C10алкиламино и C1-C10диалкиламино. Еще более предпочтительно, Ar³ независимо представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C4алкил, C1-C4галоалкил, гидроксид, C1-C4алкокси, нитро, циано, C1-C4алкоксикарбонил, C1-C4алкилкарбонил, C1-C4галоалкокси, amino, C1-C4алкиламино и C1-C4диалкиламино.
35

Каждый R³⁰ независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил; или алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил и алкилкарбонил. Предпочтительно, каждый R³⁰ независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C6алкил, amino, C1-C6алкиламино, C1-C6диалкиламино, C1-C6алкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-C6галоалкокси, C1-C6алкоксикарбонил, C1-C6
45

алкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-C10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-C1диалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил и C1-Сбалкилкарбонил. Более

предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-C10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-C1диалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил и C1-Сбалкилкарбонил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , $-CO_2R^{30}$, $-SO_2R^{30}$ или $-C(O)R^{30}$; или $-N(R^{31})_2$, взятый вместе, представляет собой необязательно замещенную

неароматическую гетероциклическую группу. Предпочтительно, каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

Каждый R^{32} независимо представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил; или алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил и алкилкарбонил. Предпочтительно, каждый

R^{32} независимо представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-C10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-C1диалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил и C1-Сбалкилкарбонил. Более предпочтительно,

каждый R^{32} независимо представляет собой фенильную группу, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси и C1-Сбгалоалкил; или C1-C10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-C1диалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил и C1-Сбалкилкарбонил.

Каждый R^{40} независимо представляет собой водород; арильную группу, такую как фенильная группа, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-

Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино.

Каждый R^{41} независимо представляет собой R^{40} , $-CO_2R^{40}$, $-SO_2R^{40}$ или $-C(O)R^{40}$; или $-N(R^{41})_2$, взятый вместе, представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

Каждый R^{42} независимо представляет собой арильную группу, такую как фенильная группа, необязательно замещенная одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино.

Каждый R^{50} независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил; или алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил.

Предпочтительно, каждый R^5 независимо представляет собой водород; арильную группу, такую как фенильная группа, необязательно замещенная одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбгалоалкил, гидроксид, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкокси, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино.

Каждый R^{51} независимо представляет собой R^{50} , $-CO_2R^{50}$, $-SO_2R^{50}$ или $-C(O)R^{50}$, или $-N(R^{51})_2$, взятый вместе, представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу. Предпочтительно, каждый R^{51} независимо представляет собой R^{50} , или $-N(R^{30})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

Каждый R^{52} независимо представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил; или алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано,

гидроксиды, галоалкоксиды, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил.

Предпочтительно, каждый R^{52} независимо представляет собой арильную группу, такую как фенильная группа, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, гидроксиды, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкоксиды, амина, C1-Сбалкиламины и C1-Сбдиалкиламины; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбгалоалкил, гидроксиды, C1-Сбалкокси, нитро, циано, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил, C1-Сбгалоалкоксиды, амина, C1-Сбалкиламины и C1-Сбдиалкиламины.

Каждый R и R' независимо представляет собой -H; низшую алифатическую группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, низший алкоксиды, низший галоалкоксиды и арил; или арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, низший алкоксиды, низший галоалкоксиды, низшую алифатическую группу и низшую галоалифатическую группу; или R и R', взятые вместе с атомом азота NRR', образуют неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; низший алкоксиды; низший галоалкоксиды; низшую алифатическую группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, низший алкоксиды, низший галоалкоксиды и арил; и арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, низший алкоксиды, низший галоалкоксиды, низшую алифатическую группу и низшую галоалифатическую группу. Предпочтительно, каждый R и R' независимо представляет собой -H; низшую алифатическую группу; низшую алифатическую группу, замещенную фенилом; или арильную группу. Более предпочтительно, каждый R и R' независимо представляет собой -H, C1-С4алкил, фенил или бензил.

Второй набор значений для переменных в структурной формуле (I) представлен в следующих абзацах:

Y представляет собой -H, -C(O)R, -C(O)OR или -C(O)NRR', предпочтительно -H,

R^1 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, галоалкил, Ar^1 , -OR³⁰, -O(галоалкила), -SR³⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)R³⁰, -NR³¹C(O)OR³², -N(R³¹)C(O)N(R³¹), -C(O)R³⁰, -C(S)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)N(R³¹)₂, -S(O)₂R³⁰, -SO₂N(R³¹)₂, -S(O)R³², -SO₃R³⁰, -NR³¹SO₃N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂R³², -V₀-Ar¹, -V₀-OR³⁰, -V₀-O(галоалкила), -V₀-SR³⁰, -V₀-NO₂, -V₀-CN, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹C(O)R³⁰, -V₀-NR³¹CO₂R³², -V₀-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -V₀-C(O)R³⁰, -V₀-C(S)R³⁰, -V₀-CO₂R³⁰, -V₀-OC(O)R³⁰, -V₀-C(O)N(R³¹), -V₀-S(O)₂R³⁰, -V₀-SO₂N(R³¹)₂, -V₀-S(O)R³², -V₀-SO₃R³⁰, -V₀-NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹-SO₂R³², -O-V₀-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V₀-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-Ar¹, -C(O)-V₀-N(R³¹)₂, -C(O)-V₀

-Ar¹, -C(S)-V₀-N(R³¹)₂, -C(S)-V₀-Ar¹, -C(O)O-V₁-N(R³¹)₂, -C(O)O-V₀-Ar¹, -O-C(O)-V₁-N(R³¹)₂, -O-C(O)-V₀-Ar¹, -C(O)N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -C(O)N(R³¹)-V₀-Ar¹, -S(O)₂-V₀-N(R³¹)₂,
 5 -S(O)₂-V₀-Ar¹, -SO₂N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -SO₂N(R³¹)-V₀-Ar¹, -S(O)-V₀-N(R³¹)₂, -S(O)-V₀-Ar¹,
 , -S(O)₂-O-V₁-N(R³¹)₂, -S(O)₂-O-V₀-Ar¹, -NR³¹SO₂-V₀-N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂-V₀-Ar¹, -O-[CH₂]_p
 -O-, -S-[CH₂]_p-S- и -[CH₂]_q-.

Каждые значения и предпочтительные значения для остальных переменных
 10 структурной формулы (I) независимо являются такими, как описано выше для первого набора значений.

Третий набор значений для переменных в структурной формуле (I) представлен в
 следующих четырех абзацах.

Y представляет собой -H, -C(O)R, -C(O)OR или -C(O)NRR', предпочтительно -H.

15 R¹ представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, галоалкил,
 Ar¹, -OR³⁰, -O(галоалкила), -SR³⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)R³⁰, -NR³¹C(O)
 OR³², -N(R³¹)C(O)N(R³¹), -C(O)R³⁰, -C(S)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)N(R³¹)₂, -S(O)₂
 20 R³⁰, -SO₂N(R³¹)₂, -S(O)R³², -SO₃R³⁰, -NR³¹SO₃N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂R³², -V₀-Ar¹, -V₀-OR³⁰,
 -V₀-O(галоалкила), -V₀-SR³⁰, -V₀-NO₂, -V₀-CN, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹C(O)R³⁰, -V₀-NR³¹
 CO₂R³², -V₀-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -V₀-C(O)R³⁰, -V₀-C(S)R³⁰, -V₀-CO₂R³⁰, -V₀-OC(O)R³⁰, -V₀
 25 -C(O)N(R³¹)-, -V₀-S(O)₂R³⁰, -V₀-SO₂N(R³¹)₂, -V₀-S(O)R³², -V₀-SO₃R³⁰, -V₀-NR³¹SO₂N(R³¹)₂
 , -V₀-NR³¹-SO₂R³², -O-V₀-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V₀-Ar¹, -S-V¹-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-Ar¹,
 -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-Ar¹, -C(O)-V₀-N(R³¹)₂, -C(O)-V₀
 30 -Ar¹, -C(S)-V₀-N(R³¹)₂, -C(S)-V₀-Ar¹, -C(O)O-V₁-N(R³¹)₂, -C(O)O-V₀-Ar¹, -O-C(O)-V₁-N(R³¹)₂,
 -O-C(O)-V₀-Ar¹, -C(O)N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -C(O)N(R³¹)-V₀-Ar¹, -S(O)₂-V₀-N(R³¹)₂,
 -S(O)₂-V₀-Ar¹, -SO₂N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -SO₂N(R³¹)-V₀-Ar¹, -S(O)-V₀-N(R³¹)₂, -S(O)-V₀-Ar¹
 , -S(O)₂-O-V₁-N(R³¹)₂, -S(O)₂-O-V₀-Ar¹, -NR³¹SO₂-V₀-N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂-V₀-Ar¹, -O-[CH₂]_p
 35 -O-, -S-[CH₂]_p-S- и -[CH₂]_q-.

R² и R³, взятые вместе с атомом азота N(R²R³), образуют 5- или 6-членное,
 необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо. Примеры
 подходящих заместителей для неароматического гетероциклического кольца,
 40 представленного -NR²R³, описаны в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Значения и предпочтительные значения для остальных переменных структурной
 формулы (I) являются такими, как описано выше для первого набора значений.

Четвертый набор значений для переменных в структурной формуле (I) представлен
 45 в следующих абзацах:

Y представляет собой -H, -C(O)R, -C(O)OR или -C(O)NRR', предпочтительно -H.

R представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более
 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, галоалкил, Ar¹,

$-OR^{30}$, $-O(\text{галоалкила})$, $-SR^{30}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-NR^{31}C(O)OR^{32}$,
 $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})$, $-C(O)R^{30}$, $-C(S)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-S(O)_2R^{30}$,
 $-SO_2N(R^{31})_2$, $-S(O)R^{32}$, $-SO_3R^{30}$, $-NR^{31}SO_3N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-V_0-Ar^1$, $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-O$
 (галоалкила), $-V_0-SR^{30}$, $-V_0-NO_2$, $-V_0-CN$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-V_0-NR^{31}CO_2R^{32}$
 $-V_0-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-V_0-C(O)R^{30}$, $-V_0-C(S)R^{30}$, $-V_0-CO_2R^{30}$, $-V_0-OC(O)R^{30}$. $-V_0-C(O)$
 $N(R^{31})$ -, $-V_0-S(O)_2R^{30}$, $-V_0-SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-S(O)R^{32}$, $-V_0-SO_3R^{30}$, $-V_0-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0$
 $-NR^{31}-SO_2R^{32}$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V^1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})$
 $-V_1-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(O)-V_0-Ar^1$,
 $-C(S)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(S)-V_0-Ar^1$, $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)O-V_0-Ar^1$, $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$,
 $-O-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2$
 $-V_0-Ar^1$., $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2$
 $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-O-V_0-Ar^1$, $-NR^{31}SO_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2-V_0-Ar^1$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-$
 $[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$.

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют 5- или 6-членное, необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо,

Каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой $-H$, $-OH$, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Каждое значения и предпочтительные значения остальных переменных структурной формулы (I) являются такими, как описано выше для первого набора значений.

Пятый набор значений для переменных в структурной формуле (I) представлен в следующих абзацах:

Y представляет собой $-H$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$ или $-C(O)NRR'$, предпочтительно $-H$.

R^1 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, галоалкил, Ar^1 , $-OR^{30}$, $-O(\text{галоалкила})$, $-SR^{30}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-NR^{31}C(O)$
 OR^{32} , $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})$, $-C(O)R^{30}$, $-C(S)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-S(O)_2$
 R^{30} , $-SO_2N(R^{31})_2$, $-S(O)R^{32}$, $-SO_3R^{30}$, $-NR^{31}SO_3N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-V_0-Ar^1$, $-V_0-OR^{30}$,
 $-V_0-O(\text{галоалкила})$, $-V_0-SR^{30}$, $-V_0-NO_2$, $-V_0-CN$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-V_0-NR^{31}$
 CO_2R^{32} , $-V_0-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-V_0-C(O)R^{30}$, $-V_0-C(S)R^{30}$, $-V_0-CO_2R^{30}$, $-V_0-OC(O)R^{30}$. $-V_0$
 $-C(O)N(R^{31})$ -, $-V_0-S(O)_2R^{30}$, $-V_0-SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-S(O)R^{32}$, $-V_0-SO_3R^{30}$, $-V_0-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$
 $-V_0-NR^{31}-SO_2R^{32}$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V^1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$,
 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(O)-V_0$
 $-Ar^1$, $-C(S)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(S)-V_0-Ar^1$, $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)O-V_0-Ar^1$, $-O-C(O)-V_1-N-$
 $(R^{31})_2$, $-O-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-V_0-N(R^{31})_2$,

$-S(O)_2-V_0-Ar^1$, $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-O-V_0-Ar^1$, $-NR^{31}SO_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2-V_0-Ar^1$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$.

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют 5- или 6-членное, необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо.

R^4 представляет собой алифатическую или арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями. Примеры подходящих заместителей такие, как описано выше, для первого набора значений.

Каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой $-H$, $-OH$, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Каждое значение и предпочтительные значения остальных переменных структурной формулы (I) независимо является таким, как описано выше для первого набора значений.

Шестой набор значений для переменных в структурной формуле (I) представлен в следующих абзацах:

Y представляет собой $-H$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$ или $-C(O)NRR'$, предпочтительно $-H$,

R^1 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, галоалкил, Ar^1 , $-OR^{30}$, $-O(галоалкила)$, $-SR^{30}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-NR^{31}C(O)OR^{32}$, $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})$, $-C(O)R^{30}$, $-C(S)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-S(O)_2R^{30}$, $-SO_2N(R^{31})_2$, $-S(O)R^{32}$, $-SO_3R^{30}$, $-NR^{31}SO_3N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-V_0-Ar^1$, $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-O(галоалкила)$, $-V_0-SR^{30}$, $-V_0-NO_2$, $-V_0-CN$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}C(O)R^{30}$, $-V_0-NR^{31}CO_2R^{32}$, $-V_0-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$, $-V_0-C(O)R^{30}$, $-V_0-C(S)R^{30}$, $-V_0-CO_2R^{30}$, $-V_0-OC(O)R^{30}$, $-V_0-C(O)N(R^{31})-$, $-V_0-S(O)_2R^{30}$, $-V_0-SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-S(O)R^{32}$, $-V_0-SO_3R^{30}$, $-V_0-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$, $-V_0-NR^{31}-SO_2R^{32}$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-O-V_0-Ar^1$, $-NR^{31}SO_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2-V_0-Ar^1$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$.

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют 5- или 6-членное необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо.

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую алкильную группу или необязательно замещенную циклическую алкенильную группу необязательно замещенную арильную группу, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ или галоген. Примеры подходящих заместителей такие, как описано выше для первого набора.

Каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой $-H$, $-OH$, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Каждое значение и предпочтительные значения остальных переменных структурной формулы (I) независимо являются такими, как описано выше для первой набора значений.

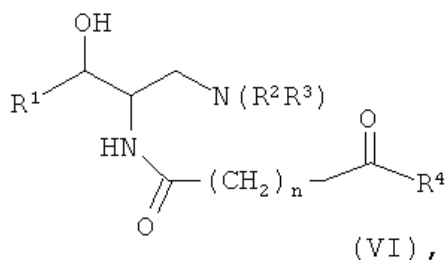
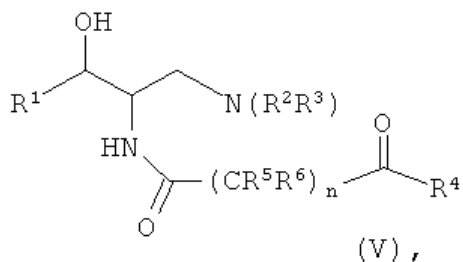
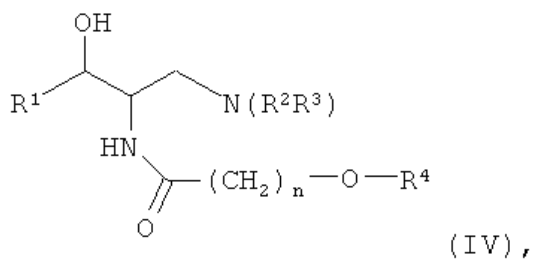
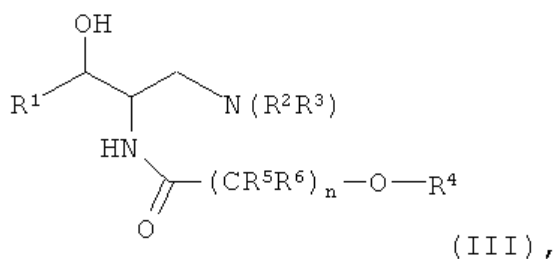
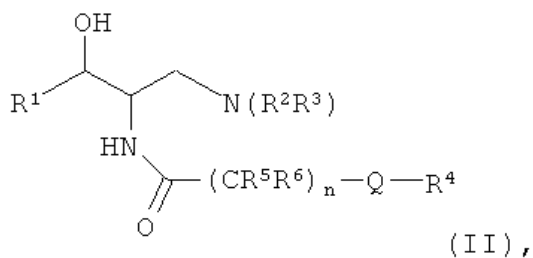
Седьмой набор значений и предпочтительных значений для переменных структурной формулы (I) представлен в следующих абзацах:

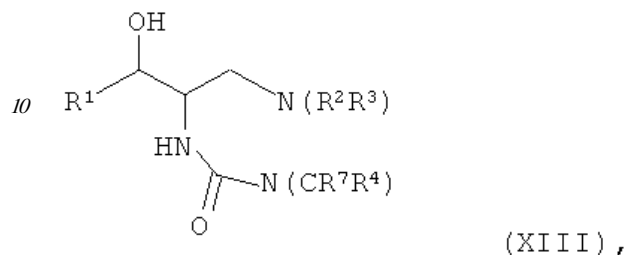
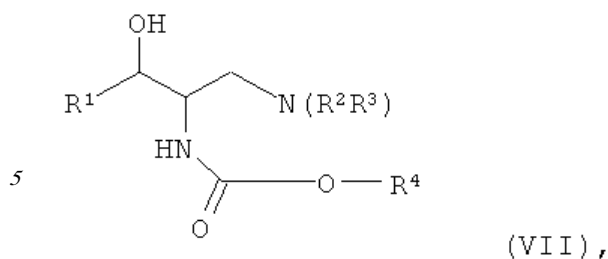
Каждое из значений и предпочтительных значений R^1 , Y , R^2 , R^3 , R^5 и R независимо является таким, как описано выше для шестого набора.

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую алкильную группу, или необязательно замещенную циклическую алкенильную группу, или необязательно замещенную арильную группу, в частности, необязательно замещенную арильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описаны выше для

Каждое значение и предпочтительные значения остальных переменных: структурной формулы (I) независимо являются такими, как описано выше для первой набора значений.

Во втором варианте осуществления соединение данного изобретения представлено структурной формулой (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII):





15 или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений для переменных структурных формул (II)-(VII) представлен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ или $-[CH_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, $-OH$, C1-Сбалкокси, $-O-[CH_2]_p-O-$ и $-[CH_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, амино, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, амино, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сб алкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

R^{30} независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, амино, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, амино, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, амино, C1-Сбалкиламино, C1-

Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-С6 галоалкокси, С1-Сбалкоксихарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксихарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу. Примеры подходящих являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют 5- или 6-членное, необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо. Примеры подходящих заместителей для неароматического гетероциклического кольца, представленного $-NR^2R^3$, являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

R^4 представляет собой алифатическую или арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, описанными выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R^5 и R^6 для структурных формул (II), (III) и (V) независимо представляет собой -H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Для структурной формулы (VIII) R^7 представляет собой -H или С1-Сбалкил, предпочтительно -H.

Каждые значения и предпочтительные значения остальных переменных структурных формул (II)-(VIII) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений для переменных в структурных формулах (II)-(VIII) представлен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, С1-Сбалкил, С1-Сбгалоалкил, OR^{30} , $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ или $-[CH_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, С1-Сбалкил, С1-Сбгалоалкил, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, -OH, С1-Сбалкокси, $-O-[CH_2]_p-O-$ и $-[CH_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксихарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино,

C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

R^{30} независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сб галоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

$-N(R^2R^3)$ представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-С5алкил, C1-С5галоалкил, гидроксид, C1-С5алкокси, нитро, циано, C1-С5алкоксикарбонил, C1-С5алкилкарбонил или C1-С5галоалкокси, amino, C1-С5алкиламино и C1-С5диалкиламино.

R^4 представляет собой алифатическую или арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R^5 и R^6 для структурных формул (II), (III) и (V) независимо представляет собой -H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Для структурной формулы (VIII) R^7 представляет собой -H или C1-Сбалкил, предпочтительно -H.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (II)-(VIII) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Третий набор значений для переменных в структурных формулах (II)-(VIII) представлен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, OR^{30} , $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ или $-[CH_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой

фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, -ОН, C1-Сбалкокси, -O-[CH₂]_p-O- и -[CH₂]_q-.

5 Ag¹ представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

10 Предпочтительно, Ag¹ представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

15 R³⁰ независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно
20 замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R³⁰ независимо представляет собой водород; фенильную
25 группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную
30 группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R³¹ независимо представляет собой R³⁰, или -N(R³¹)₂ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

35 -N(R²R³) представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-С5алкил, C1-С5галоалкил, гидроксид, C1-С5алкокси, нитро, циано, C1-С5алкоксикарбонил, C1-С5алкилкарбонил или C1-С5галоалкокси, amino, C1-С5алкиламино и C1-
40 C5диалкиламино.

R⁴ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенную низшую арилалкильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано в первом наборе значений для структурной формулы
45 (I).

Каждый R⁵ и R⁶ для структурных формул (II), (III) и (V) независимо представляет собой -H, -ОН, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Для структурной формулы (VIII) R⁷ представляет собой -H.

Предпочтительно, Q в структурной формуле (II) представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁷(CO)- или -C(O)NR⁷-.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (II)-(VIII) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, для структурной формулы (II) Q представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁷(CO)- или -C(O)NR⁷-.

Четвертый набор значений для переменных в структурных формулах (II)-(VIII) представлен в следующих абзацах:

R¹ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³¹)₂, Ar¹, -V₀-OR³⁰, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-Ar¹, -O-V₀-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V₀-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂,

-O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- или -[CH₂]_q-. Предпочтительно, R¹ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-С6 диалкиламино, арил, арилокси, -ОН, C1-Сбалкоксы, -O-[CH]_p-O- и -[CH₂]_q-.

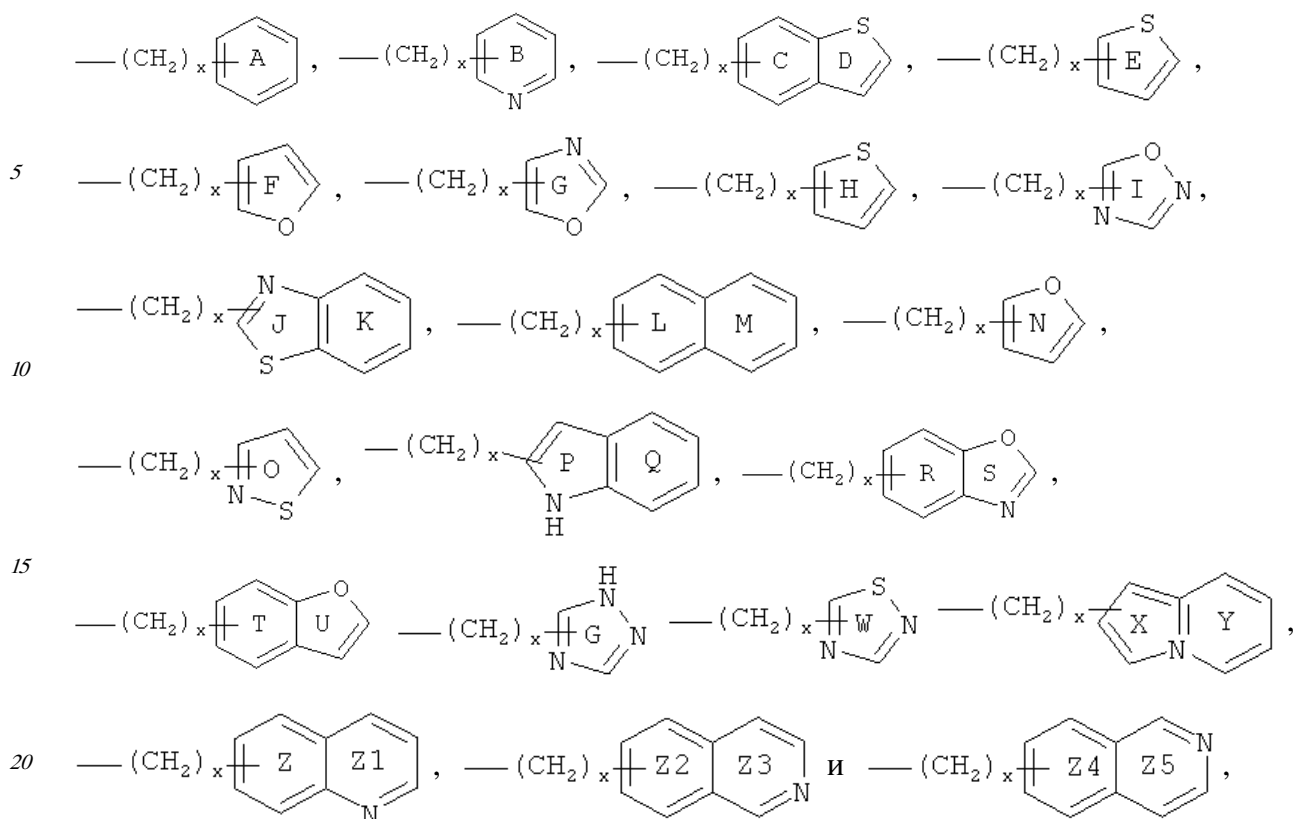
Ar¹ представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R³ независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксид, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R³ независимо представляет собой R³⁰, или -N(R³¹)₂ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

-N(R²R³) представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, которая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-С5алкил, C1-С5галоалкил, гидроксид, C1-С5алкоксы, нитро, циано, C1-С5алкоксихарбонил, C1-С5алкилкарбонил или C1-С5 галоалкоксы, amino, C1-С5алкиламино и C1-С5диалкиламино.

R⁴ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенную низшую арилалкильную группу. Примеры подходящих заместителей для R⁴ являются такими, как представлено выше в первом наборе значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, R⁴ выбран из группы, включающей:



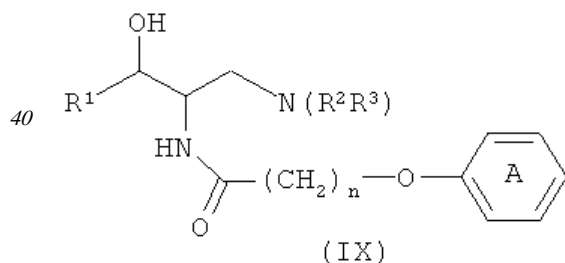
Каждое из колец A-Z5 является необязательно и независимо замещенным.

Для структурной формулы (VIII) R представляет собой -H.

25 Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (II)-(VIII) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I). Когда соединение данного изобретения представлено структурной формулой (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемой солью, n представляет собой 1, 2, 3 или 4. Альтернативно, когда соединение данного изобретения представлено структурной формулой (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемой солью, n представляет собой 3, 4 или 5.

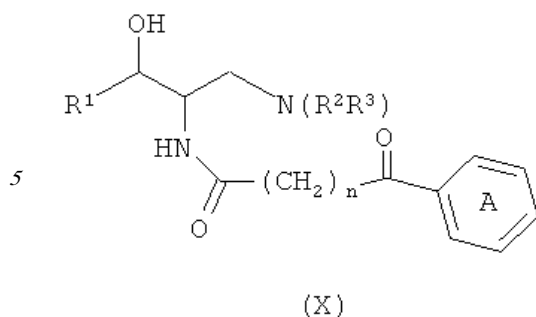
30 Пятый набор значений для переменных в структурных формулах (II)-(VIII) независимо является таким, как определено в первом наборе, втором наборе, третьем наборе, четвертом наборе, пятом наборе, шестом наборе или седьмом наборе значений для переменных для структурной формулы (I).

35 В третьем варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (IX) или (X):



,

45



или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений для переменных в структурных формулах (IX) и (X) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями. Примеры подходящих заместителей включают галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-С6галлоалкил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$; предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ и $-O-[CH_2]_p-O-$.

-N(R²R³) представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, которая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C5алкил, C1-C5галоалкил, гидроксил, C1-C5алкокси, нитро, циано, C1-C5алкоксикарбонил, C1-C5алкилкарбонил или C1-C5галоалкокси, amino, C1-C5алкиламино и C1-C5диалкиламино; предпочтительно, -N(R²R³) представляет собой незамещенную пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу.

Фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, amino, C1-C10алкиламино, C1-C10диалкиламино, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(C1-C10галоалкил), -V₄-O(C1-C10галоалкил), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- и -[CH₂]_q-.

Ar³ представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксихарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил,

Каждый R⁵⁰ независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-

Сбгалоалкил.

Для структурной формулы (IX) n представляет собой 1, 2, 3 или 4. Для структурной формулы (X) n представляет собой 3, 4 или 5.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (IX) и (X) независимо является таким, как определено выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений и предпочтительные значения для переменных в структурных формулах (IX) и (X) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, -ОСН₃, -ОС₂Н₅ и -О-[CH₂]_p-О-.

-N(R²R³) представляет собой пирролидинил.

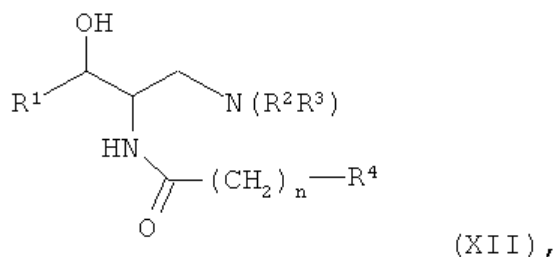
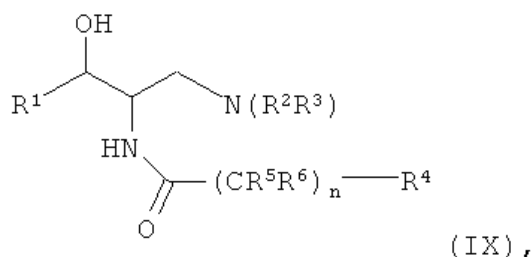
Фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, С1-С10алкил, С1-С10галоалкил, amino, С1-С10алкиламино, С1-С10диалкиламино, арил, арилокси, гидрокси, С1-С10алкокси, -О-[CH₂]_p-О- и -[CH₂]_q-. Предпочтительно, фенильное кольцо А является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, -ОСН₃ или -ОС₂Н₅.

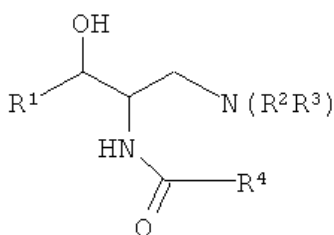
Для структурной формулы (IX) n представляет собой 1, 2, 3 или 4. Для структурной формулы (X) n представляет собой 3, 4 или 5.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (IX) и (X) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I),

Третий набор значений для переменных в структурных формулах (IX) и (X) независимо является таким, как определено в первом наборе, втором наборе, третьем наборе, четвертом наборе или пятом наборе значений для структурных формул (II)-(VIII).

В четвертом варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (XI), (XII) или (XIII):





(XIII),

или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных структурных формул (XI)-(XIII) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, OR^{30} , $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, Ar^1 , $-\text{V}_0-\text{OR}^{30}$, $-\text{V}_0-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{S}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$, $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}-$ или $-\text{[CH}_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, -ОН, C1-Сбалкоксы, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ и $-\text{[CH}_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

R^{30} независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота $N(R^2R^3)$, образуют 5- или 6-членное, необязательно замещенное неароматическое гетероциклическое кольцо. Примеры подходящих заместителей для неароматической гетероциклической группы, представленной $-NR^2R^3$, являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

R^4 представляет собой необязательно замещенную арильную группу. Примеры подходящих заместителей для R^4 являются такими, как представлено выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R^5 и R^6 для структурной формулы (XI) независимо представляет собой -H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XI)-(XIII) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений и предпочтительных значений для переменных структурных формул (XI)-(XIII) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, OR^{30} , $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, -OH, C1-Сбалкоксы, $-O-[CH_2]_p-O-$ и $-[CH_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

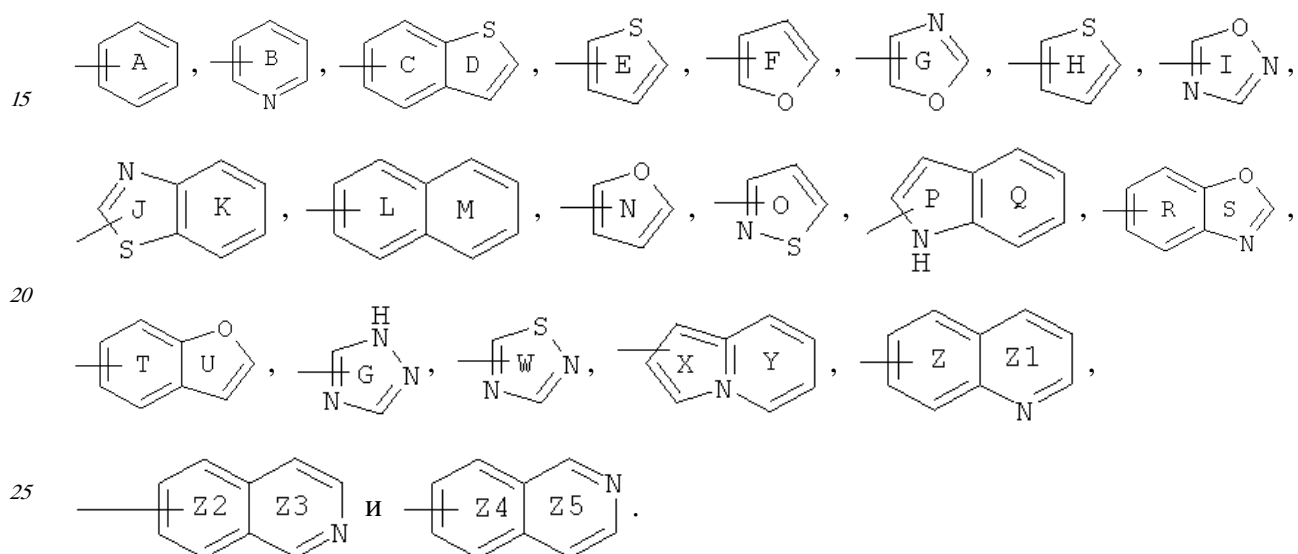
Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; и

каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой

необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

$-N(R^2R^3)$ представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, которая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-
 5 C5алкил, C1-C5галоалкил, гидроксил, C1-C5алкокси, нитро, циано, C1-C5алкоксикарбонил, C1-C5алкилкарбонил или C1-C5галоалкокси, amino, C1-C5алкиламино и C1-C5диалкиламино.

R^4 представляет собой необязательно замещенную арильную группу. Подходящие заместители и предпочтительные заместители являются такими, как представлено выше
 10 в первом наборе значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, R^4 выбран из группы, включающей:



Каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено. Предпочтительно, каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено одним или более

30 заместителями, выбранными из Ar^3 и Ar^3-Ar^3 , где значения и предпочтительные значения Ar^3 являются такими, как описано выше для первого набора значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, Ar^3 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, гидроксиль, C1-C10алкокси, нитро,
 35 циано, C1-C10алкоксикарбонил, C1-C10алкилкарбонил, C1-C10галоалкокси, amino, C1-C10алкиламино и C1-C10диалкиламино. Более предпочтительно, Ar^3 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C4алкил, C1-C4галоалкил, гидроксиль, C1-C4алкокси, нитро, циано, C1-C4алкоксикарбонил, C1-C4алкилкарбонил, C1-C4галоалкокси, amino, C1-C4алкиламино и C1-C4диалкиламино.

Каждый R^5 и R^6 для структурной формулы (XI) независимо представляет собой - H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XI)-(XIII) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Третий набор значений для переменных структурных формул (XI)-(XIII) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$,
 5 $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$,
 $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, -ОН, C1-Сбалкоксы, $-O-[CH_2]_p-O-$ и $-[CH_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы,
 15 нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидроксы, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-T(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

$-N(R^2R^3)$ представляет собой незамещенную пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу.

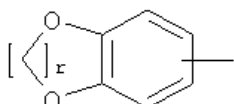
R^4 представляет собой биарильную группу, такую как бифенильная группа, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, amino, нитро, Ar^3 , C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкоксы, гидроксы и C1-Сбгалоалкоксы.

Каждый R^5 и R^6 для структурной формулы (XI) независимо представляет собой -Н, -ОН, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу, предпочтительно -Н.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XI)-(XIII) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Четвертый набор значений для переменных структурных формул (XI)-(XIII) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ и -О-

$[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$. Предпочтительно, R^1 представляет собой  где r

представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

$-\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ представляет собой незамещенную пирролидинильную группу.

R^4 представляет собой биарильную группу, такую как бифенильная группа, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, amino, нитро, Ar^3 , C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкокси, гидроксид и C1-Сбгалоалкокси.

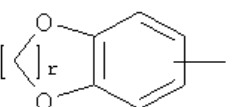
Каждый R^5 и R^6 для структурной формулы (XI) независимо представляет собой -H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу, предпочтительно -H.

n является целым числом от 1 до 4.

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XI)-(XIII) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

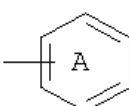
Пятый набор значений и предпочтительных значений для переменных структурных формул (XI)-(XIII) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ и -O-

$[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$. Предпочтительно R^1 представляет собой  , где r

представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

$-\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ представляет собой пирролидинил.

R^4 представляет собой  , необязательно замещенный одним или более

заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, amino, нитро, Ar^3 , C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкокси, гидроксид и C1-Сбгалоалкокси.

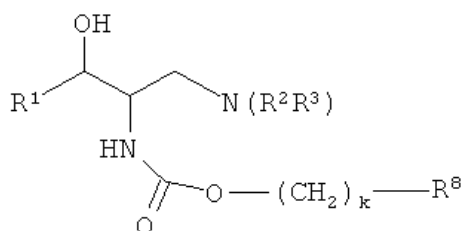
n представляет собой 1.

Каждый R^5 и R^6 для структурной формулы (XI) независимо представляет собой -H, -OH, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу, предпочтительно -H.

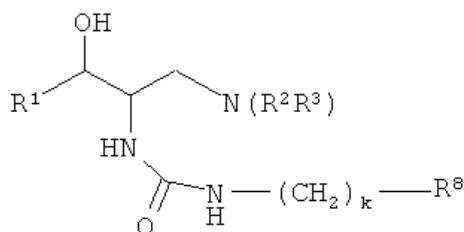
Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XI)-(XIII) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Шестой набор значений для переменных в структурных формулах (XI)-(XIII) независимо является таким, как определено в первом наборе, втором наборе, третьем наборе, четвертом наборе, пятом наборе, шестом наборе или седьмом наборе значений для структурной формулы (I).

В пятом варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (XIV) или (XV):



(XIV) ,



(XV) ,

или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных в структурных формулах (XIV) и (XV) такой, как определено в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, Ar^1 , $-\text{V}_0-\text{OR}^{30}$, $-\text{V}_0-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{S}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_0-\text{Ar}^1$, $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$, $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}-$ и $-\text{[CH}_2\text{]}_q-$. Предпочтительно, R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, арил, арилокси, $-\text{OH}$, C1-Сбалкоксы, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ и $-\text{[CH}_2\text{]}_q-$.

Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно

замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкоксы, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкоксы, C1-Сбалкоксихарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

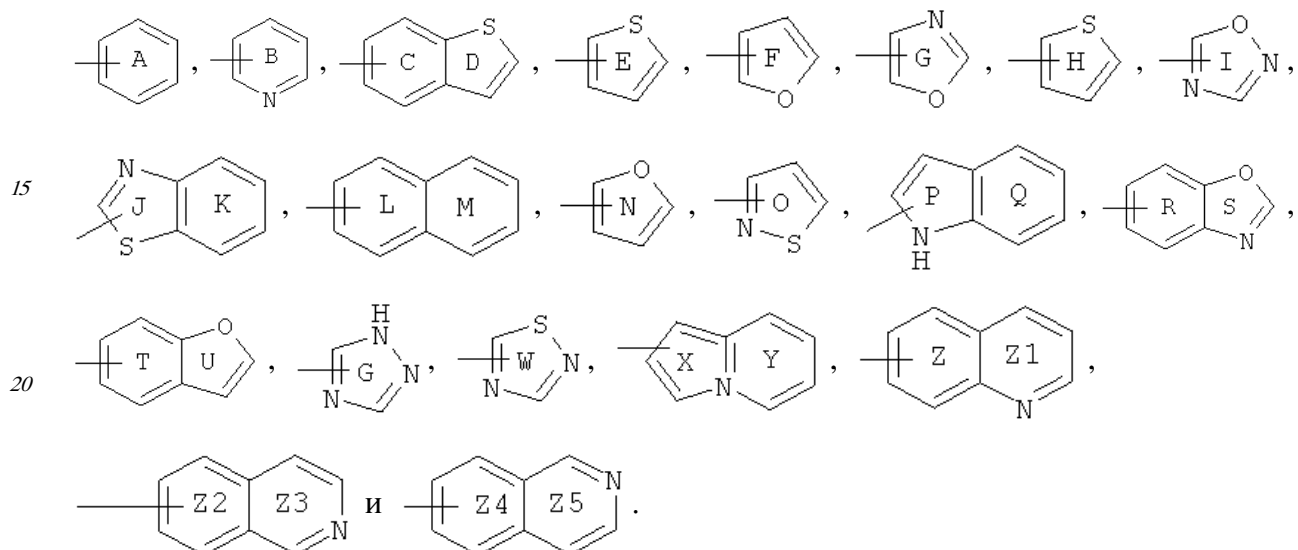
$-\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ представляет собой пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, необязательно замещенную одним

или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C5алкил, C1-C5галоалкил, гидроксил, C1-C5алкокси, нитро, циано, C1-C5алкоксикарбонил, C1-C5алкилкарбонил или C1-C5галоалкокси, amino, C1-C5алкиламино и C1-C5диалкиламино.

5 к представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

R^8 представляет собой -H или необязательно замещенный арил, или необязательно замещенную низшую алкильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано для первого набора значений для структурной формулы (I).

10 Предпочтительно, R^8 выбран из группы, включающей:



Каждое из колец A-Z5 является необязательно и независимо замещенным. Примеры подходящих заместителей для R являются такими, как представлено выше в первом наборе значений для R^4 в структурной формуле (I). Более предпочтительно, R^8

представляет собой группу. Альтернативно, R^8 представляет собой арильную

группу, замещенную Ar^3 , такую как фенильная группа, замещенная Ar^3 , где значения и предпочтительные значения Ar^3 являются такими, как описано выше в структурной формуле (I).

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XIV) и (XV) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений для переменных в структурных формулах (XIV) и (XV) определен в следующих абзацах:

40 R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ и $-[CH_2]_q-$.

Ar^1 представляет собой фенильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C6алкил,

амино, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, амино, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, амино, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксид, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил.

Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , или $-N(R^{31})_2$ представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

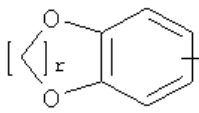
$-N(R^2R^3)$ представляет собой незамещенную пирролидинильную, азетидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную или морфолинийную группу, предпочтительно, незамещенную пирролидинильную группу.

Значения и предпочтительные значения для k и R^8 являются такими, как представлено выше в первом наборе значений для структурных формул (XIV) и (XV).

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XIV) и (XV) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Третий набор значений для переменных в структурных формулах (XIV) и (XV) определен в следующих абзацах:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ и $-O-$

$[CH_2]_p-O-$. Предпочтительно R^1 представляет собой о  где R

представляет собой 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2.

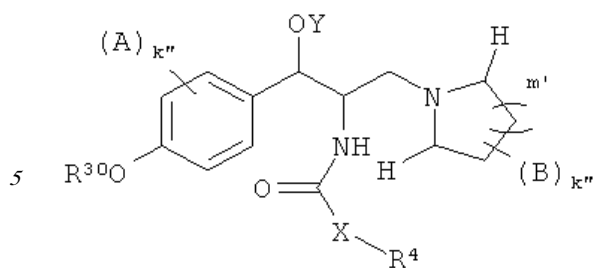
$-N(R^2R^3)$ представляет собой пирролидинил.

Каждое из значений и предпочтительных значений для k и R^8 независимо является таким, как представлено выше в первом наборе значений для структурных формул (XIV) и (XV).

Каждое из значений и предпочтительных значений остальных переменных структурных формул (XIV) и (XV) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Четвертый набор значений для переменных в структурных (формулах (XIV)-(XV)) является таким, как определено в первом наборе, втором наборе, третьем наборе, четвертом наборе, пятом наборе, шестом наборе или седьмом наборе для структурной формулы (I).

В шестом варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (XXI):



(XXI)

или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных в структурной формуле (XXI) являются такими, как определено в следующих абзацах:

Каждый А и В независимо представляет собой галоген, гидроксиль, С1-С6алкил, С1-С6галоалкил, С1-С6алкокси или С1-С6галоалкокси.

k' представляет собой 0, 1 или 2.

k'' представляет собой 0, 1 или 2. Предпочтительно, k'' представляет собой 0 или 1. Более предпочтительно k'' представляет собой 1.

m' представляет собой 0, 1 или 2. Предпочтительно, m' представляет собой 1.

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурной формулы (XXI) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений для переменных в структурной формуле (XXI) представлен в следующих абзацах:

Y представляет собой -H, -C(O)R, -C(O)OR или -C(O)NRR', предпочтительно -H.

Каждое из значений и предпочтительных значений для А, В, k', k'' и m' независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (XXI).

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурной формулы (XXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Третий набор значений для переменных в структурной формуле (XXI) представлен в следующих абзацах:

R³⁰ независимо представляет собой водород; арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-С6алкил, амина, С1-С6алкиламино, С1-С6диалкиламино, С1-С6алкокси, нитро, циано, гидроксиль, С1-С6галоалкокси, С1-С6алкоксикарбонил, С1-С6алкилкарбонил и С1-С6галоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, амина, С1-С6алкиламино, С1-С6диалкиламино, С1-С6алкокси, нитро, циано, гидроксиль, С1-С6галоалкокси, С1-С6алкоксикарбонил, С1-С6алкилкарбонил и С1-С6галоалкил.

Предпочтительно, R³ независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-С6алкил, амина, С1-С6алкиламино, С1-С6диалкиламино, С1-С6алкокси, нитро, циано, гидроксиль, С1-С6галоалкокси, С1-С6алкоксикарбонил, С1-С6алкилкарбонил и С1-С6галоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, амина, С1-С6алкиламино, С1-С6диалкиламино, С1-С6алкокси, нитро, циано, гидроксиль, С1-С6галоалкокси, С1-С6алкоксикарбонил, С1-С6алкилкарбонил и С1-С6галоалкил.

Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил. Более предпочтительно, R³⁰ независимо представляет собой водород; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидроксн, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил. Еще более предпочтительно, R³⁰ независимо представляет собой водород, или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкокси, С1-Сбгалоалкокси и гидроксн.

Каждое из значений и предпочтительных значений для A, B, Y, k', k'' и m' независимо является таким, как описано выше во втором наборе значений для структурной формулы (XXI).

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурной формулы (XXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

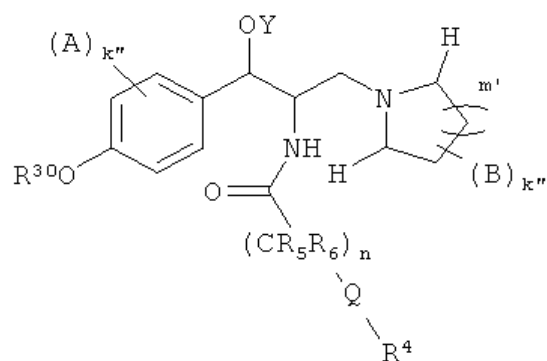
Четвертый набор значений для переменных в структурной формуле (XXI) представлен в следующих абзацах:

У представляет собой -Н.

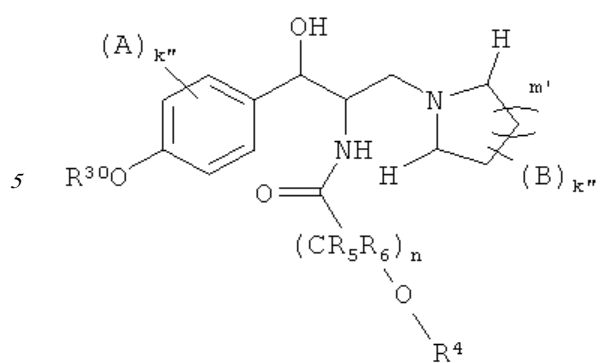
Каждое из значений и предпочтительных значений для R^{30} , A, B, k', k'' и m' независимо является таким, как описано выше в третьем наборе значений для структурной формулы (XXI).

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурной формулы (XXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

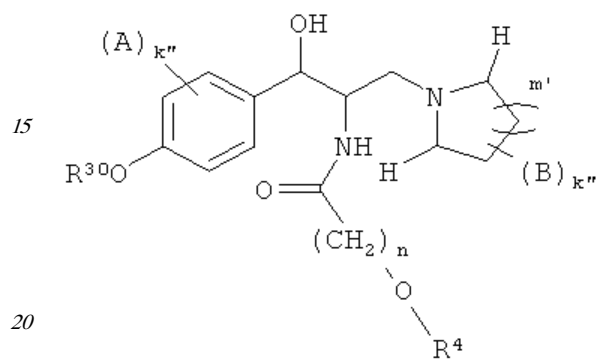
В седьмом варианте осуществления соединение данного изобретения представлено структурной формулой (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX) или (XXXI):



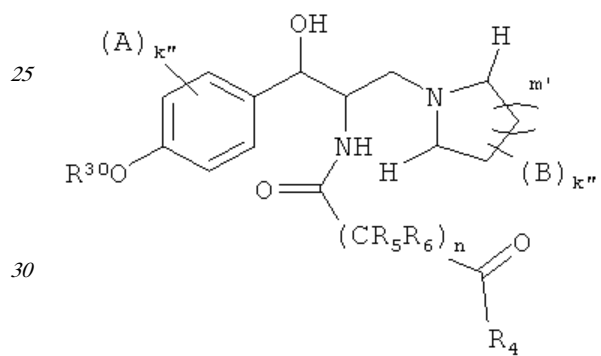
(XXII)



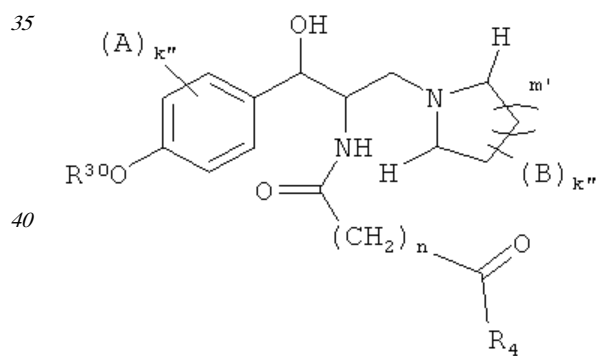
(XXIII)



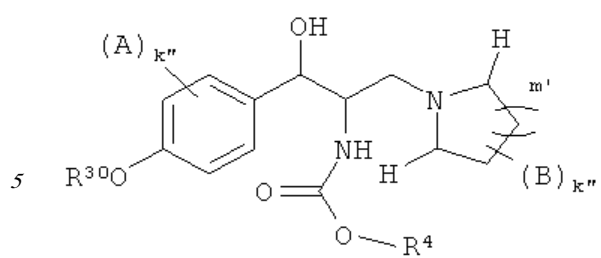
(XXIV)



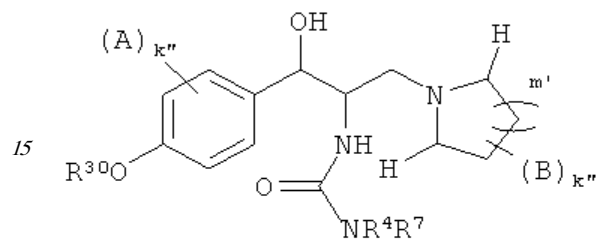
(XXV)



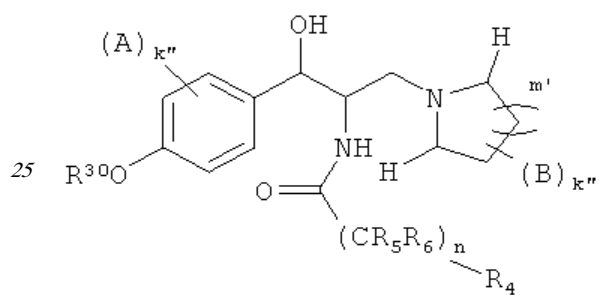
(XXVI)



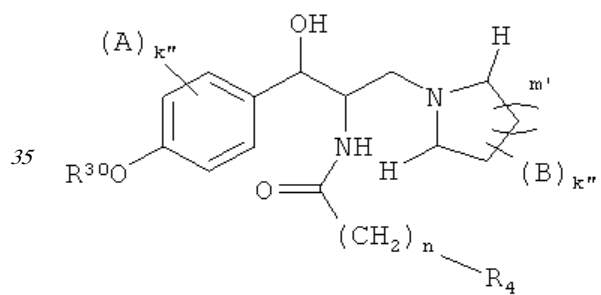
(XXVII)



(XXVIII)

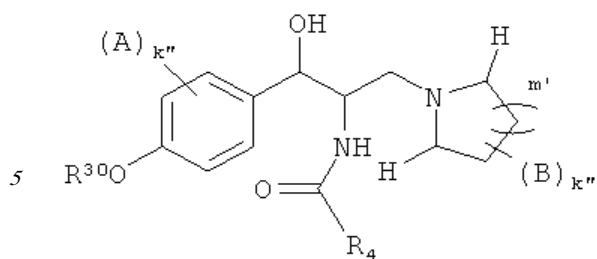


(XXIX)



(XXX)

45



(XXXI)

или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI) являются такими, как определено в следующих абзацах:

Каждое из А и В независимо представляет собой галоген, гидрокси, С1-Сбалкил, С1-Сбгалоалкил, С1-Сбалкокси или С1-Сбгалоалкокси.

Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкил, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил; или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, С1-Сбалкиламино, С1-Сбдиалкиламино, С1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, С1-Сбгалоалкокси, С1-Сбалкоксикарбонил, С1-Сбалкилкарбонил и С1-Сбгалоалкил. Более предпочтительно, R^3 независимо представляет собой водород или С1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, С1-Сбалкокси, С1-Сбгалоалкокси и гидрокси.

Каждое k' независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Каждое k'' независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Каждое m' независимо представляет собой 0, 1 или 2. Предпочтительно, каждое m' представляет собой 1.

Каждое n независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Предпочтительно, каждое n в структурных формулах (XXV) и (XXVI) независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, и каждое n в структурных формулах (XXIII) или (XXIV) независимо представляет собой 2, 3, 4 или 5.

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXII)-(XXXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Второй набор значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI) представлен в следующих абзацах:

Каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXVIII) независимо представляет собой алифатическую или арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, описанными выше в первом наборе значений для структурной формулы

(I). Предпочтительно, каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXVIII) независимо представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенную низшую арилалкильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R в структурных формулах (XXIX)-(XXXI) независимо представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, описанными выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R^5 и R^6 в структурных формулах (XXII), (XXIII), (XV) и (XXIX) независимо представляет собой -H, -ОН, галоген, C1-Сбалкоксигруппу или C1-Сбалкильную группу.

Для структурной формулы (XXVIII) R^7 представляет собой -H или C1-Сбалкил, предпочтительно -H.

Каждое из значений и предпочтительных значений для A, B, R^{30} , k', k'', m' и n независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI). Предпочтительно, каждое n в структурных формулах (XXV) и (XXVI) независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, и каждое n в структурных формулах (XXIII) или (XXIV) независимо представляет собой 2, 3, 4 или 5.

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXII)-(XXXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Третий набор значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI) представлен в следующих абзацах:

Каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXVIII) независимо представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенную низшую арилалкильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано в первом наборе значений для структурной формулы (I). Каждый R^4 в структурных формулах (XXIX)-(XXXI) независимо представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, описанными выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Каждый R^5 и R^6 для структурных формул (XXII), (XXIII), (XXV) и (XXIX) независимо представляет собой -H, -ОН, галоген, низшую алкоксигруппу или низшую алкильную группу.

Для структурной формулы (XXVIII) R^7 представляет собой -H.

Q в структурной формуле (XXII) представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁷(CO)- или -C(O)NR⁷-.

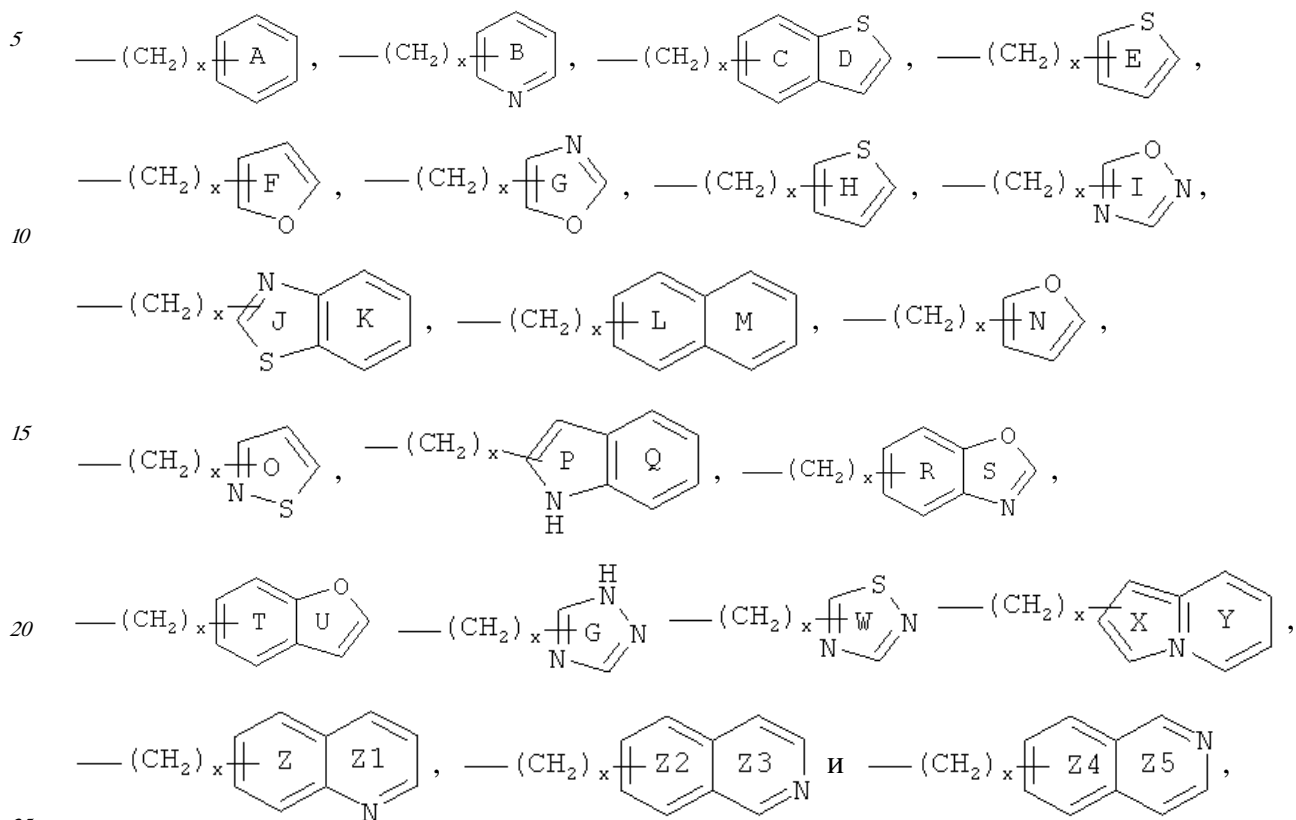
Каждое из значений и предпочтительных значений для A, B, R^{30} , k', k'', m' и n независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI). Предпочтительно, каждое n в структурных формулах (XXV) и (XXVI) независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, и каждое n в структурных формулах (XXIII) или (XXIV) независимо представляет собой 2, 3, 4 или 5.

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXII)-(XXXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Четвертый набор значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI)

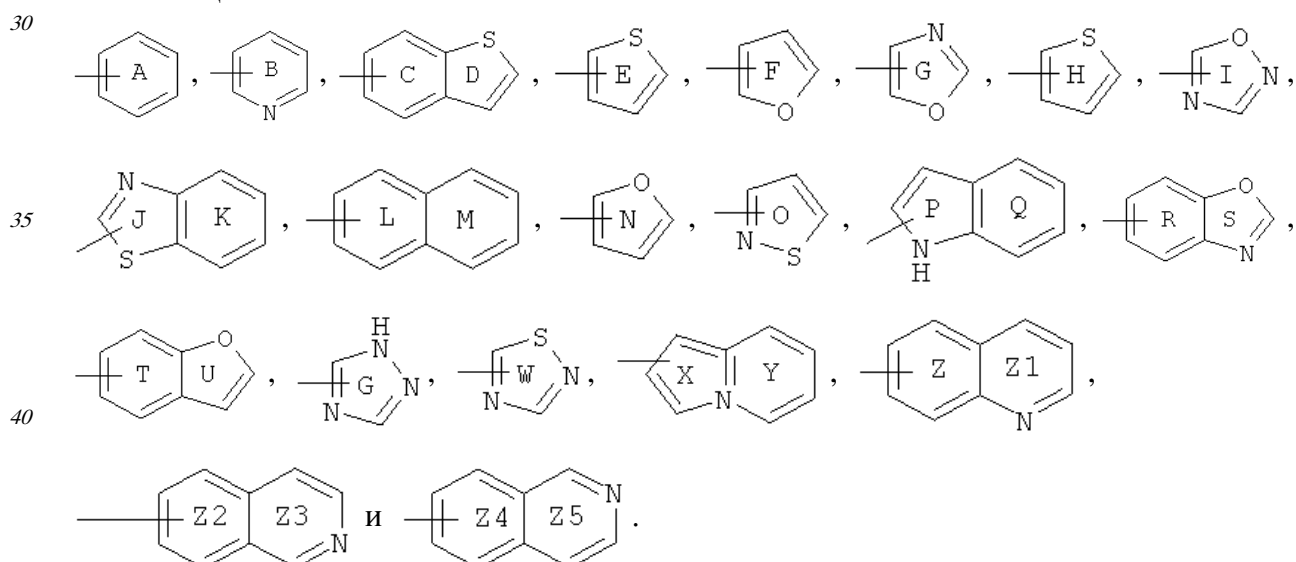
представлен в следующих абзацах:

Каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXVIII) независимо выбран из группы, включающей:



где каждый x независимо представляет собой 0 или 1, и каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено.

Каждый R^4 в структурных формулах (XXIX)-(XXXI) независимо выбран из группы, включающей:



где каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено. Предпочтительно, каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXXI) независимо является моноциклическим.

Примеры подходящих заместителей для колец A-Z5 являются такими, как описано

в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Предпочтительно, в структурных формулах (XXIX)-(XXXI), каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено одним или более заместителями, выбранными из Ar^3 и Ar^3-Ar^3 , где значения и предпочтительные значения Ar^3 являются такими, как описано выше для первого набора значений для структурной формулы (I).

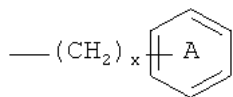
Предпочтительно, Ar^3 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C10алкил, C1-C10галоалкил, гидроксигруппы, C1-C10алкокси, нитро, циано, C1-C10алкоксикарбонил, C1-C10алкилкарбонил, C1-C10галоалкокси, amino, C1-C10алкиламино и C1-C10диалкиламино. Более предпочтительно, Ar^3 представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C4алкил, C1-C4галоалкил, гидроксигруппы, C1-C4алкокси, нитро, циано, C1-C4алкоксикарбонил, C1-C4алкилкарбонил, C1-C4галоалкокси, amino, C1-C4алкиламино и C1-C4диалкиламино.

Каждое из значений и предпочтительных значений для R^5 , R^6 , R^7 , R^{30} , Q, k', k'', m' и n независимо является таким, как описано выше в третьем наборе значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXII). Предпочтительно, каждое n в структурных формулах (XXV) и (XXVI) независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4, и каждое n в структурных формулах (XXIII) или (XXIV) независимо представляет собой 2, 3, 4 или 5.

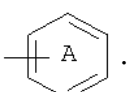
Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXII)-(XXXI) независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

Пятый набор значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI) представлен в следующих абзацах:

Каждый R^4 в структурных формулах (XXII)-(XXVIII) независимо представляет собой



, где x представляет собой 0 или 1. Каждый R^4 в структурных формулах

(XXIX)-(XXXI) независимо представляет собой .

Каждое кольцо A является необязательно замещенным. Примеры подходящих заместителей для колец A являются такими, как описано в первом наборе значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, кольцо A необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, amino, нитро, Ar^3 , C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, C1-C6алкокси, гидроксигруппы и C1-C6галоалкокси.

Ar представляет собой арильную группу, каждая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C4алкил, C1-C4галоалкил, гидроксигруппы, C1-C4алкокси, нитро, циано, C1-C4алкоксикарбонил, C1-C4алкилкарбонил, C1-C4галоалкокси, amino, C1-C4алкиламино и C1-C4диалкиламино.

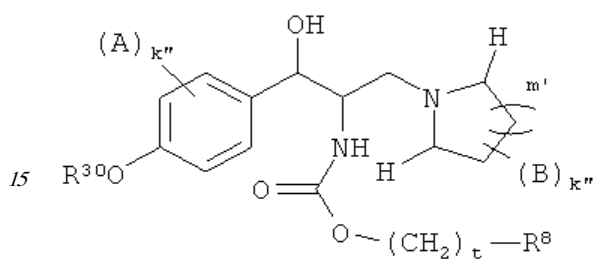
Каждое из значений и предпочтительных значений для A, B, R^5 , R^6 , R^7 , R^{30} , Q, k', k'', m' и n независимо является таким, как описано выше в четвертом наборе значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI).

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXII)-(XXXI) независимо является таким, как описано выше в

первом наборе значений для структурной формулы (I).

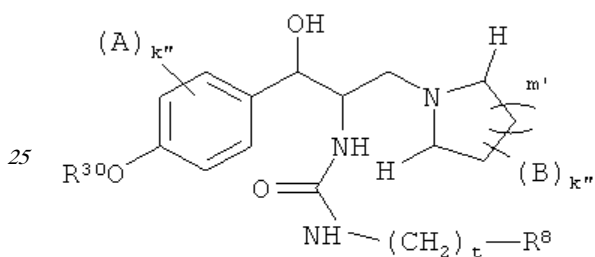
Шестой набор значений для переменных, отличных от A, B, k', k'' и m', в структурных формулах (XXII)-(XXXI) является таким, как определено в первом наборе, втором наборе, третьем наборе, четвертом наборе, пятом наборе, шестом наборе или седьмом наборе значений для переменных для структурной формулы (I), и каждое из значений и предпочтительных значений для A, B, k', k'' и m' независимо является таким, как описано выше в первом наборе значений для переменных в структурных формулах (XXII)-(XXXI).

В восьмом варианте осуществления соединение данного изобретения представлено структурной формулой (XXXII) или (XXXIII):



(XXXII)

или



(XXXIII)

или его фармацевтически приемлемой солью. Первый набор значений и предпочтительных значений для переменных в структурных формулах (XXXII)-(XXXIII) является такими, как определено в следующих абзацах:

Каждый из A и B независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, C1-Сбалкокси или C1-Сбгалоалкокси.

Каждый R^{30} независимо представляет собой водород; фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкил, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, пиано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сб алкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил; или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, пиано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-Сбгалоалкил. Предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород или C1-С10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-Сбалкиламино, C1-Сбдиалкиламино, C1-Сбалкокси, нитро, циано, гидрокси, C1-Сбгалоалкокси, C1-

Сбалкоксикарбонил, C1-Сбалкилкарбонил и C1-С6галоалкил. Более предпочтительно, R^{30} независимо представляет собой водород или C1-C10алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-Сбалкокси, C1-С6галоалкокси и гидроксид.

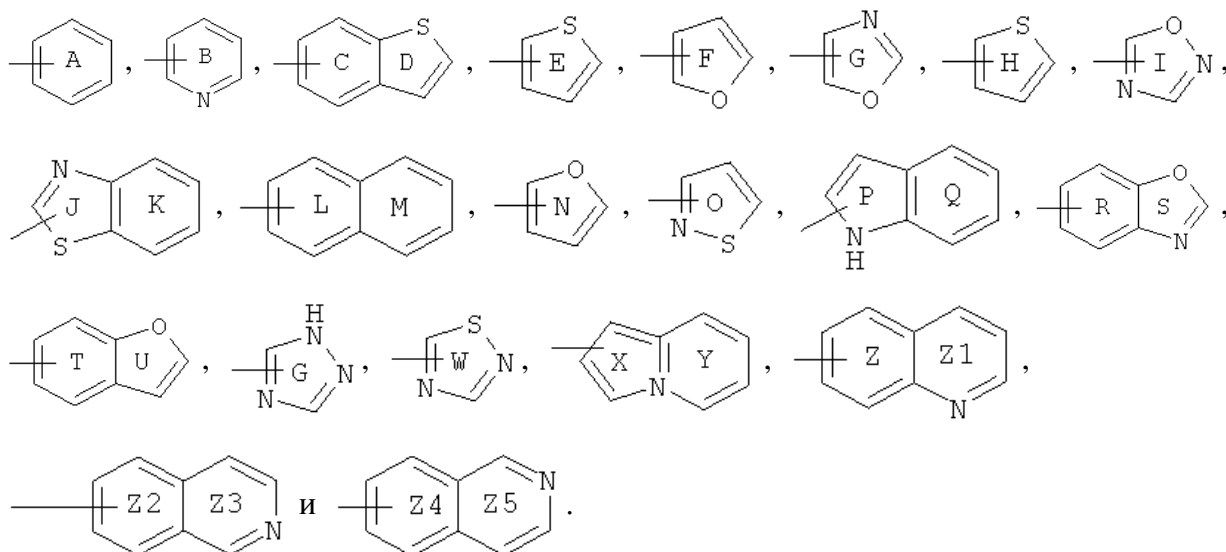
Каждое k' независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Каждое k'' независимо представляет собой 0, 1 или 2.

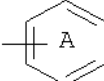
Каждое m' независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Каждый q независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный арил, или необязательно замещенную низшую алкильную группу. Примеры подходящих заместителей являются такими, как описано для первого набора значений для структурной формулы (I). Предпочтительно, каждый R^8 независимо выбран из группы, включающей:



Каждое из колец A-Z5 необязательно и независимо замещено. Примеры подходящих заместителей для R^8 являются такими, как представлено выше в первом наборе значений для R^4 в структурной формуле (I). Более предпочтительно, каждый R^8

независимо представляет собой  группу. Альтернативно, каждый R^8

независимо представляет собой арильную группу, замещенную Ar^3 , такую как фенильная группа, замещенная Ar^3 , где значения и предпочтительные значения Ar^3 являются такими, как описано выше в структурной формуле (I).

Каждое из значений и предпочтительных значений для остальных переменных структурных формул (XXXII)-(XXXIII) независимо являются такими, как описано выше в первом наборе значений для структурной формулы (I).

В одном предпочтительном варианте осуществления каждое k' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1. Предпочтительно, когда k' представляет собой 1, каждый A независимо размещен в мета-положении фенильного кольца.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждое k'' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1, более предпочтительно

1.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления каждое m' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 1.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления каждое k' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1; и каждое k'' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1, более предпочтительно 1.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления в структурных формулах (XXI)-(XXXIII):

каждый R^{30} независимо представляет собой водород или C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, C1-C3алкиламино, C1-C3диалкиламино, C1-C3алкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-C3галоалкокси, C1-C3алкоксикарбонил и C1-C3алкилкарбонил;

каждое k' в структурных формулах (XXI)-(XXXIV) независимо представляет собой 0 или 1; предпочтительно, когда k' представляет собой 1, каждый A независимо расположен в мета-положении фенильного кольца; и

каждое k'' в структурных формулах (XXI)-(XXXIV) независимо представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1.

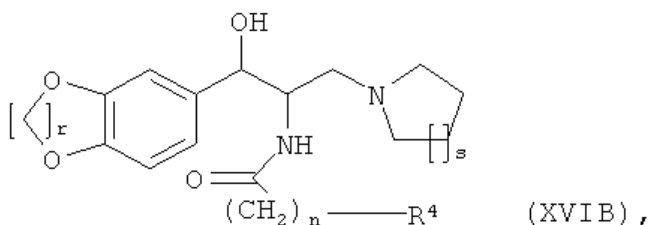
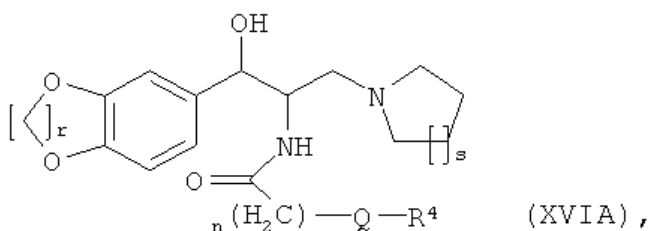
В еще одном предпочтительном варианте осуществления в структурных формулах (XXI)-(XXXIII):

каждый $-OR^{30}$ независимо представляет собой $-OH$ или $-O-C1-C6$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C3 C1-C3алкокси, гидроксид и C1-C3галоалкокси;

каждое k' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1; предпочтительно, когда k' представляет собой 1, каждый A независимо расположен в мета-положении фенильного кольца; и

каждое k'' в структурных формулах (XXI)-(XXXIII) независимо представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1.

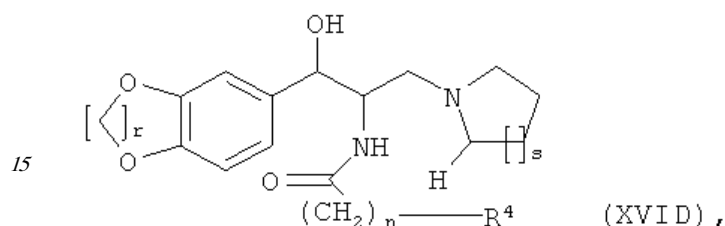
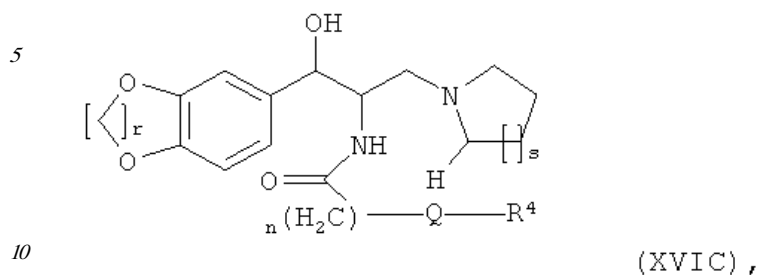
В одном более предпочтительном варианте осуществления соединение данного изобретения представлено структурной формулой (XVIA) или (XVIB):



или его фармацевтически приемлемой солью, где: Q представляет собой $-O-$, $-C(O)-$ или $-NH-$, в частности, $-O-$ или $-C(O)-$; каждый r и s независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4; каждое n независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и R^4 имеет значения и предпочтительные значения, представленные выше в первом наборе значений для

структурной формулы (I).

В другом более предпочтительном варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (XVIC) или (XVID):



или его фармацевтически приемлемой солью, где:

Q представляет собой -O-, -C(O)- или -NH-, в частности, -O- или -C(O)-;

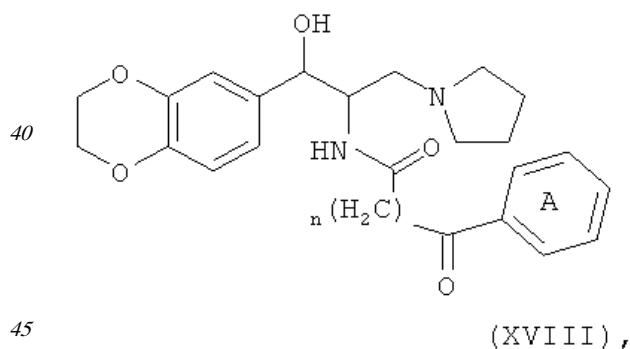
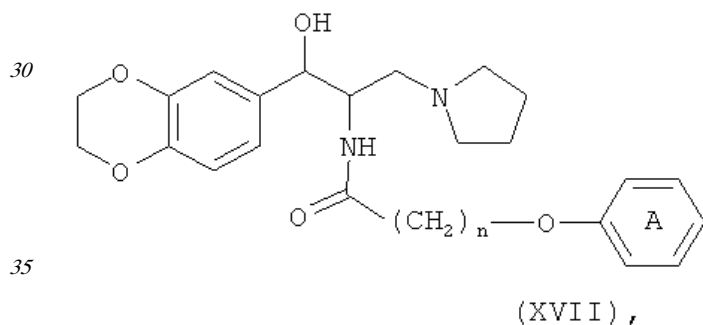
каждый r и s независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4;

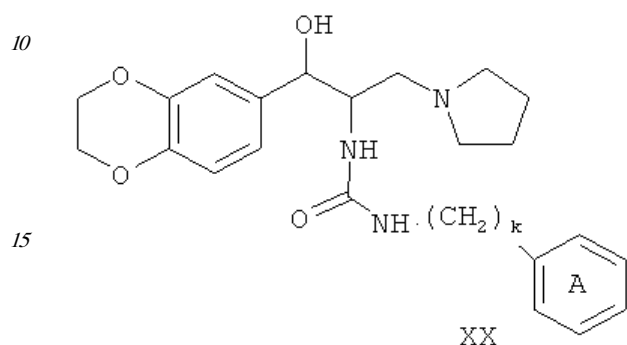
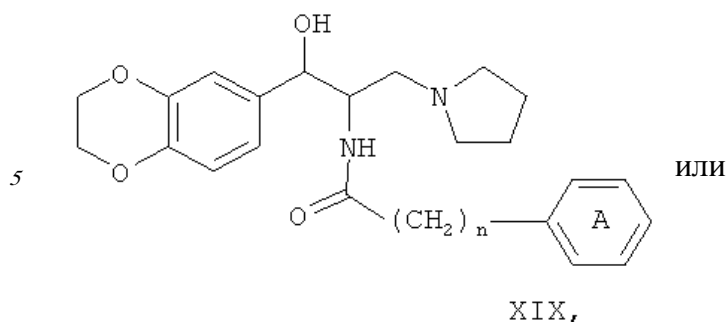
каждое n независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R⁴ имеет значения и предпочтительные значения, представленные выше в первом наборе значений для структурной формулы (I); и

В представляет собой галоген, гидроксиль, C1-С6алкил, C1-С6галоалкил, C1-С6алкокси или C1-С6галоалкокси. Предпочтительно, В представляет собой галоген, гидроксиль, C1-С5алкокси или C1-С5галоалкокси.

В другом более предпочтительном варианте осуществления соединения данного изобретения представлено структурной формулой (XVII), (XVIII), (XIX) или (XIX):





или его фармацевтически приемлемой солью, где фенильное кольцо А является
необязательно замещенным; каждое n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и k
представляет собой 0, 1 или 2. Значения и предпочтительные значения подходящих
заместителей фенильного кольца А являются такими, как описано выше в первом
наборе значений для структурной формулы (I).

Во всех вариантах осуществления, описанных выше для структурных формул (XXI)

25 - (XXXIII) и (XVIC)-(XVID), гетероциклическое кольцо, представленное

30 может быть замещено соединенным гетероциклическим кольцом, содержащим 5-12
кольцевых атомов углерода и 1 или 2 атомов азота. Данное изобретение также включает
соединения, представленные структурными формулами (XXI)-(XXXIII) и (XVIC)-(XVID),

35 при их замещении соединенным

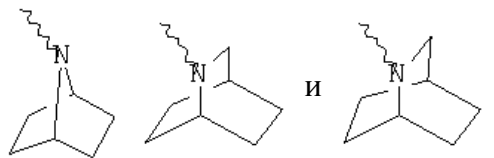
гетероциклическим кольцом,

содержащим 5-12 углеродных атомов кольца и 1 или 2 атома азота. Значения, включая
предпочтительные значения, для переменных, отличных от B, k'' и m', в структурных
формулах (XXI)-(XXXIII) и (XVIC)-(XVID) являются такими, как определено выше по
отношению к структурным формулам (XXI)-(XXXIII) и (XVIC)-(XVID).

40 Подобным образом, во всех вариантах осуществления, описанных выше для
структурных формул (I)-(XX), неароматическое гетероциклическое кольцо,
представленное -NR²R³, может быть соединенным гетероциклическим кольцом,
содержащим 5-12 кольцевых атомов углерода и 1 или 2 атома азота.

45 Примеры соединенного гетероциклического кольца, содержащего 5-12 кольцевых

атомов углерода и 1 или 2 атома азота, включают

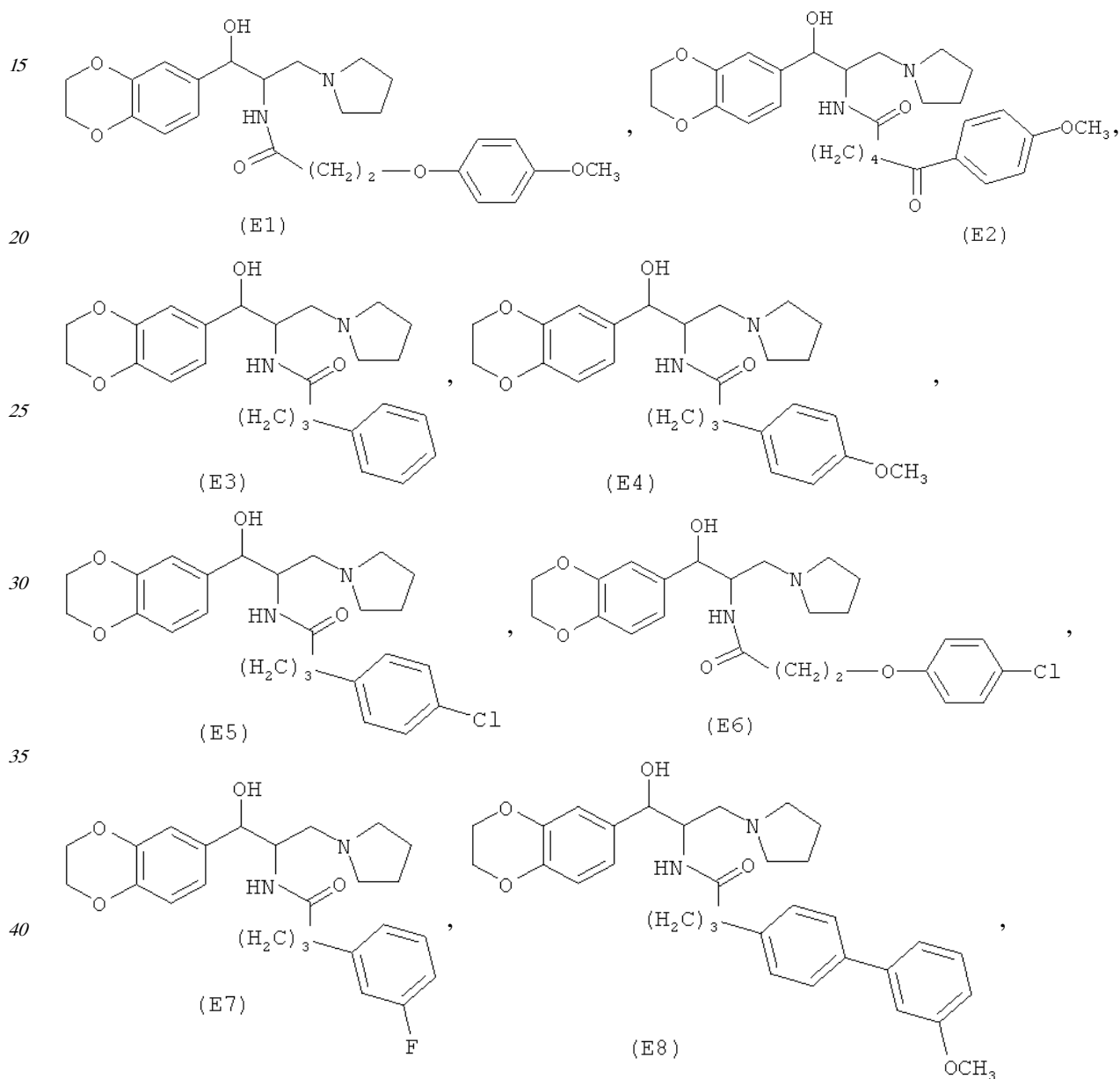


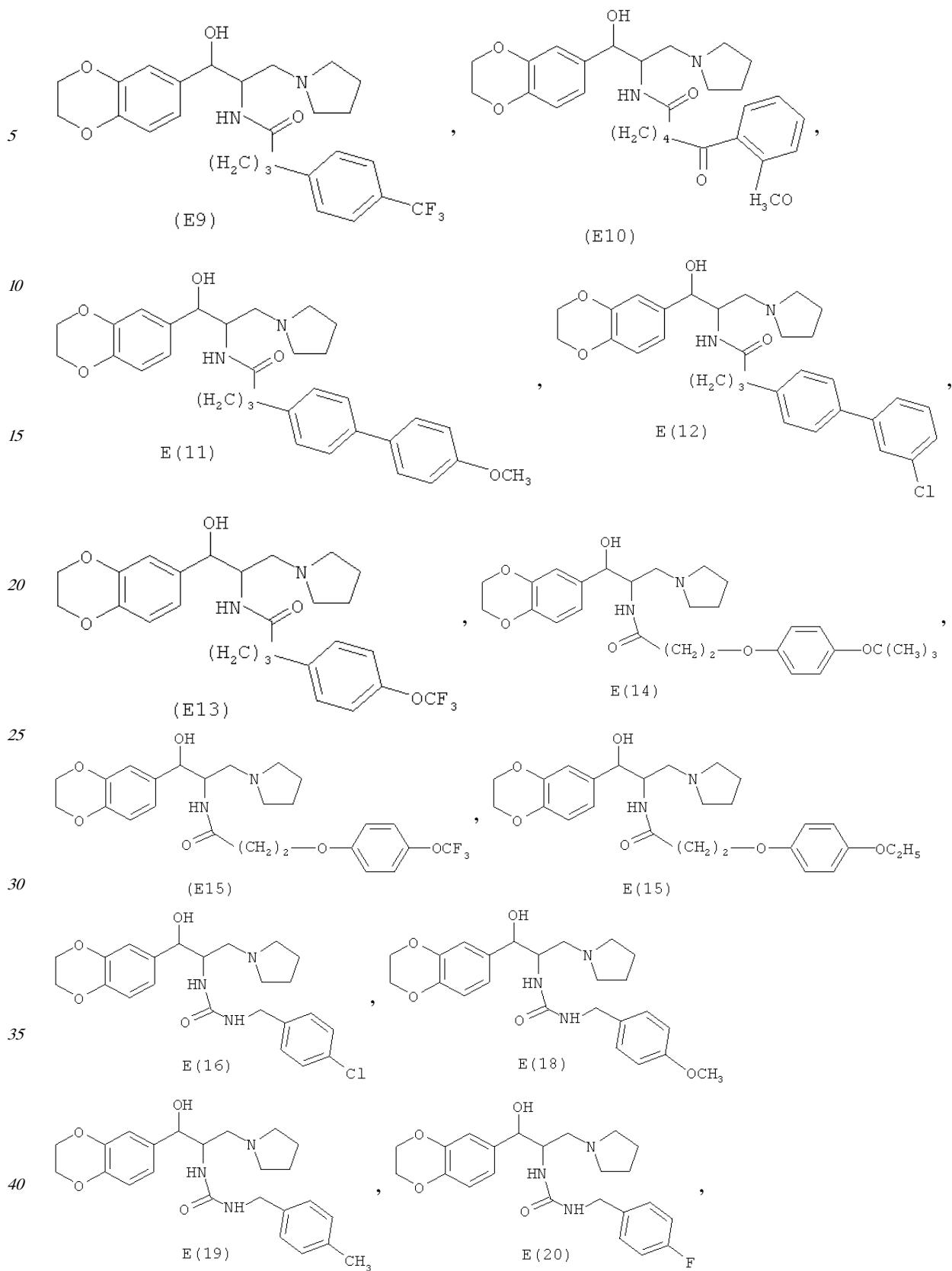
Атомы углерода соединенного бициклического кольца могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, -ОН, -SH, -O(C1-Сбалкил), -S(C1-Сбалкил), -O(C1-Сбгалоалкил), -S(C1-Сбгалоалкил), C1-Сбалкил, C1-Сбгалоалкил, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино. Альтернативно, атомы углерода соединенного бициклического кольца могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, -ОН, -O(C1-Сбалкил) и -O(C1-Сбгалоалкил). Атомы углерода соединенного бициклического кольца могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей C1-Сбалкил и фенил, алкил является необязательно замещенным галогеном, циано, нитро, -ОН, -SH, -O(C1-Сбалкилом), -S(C1-Сбалкилом), -O(C1-Сбгалоалкилом), -S(C1-Сбгалоалкилом), фенилом, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино, и фенил является необязательно замещенным галогеном, циано, нитро, -ОН, -SH, -O(C1-Сбалкилом), -S(C1-Сбалкилом), -O(C1-Сбгалоалкилом), -S(C1-Сбгалоалкилом), C1-Сбалкилом, C1-Сбгалоалкилом, amino, C1-Сбалкиламино и C1-Сбдиалкиламино. Альтернативно, атомы азота соединенного бициклического кольца могут быть необязательно замещены C1-Сбалкилом, который необязательно замещен галогеном, -ОН, -O(C1-Сбалкилом) и -O(C1-Сбгалоалкилом).

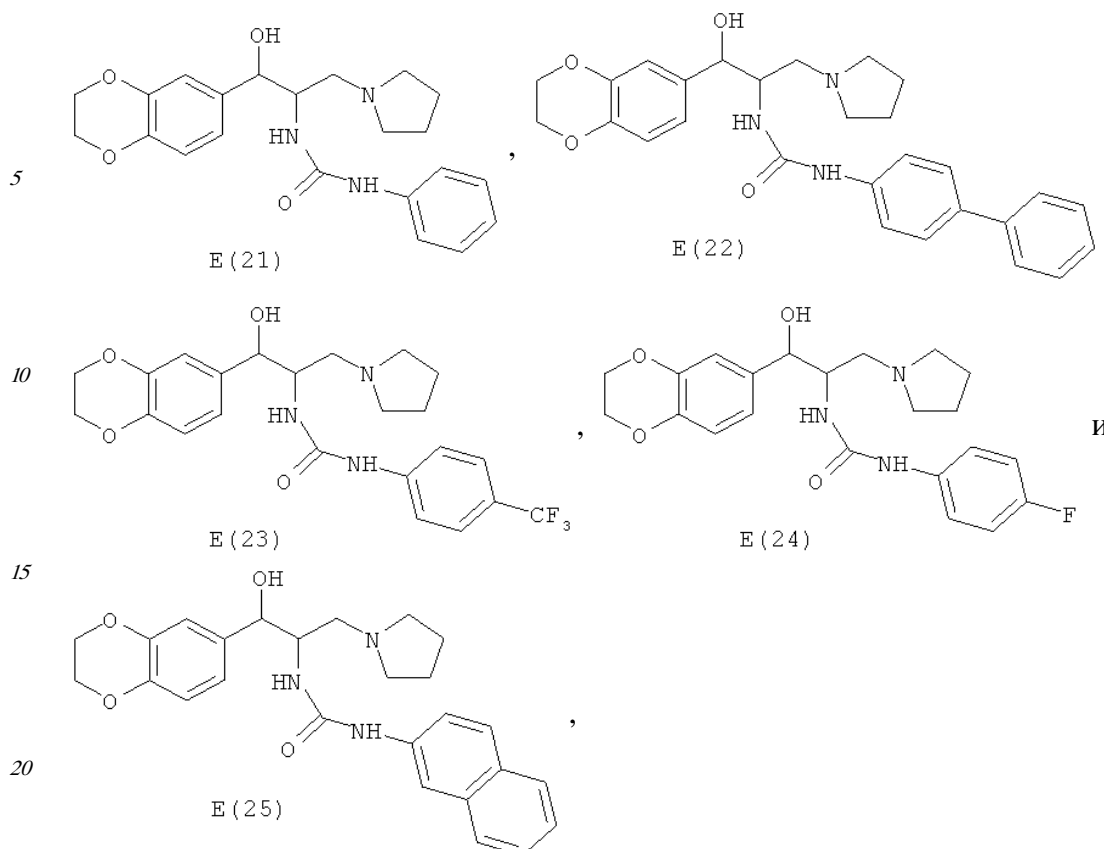
В другом варианте осуществления соединение данного изобретения представлено структурной (формулой, выбранной из структурных формул (I)-(VIII) и (XI)-(XV), где значения, включая предпочтительные значения, переменных в структурных формулах, отличных от R^{30} , R^{31} и R^{32} , для заместителей R^1 независимо являются такими, как определено в каждом варианте осуществления, описанном выше для структурных формул (I)-(VIII) и (XI)-(XV). В этом варианте осуществления каждый R^{30} независимо представляет собой: i) водород; ii) арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил и галоалкил; или iii) алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, нитро, циано, гидроксид, фенил, фениламино, дифениламино, арилокси, бензоил, феноксикарбонил, алкиламино, диалкиламино, алкокси, алкоксикарбонил и алкилкарбонил. Каждый R^{31} независимо представляет собой R^{30} , $-\text{CO}_2R^{30}$, $-\text{SO}_2R^{30}$ или $-\text{C}(\text{O})R^{30}$; или $-\text{N}(R^{31})$, взятый вместе, представляет собой необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу. Каждый R^{32} независимо представляет собой: i) арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, amino, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси, алкилкарбонил, и галоалкокси, и галоалкил; или ii) алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, amino, нитро, циано, гидроксид, фенил, фениламино, дифениламино, арилокси, бензоил, феноксикарбонил, алкиламино, диалкиламино, алкокси, алкоксикарбонил и алкилкарбонил. Каждый из фенила, фениламина, дифениламина, арилокси, бензоила, феноксикарбонила для

заместителей алкильной группы, представленный R^{30} и R^{32} , независимо и необязательно является замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, циано, нитро, амино, C1-C5алкил, C1-C5галоалкил, C1-C5алкокси, C1-C5галоалкокси, C1-C5алкиламино, C1-C5 диалкиламино, (C1-C5алкокси)карбонил и (C1-C5алкил)карбонил. Каждый из алкиламино, диалкиламино, алкокси, алкоксикарбонила и алкилкарбонила для заместителей алкильной группы, представленной R^{30} и R^{32} , независимо и необязательно является замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, циано, нитро, амино, фенил, C1-C5алкокси, C1-C5галоалкокси, фениламино, C1-C5алкиламино, C1-C5диалкиламино, дифениламино, (C1-C5алкокси)карбонил, (C1-C5алкил)карбонил, бензоил и феноксикарбонил.

Специфические примеры соединений данного изобретения показаны ниже:





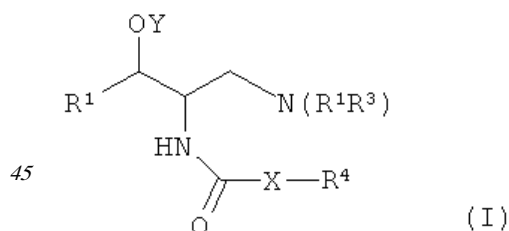


и их фармацевтически приемлемые соли.

Другие специфические примеры соединений данного изобретения включают соединения, показанные в таблицах 1 и 2, и те, что представлены в примерах ниже, их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Также включенными являются сольваты, гидраты или полиморфы раскрытых в данном документе соединений. Таким образом, понятно, что когда какое-либо соединение упоминается в данном документе под названием и структурой, его сольваты, гидраты и полиморфы являются включенными.

Соединения данного изобретения могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать как стереоизомеры, такие как изомеры двойной связи (т.е., геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Когда соединения данного изобретения изображены или названы без указания стереохимии, понятно, что охватываются обе стереоизомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые) и стереоизомерные смеси. Например, соединение, представленное структурной формулой (I) ниже, имеет хиральные центры 1 и 2. Соответственно, соединения данного изобретения, изображенные структурной формулой (I), включают (1R,2R), (1R, 2S), (1S, 2R) и (1S, 2S) стереоизомеры и их смеси.



Как используется в данном документе, рацемическая смесь означает приблизительно 50% одного энантиомера и приблизительно 50% его соответствующего энантиомера

относительно всех хиральных центров в молекуле. Данное изобретение охватывает все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и рацемические смеси соединений данного изобретения.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения данного изобретения являются (1R,2R) стереоизомерами.

Энантиомерные и диастереомерные смеси могут быть разделены на их компонентные энантиомеры или стереоизомеры известными способами, такими как газовая хроматография хиральной фазы, высокоэффективная жидкофазная хроматография хиральной фазы, кристаллизация соединения как хирального солевого комплекса, или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно- или энантиомерно-чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известным асимметрическими синтетическими способами.

Включенными в данное изобретение являются фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном документе. Раскрытые соединения имеют основные аминовые группы и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой кислотой(кислотами). Подходящие фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли соединений данного изобретения включают соли неорганических кислот (таких как соляная кислота, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как, уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изэтиновая, молочная, лактобионовая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, янтарная, p-толуолсульфоновая и винная кислоты). Соединения данного изобретения с кислотными группами, такие как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым основанием(основаниями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как натриевые и калиевые соли) и соли щелочноземельных металлов (такие как магниевые и кальциевые соли). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и подобное. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты [например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси], сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота.

Когда стереохимия раскрытых соединений названа или изображена при помощи структуры, названный или изображенный стереоизомер является, по меньшей мере, на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу чистым относительно других стереоизомеров. Когда отдельный энантиомер назван или изображен при помощи структуры, изображенный или названный энантиомер является, по меньшей мере, на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу оптически чистым. Процент оптической чистоты по весу является соотношением веса энантиомера относительно веса энантиомера плюс вес его оптического изомера.

Как используется в данном документе, выражение "гидролизуемая группа" означает аналог амида, сложного эфира, карбамата, карбоната, уреида, или фосфата, соответственно, который или: 1) не уничтожает биологическую активность соединения и при этом придает такому соединению преимущественные свойства *in vivo*, такие как улучшенную растворимость в воде, улучшенный циркулирующий период полувыведения

в крови (например, из-за сниженного метаболизма пролекарства), улучшенное поглощение, улучшенная продолжительность действия или улучшенное начало действия; или 2) является как таковой биологически неактивным, но превращается в биологически активное соединение. Примеры гидролизуемых амидов включают, но без ограничения, низшие алкил амиды, амиды α -аминокислот, алкоксиацил амиды и алкиламиноалкилкарбонил амиды. Примеры биогидролизуемых сложных эфиров включают, но без ограничения, низшие алкильные сложные эфиры, алкоксиацилокси сложные эфиры, алкил ациламиноалкильные сложные эфиры и сложные эфиры холина. Примеры биогидролизуемых карбаматов включают, но без ограничения, низшие алкиламины, замещенные этилендиамины, аминокислоты, гидроксиалкиламины, гетероциклические и гетероароматические амины и полиэфирные амины.

"Алифатическая группа" является неароматической, состоит только из углерода и водорода и может необязательно содержать одну или более единиц ненасыщенности, например, двойные и/или тройные связи. Алифатическая группа может быть с прямой цепью, разветвленной или циклической. Когда она прямой цепью или разветвленная, алифатическая группа типично содержит от приблизительно одного до приблизительно двадцати атомов углерода, типично от приблизительно одного до приблизительно десяти атомов углерода, более типично от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода. Когда она циклическая, алифатическая группа типично содержит от приблизительно трех до приблизительно десяти атомов углерода, более типично от приблизительно трех до приблизительно семи атомов углерода. "Замещенная алифатическая группа" является замещенной по любому одному или более "способному замещаться атому углерода". "Способный замещаться атом углерода" в алифатической группе является углеродом в алифатической группе, которая связана с одним или более атомами водорода. Один или более атомы водорода могут быть необязательно замещены подходящей группой заместителя. "Галоалифатической группой" является алифатическая группа, как определено выше, замещенная одним или более атомами галогена. Подходящие заместители на способном замещаться атоме углерода алифатической группы такие же, как и для алкильной группы.

Выражение "алкил", применяемое отдельно или в составе большей части, такой как "алкокси", "галоалкил", "арилалкил", "алкиламин", "циклоалкил", "диалкиламин", "алкиламино", "диалкиламино", "алкилкарбонил", "алкоксикарбонил" и подобное, как используется в данном документе, подразумевает насыщенную прямую цепь, циклическую или разветвленную алифатическую группу. Как используется в данном документе, C1-Сбалкильная группа относится к "низшему алкилу". Подобным образом, выражения "низший алкокси", "низший галоалкил", "низший арилалкил", "низший алкиламин", "низший циклоалкилалкил", "низший диалкиламин", "низший алкиламино", "низший диалкиламино", "низший алкилкарбонил", "низший алкоксикарбонил" включают прямые и разветвленные насыщенные цепи, содержащие от одного до шести атомов углерода.

Выражение "алкокси" означает -О-алкил; "гидроксиалкил" означает алкил, замещенный гидрокси; "аралкил" означает алкил, замещенный арильной группой; "алкоксиалкил" означает алкил, замещенный алкоксигруппой; "алкиламин" означает амин, замещенный алкильной группой; "циклоалкилалкил" означает алкил, замещенный циклоалкилом; "диалкиламин" означает амин, замещенный двумя алкильными группами; "алкилкарбонил" означает -C(O)-R*, где R* представляет собой алкил; "алкоксикарбонил" означает -C(O)-OR*, где R* представляет собой алкил; и где алкил определен выше,

Выражения "амин" и "амино" применяются взаимозаменяемо по всему данному документу и означают -NH_2 , -NHR или -NR_2 , где R представляет собой алкил.

"Циклоалкил" означает насыщенное карбоциклическое кольцо, в котором от трех до восьми углеродов.

Выражения "галоалкил" и "галоалкокси" означают алкил или алкокси, в зависимости от конкретного случая, замещенный одним или более атомами галогена. Выражение "галоген" означает F, Cl, Br или I. Предпочтительно, галоген в галоалкиле или галоалкокси представляет собой F.

Выражение "ацильная группа" означает -C(O)R , где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу или арильную группу (например, необязательно замещенный фенил). R представляет собой предпочтительно незамещенную алкильную группу или фенил.

"Алкиленовая группа" представлена $\text{-(CH}_2\text{)}_z\text{-}$, где z представляет собой положительное целое число, предпочтительно от одного до восьми, более предпочтительно от одного до четырех.

Как используется в данном документе, выражение "алкенил" относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, которая содержит одну или более двойных связей между углеродными атомами. Подходящие алкенильные группы включают, например, n-бутенил, циклооктенил и подобное. Алкенильная группа может быть замещенной.

Выражение "арильная группа", применяемое отдельно или в составе большей части, такой как "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", включает карбоциклические ароматические кольца и гетероарильные кольца. Выражение "ароматическая группа" может применяться взаимозаменяемо с выражениями "арил", "арильное кольцо", "ароматическое кольцо", "арильная группа" и "ароматическая группа". Ароматическая группа типично имеет шесть-четырнадцать кольцевых атомов. "Замещенная арильная группа" замещена в любом одном или более способных замещаться атомах кольца.

Карбоциклические ароматические кольца имеют только углеродные кольцевые атомы (типично, от шести до четырнадцати) и включают моноциклические ароматические кольца, такие как фенил и слитые полициклические ароматические кольцевые системы, в которых два или более карбоциклических ароматических кольца слиты друг с другом. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил.

Выражение "гетероарил", "гетероароматический", "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" и "гетероароматическая группа", применяемые отдельно или в составе большей части, в такой как "гетероаралкил" или "гетероариалкокси", относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, выбранных из углерода и, по меньшей мере, одного (типично 1-4, более типично 1 или 2) гетероатома (например, кислород, азот или сера). Они включают моноциклические кольца и полициклические кольца, в которых моноциклическое гетероароматическое кольцо слито с одним или более другими карбоциклическими ароматическими или гетероароматическими кольцами. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-пиразолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-

пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например, тетразолил) и тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил). Примеры моноциклических шестичленных содержащих азот гетероарильных групп включают

пиримидинил, пиридинил и пиридазинил. Примеры полициклических ароматических гетероарильных групп включают карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксазолил.

Выражение "неароматическая гетероциклическая группа", применяемое отдельно или в составе большей части, в такой как "неароматическая гетероциклилалкильная группа", относится к неароматическим кольцевым системам, типично имеющим от пяти до двенадцати членов, предпочтительно, от пяти до семи, в которых один или более кольцевых углеродов, предпочтительно, один или два, каждый замещен гетероатомом, таким как N, O или S. Неароматическая гетероциклическая группа может быть моноциклической или слитой бициклической. "Содержащая азот неароматическая гетероциклическая группа" представляет собой неароматическую гетероциклическую группу, по меньшей мере, с одним кольцевым атомом азота.

Примеры неароматических гетероциклических групп включают (тетрагидрофуранил (например, 2-тетрагидропиранил, 3-тетрагидропиранил, 4-тетрагидропиранил), [1,3]-диоксаланил, [1,3]-дитиоланил, [1,3]-диоксанил, тетрагидротиенил (например, 2-тетрагидротиенил, 3-тетрагидротиенил), азетидинил (например, N-азетидинил, 1-азетидинил, 2-азетидинил), оксазолидинил (например, N-оксазолидинил, 2-оксазолидинил, 4-оксазолидинил, 5-оксазолидинил), морфолинил (например, N-морфолинил, 2-морфолинил, 3-морфолинил), тиоморфолинил (например, N-тиоморфолинил, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил), пирролидинил (например, N-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил), пиперазинил (например, N-пиперазинил, 2-пиперазинил), пиперидинил (например, N-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил), тиазолидинил (например, 4-тиазолидинил), диазолонил и N-замещенный диазолонил. Обозначение "N" у N-морфолинила, N-тиоморфолинила, N-пирролидинила, N-пиперазинила, N-пиперидинила и подобного указывает, что неароматическая гетероциклическая группа присоединена к остатку молекулы к кольцевому атому азота.

"Способный замещаться кольцевой атом" в ароматической группе является кольцевым атомом азота или углерода, связанным с атомом водорода. Водород может быть необязательно замещен подходящей замещающей группой. Таким образом, выражение "способный замещаться атом кольца" не включает кольцевые атомы азота или углерода, которые являются общими, когда два ароматических кольца слиты. К тому же, "способный замещаться кольцевой атом" не включает кольцевые атомы азота или углерода, когда структура показывает, что они уже присоединены к части, отличной от водорода. Арильная группа может содержать один или более способных замещаться кольцевых атомов, каждый связанный с подходящим заместителем.

Примеры подходящих заместителей на способном замещаться кольцевом углеродном атоме арильной группы включают галоген, алкил, галоалкил, $\text{Ar}^A\text{-OR}^A\text{-O(галоалкил)}$, -SR^A , -NO_2 , -CN , $\text{-N(R}^B\text{)}_2$, $\text{-NR}^B\text{C(O)R}^A$, $\text{-NR}^B\text{C(O)R}^A\text{-N(R}^B\text{)C(O)N(R}^B\text{)}_2$, -C(O)R^A , $\text{-CO}_2\text{R}^A$, $\text{-S(O)}_2\text{R}^A$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^A\text{)}_2$, -SC(O)R^C , $\text{-NR}^B\text{SO}_2\text{N(R}^B\text{)}_2$, $\text{-NR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$, $\text{-V}_A\text{-Ar}^A\text{-V}_A\text{-OR}^A$, -V-O (галоалкил), $\text{-V}_A\text{-SR}^A$, $\text{-V}_A\text{-NO}_2$, $\text{-V}_A\text{-CN}$, $\text{-V}_A\text{-N(R}^B\text{)}_2$, $\text{-V}_A\text{-NR}^B\text{C(O)R}^A$, $\text{-V}_A\text{-NR}^B\text{CO}_2\text{R}^C$,

$-V_A-N(R^B)C(O)N(R^B)_2$, $-V_A-C(O)R^A$, $-V_A-CO_2R^A$, $-V_A-S(O)_2R^A$, $V_A-SO_2N(R^B)$, $-V_A-S(O)R^C$,
 $-V_A-NR^B SO_2N(R^B)_2$, $-V^A-NR^B SO_2R^C$, $-O-V^A-Ar^A$, $-O-V_B-N(R^B)_2$, $-S-V_A-Ar^A$, $-S-V_B-N(R^B)_2$,
 $-N(R^B)-V_B-Ar^A$, $-N(R^B)-V_B-N(R^B)_2$, $-NR_aC(O)-V_A-N(R^B)$, $-NR^B C(O)-V_A-Ar^A$, $-C(O)-V_A$
 $-N(R^B)_2$, $-C(O)-V_A-Ar^A$, $-CO_2-V_B-N(R^B)_2$, $-CO_2-V_A-Ar^A$, $-C(O)N(R^B)-V_B-N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)$
 $-V_A-Ar^A$, $-S(O)_2-V_A-N(R^B)_2$, $-S(O)_2-V_A-Ar^A$, $-SO_2N(R^B)-V_B-N(R^B)_2$, $-SO_2N(R^B)-V_A-Ar^A$, $-S$
 $(O)-V_A-N(R^B)_2$, $-S(O)-V_A-Ar^A$, $-NR^B SO_2-V_A-N(R^B)_2$ или $-NR^B SO_2-V_A-Ar^A$; или два
 примыкающих заместителя, взятых вместе, образуют метилendiокси, этилендиокси
 или $-[CH_2]_4-$ группу.

Каждый V_A независимо представляет собой C1-C10алкиленовую группу. Каждый
 V_B независимо представляет собой C2-C10алкиленовую группу. Ar^A представляет собой
 моноциклическую ароматическую группу, каждая замещена ноль, одной или двумя
 группами, независимо выбранными из галогена, алкила, амина, алкиламино,
 диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси или галоалкила.

Каждый R^A независимо представляет собой i) водород; ii) ароматическую группу,
 замещенную ноль, одной или двумя группами, представленными галогеном, алкилом,
 амина, алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси или
 галоалкилом; или iii) алкильную группу, необязательно замещенную галогеном,
 гидроксидом, алкокси, нитро, циано, алкоксикарбонил, алкилкарбонил или
 галоалкокси.

Каждый R^B независимо представляет собой R^A , $-CO_2R^A$, $-SO_2R^A$ или $-C(O)R^A$; или
 $-N(R^B)_2$, взятый вместе, представляет собой необязательно замещенную
 неароматическую гетероциклическую группу.

Каждый R^C независимо представляет собой: i) ароматическую группу, замещенную
 ноль, одной или двумя группами, представленными галогеном, алкилом, амина,
 алкиламино, диалкиламино, алкокси, нитро, циано, гидроксид, галоалкокси или
 галоалкилом; или ii) алкильную группу, необязательно замещенную галогеном,
 гидроксидом, алкокси, нитро, циано, алкоксикарбонил, алкилкарбонил или
 галоалкокси.

Алкильная или неароматическая гетероциклическая группа (включая, но без
 ограничения, неароматические гетероциклические группы, представленные $-N(R^{31})_2$,
 $-N(R^{41})_2$, $N(R^{51})_2$ и $-N(R^B)_2$) может содержать один или более заместителей. Примеры
 подходящих заместителей для алкила или кольцевого углерода неароматической
 гетероциклической группы включают изложенные выше для способного замещаться
 углерода арила и следующее: $=O$, $=S$, $=NNHR^C$, $=NN(R^C)_2$, $=NNHC(O)R^C$, $-NNHCO_2$
 (алкил), $=NNHSO_2$ (алкил), $=NR^C$, спиро циклоалкильную группу, слитую
 циклоалкильную группу или моноциклическую неароматическую содержащую азот
 гетероциклическую группу, присоединенную кольцевым атомом азота (например,
 группа N-пиперидинила, N-пирролидинила, N-азепанила, N-морфолинила, N-
 тиоморфинила, N-пиперазинила или N-дiazепанила). Каждый R^C независимо является
 выбранным из водорода, незамещенной алкильной группы или замещенной алкильной

группы. Примеры заместителей в алкильной группе, представленной R^C , включают amino, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкокси, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксид, галоалкокси или галоалкил. Предпочтительные заместители для алкила или кольцевого углерода неароматической гетероциклической группы включают C1-C2алкил, -OH, N-пирролидинил, N-пиперидинил, N-(4-алкил)пиперазинил, N-морфолинил или N-пирролил.

Подходящие заместители на азоте неароматической гетероциклической группы или гетероарильной группы включают $-R^D$, $-N(R^D)_2$, $-C(O)R^D$, $-CO_2R^D$, $-C(O)C(O)R^D$, $-C(O)CH_2C(O)R^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-C(=S)H(R^D)_2$, $-C(=NH)-N(R^D)_2$ и $-NR^D SO_2R^D$; где R^D представляет собой водород, алкильную группу, замещенную алкильную группу, фенил (Ph), замещенный Ph, -O(Ph), замещенный -O(Ph), $CH_2(Ph)$, замещенный $CH_2(Ph)$ или незамещенный гетероарил, или гетероциклическое кольцо. Примеры заместителей на алкильной группе или фенильном кольце, представленном R^D , включают amino, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонилокси, алкокси, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксид, галоалкокси или галоалкил. Предпочтительные заместители на способном замещаться атоме азота содержащего азот гетероарила или содержащей азот неароматической гетероциклической группе включают C1-C2алкил, C1-C2гидроксиалкил или бензил, необязательно замещенный галогеном, нитро, циано, C1-C2алкилом, C1-C2галоалкилом, C1-C2алкокси или C1-C2галоалкокси.

В некоторых специфических вариантах осуществления каждая из неароматических гетероциклических групп (включая, но без ограничения, неароматические гетероциклические группы, представленные $-N(R^{31})_2$, $-N(R^{41})_2$, $N(R^{51})_2$ и $-N(R^B)_2$) независимо необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, =O, =S, =N(C1-C6алкил), C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, гидроксид, C1-C6алкокси, нитро, циано, (C1-C6алкокси)карбонил, (C1-C6алкил)карбонил, C1-C6галоалкокси, amino, (C1-C6алкил)амино и (C1-C6диалкил)амино. В некоторых более специфических вариантах осуществления каждая из неароматических гетероциклических групп независимо необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C6алкил, C1-C6галоалкил, гидроксид, C1-C6алкокси, нитро, циано, (C1-C6алкокси)карбонил, (C1-C6алкил)карбонил, C1-C6галоалкокси, amino, (C1-C6алкил)амино и (C1-C6диалкил)амино.

Ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы могут быть использованы для лечения диабета, такого как диабет 2 типа (см. WO 2006/053043, все идеи которой включены в данный документ ссылкой). В связи с этим, раскрытые соединения, которые являются ингибиторами глюкозилцерамидсинтазы, могут использоваться для лечения диабета, например, диабета 2 типа и почечной гипертрофии или гиперплазии, связанной с диабетической нефропатией, введением терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Показали, что ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы, такой как GM3 синтаза, применимы для лечения лизосомальных болезней накопления (см., например, патенты США №№6569889; 6255336; 5916911; 5302609; 6660749; 6610703; 5472969; 5525616, все идеи которых включены в данный документ ссылкой). По этой причине, раскрытые

соединения, которые являются ингибиторами глюкозилцерамидсинтазы, могут использоваться для лечения лизосомальных болезней накопления, таких как болезни Тея-Сакса, Гоше и Фабри, введением терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

5 В альтернативном варианте осуществления данного изобретения соединения данного изобретения могут быть использованы для: лечения расстройств, включающих клеточный рост и деление, включая рак, коллагенозы сосудов, атеросклероз и почечную гипертрофию пациентов с диабетом (см. патенты США №№6916802 и 5849326, все идеи которых включены в данный документ ссылкой); ингибирования роста артериальных
10 эпителиальных клеток (см. патенты США №№6916802 и 5849326); лечения пациентов, страдающих от инфекций (см. Svensson, M. et al., "Epithelial Glucosphingolipid Expression as a Determinant of Bacterial Adherence and Cytokine Production," *Infect. and Immun.*, 62:4404-4410 (1994), все идеи которого включены в данный документ ссылкой); предупреждение у хозяина, т.е. пациента, образования антител против опухоли (см. Inokuchi, J. et al.,
15 "Antitumor Activity in Mice of an Inhibitor of Glycosphingolipid Biosynthesis," *Cancer Lett.*, 38:23-30(1987), все идеи которого включены в данный документ ссылкой); и лечения опухолей (см. Nakomori, S. "New Directions in Cancer Therapy Based on Aberrant Expression of Glycosphingolipids: Anti-adhesion and Ortho-Signaling Therapy," *Cancer Cells* 3:461-470 (1991), Inokuchi, J. et al., "Inhibition of Experimental Metastasis of Murine Lewis Long Carcinoma
20 by an Inhibitor of Glucosylceramide Synthase and its Possible Mechanism of Action," *Cancer Res.*, 50:6731-6737 (1990) и Ziche, M. et al., "Angiogenesis Can Be Stimulated or Repressed in In Vivo by a Change in GM3:GD3 Ganglioside Ratio," *Lab. Invest.*, 67:711-715 (1992), все идеи которых включены в данный документ ссылкой).

В альтернативном варианте осуществления соединения данного изобретения могут
25 быть использованы для подобного вакцине препарата (см., например, патенты США №№6569889; 6255336; 5916911; 5302609; 6660749; 6610703; 5472969; 5525616), В данном документе раковые клетки удаляют у пациента (предпочтительно, полностью насколько возможно), и клетки выращивают в культуре для получения большого количества раковых клеток. Затем клетки подвергают ингибитору в течение времени, достаточного
30 для истощения в клетках их GSL (обычно 1-5 дней) и повторно вводят пациенту. Эти повторно введенные клетки действуют подобно антигенам и разрушаются иммунной системой пациента. Оставшиеся раковые клетки (которые нельзя удалить физически) также будут атакованы иммунной системой пациента. В предпочтительном варианте осуществления циркулирующие ганглиозиды пациента в плазме удаляются
35 плазмоферезом, поскольку циркулирующие ганглиозиды будут иметь склонность к блокированию иммунной системы.

В альтернативном варианте осуществления данного изобретения соединения данного изобретения могут быть использованы для лечения субъекта, имеющего поликистозное заболевание почек (PKD). Как показано в примере 4, заявители открыли, что
40 определенные ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы могут снижать рост кистообразования и/или рост PKD на животной модели (см. например, предварительную заявку на патент США №60/997,803, поданную 5 октября 2007, все идеи которого включены в данный документ ссылкой).

Как используется в данном документе, субъектом является млекопитающее,
45 предпочтительно, человек, но также может быть животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, такое как домашнее животное (например, собаки, кошки и подобное), сельскохозяйственное животное (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и подобное) или лабораторное животное (например, крысы, мыши, морские свинки и

подобное). Субъект и пациент применяются взаимозаменяемо. Субъект, "нуждающийся в лечении" включает субъекта с хронической почечной недостаточностью.

"Лечение" или "обработка" относится и к терапевтическому, и к профилактическому лечению.

"Эффектное количество" фармацевтической композиции, раскрытой выше, является количеством, которое приводит к благотворному клиническому исходу или оказывает влияние на состояние, подлежащее лечению фармацевтической композицией, по сравнению с отсутствием лечения. Вводимое количество фармацевтической композиции, раскрытой выше, субъекту будет зависеть от степени, тяжести и типа заболевания или состояния, количества желаемой терапии и характеристик высвобождения фармацевтической композиции. Оно также будет зависеть от здоровья субъекта, размера, веса, возраста, пола и устойчивости лекарственным средствам. Эффектное количество активного средства является количеством, достаточным для того, чтобы иметь желаемый эффект на состояние, подлежащее лечению, что может быть либо лечением активного состояния заболевания, либо профилактическим ингибированием проявления или развития активного состояния. Например, эффектное количество соединения для лечения поликистозного заболевания почек является количеством соединения, которое приводит к замедлению развития поликистозного заболевания почек, устранению состояния поликистозного заболевания почек, снижению нового кистообразования (частичное или полное ингибирование цитогенеза), снижению кистозной массы, уменьшению размера и числа кист и/или снижению тяжести симптомов, связанных с поликистозным заболеванием почек (PKD). Типично, фармацевтические композиции данного изобретения вводят в течение достаточного периода времени для достижения желаемого терапевтического эффекта. Дозировки могут быть в диапазоне от 0,1 до 500 мг/кг веса тела на день. В одном варианте осуществления диапазон дозировки составляет 1-20 мг/кг/день. Соединение данного изобретения можно вводить непрерывно или при специфических интервалах времени. Например, соединение данного изобретения можно вводить 1, 2, 3 или 4 раза в день, например, состав ежедневный или дважды в день. Коммерчески доступные анализы можно применять для определения оптимальных диапазонов дозы и/или графиков введения. Например, анализы для измерения уровней глюкозы в крови являются коммерчески доступными (например, OneTouch[®] Ultra[®], Lifescan, Inc., Милпитас, Калифорния). Наборы для измерения уровней инсулина у человека также являются коммерчески доступными (Linco Research, Inc. Сейнт Чарльз, Миссури). Дополнительно, эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых зависимости "доза-эффект", полученных из животных моделей (см., например, Comuzzie et al., *Obes. Res.* 11 (1):75 (2003); Rubino et al., *Ann, Surg.* 240(2):389 (2004); Gill-Randall et al., *Diabet. Med.* 21 (7):759 (2004), все идеи которого включены в данный документ ссылкой). Терапевтически эффективные дозировки, достигнутые на одной животной модели, могут быть преобразованы для применения на другом животном, включая людей, с использованием факторов преобразования, известных в данном уровне техники (см., например, Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219 (1996), все идеи которого включены в данный документ ссылкой) и в Таблице А ниже для факторов дозировки эквивалентной площади поверхности.

От;	Мыши (20 г)	Крысы (150 г)	Обезьяны (3,5 кг)	Собаки (8 кг)	Человека (60 кг)
К: Мыши	1	1/2	1/4	1/6	1/12
К: Крысы	2	1	1/2	1/4	1/7
К: Обезьяны	4	2	1	3/5	1/3

К: Собаке	6	4	3/5	1	1/2
К: Человеку	12	7	3	2	1

Типично, фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить перед едой, после еды или с едой. Как используется в данном документе, "перед" или "после" еды типично означает за два часа, предпочтительно, за один час, более предпочтительно, за тридцать минут, наиболее предпочтительно, за десять минут до начала или окончания еды, соответственно.

В одном варианте осуществления способ данного изобретения представляет собой монотерапию, где фармацевтические композиции данного изобретения вводятся отдельно. Соответственно, в этом варианте осуществления соединение данного изобретения является единственным фармацевтически активным ингредиентом в фармацевтических композициях.

В другом варианте осуществления способ данного изобретения является совместной терапией с другими терапевтически активными лекарственными средствами, известными в данном уровне техники для лечения желаемых заболеваний или показаний, таких как одно или более известных лекарственных средств для лечения диабета, лизосомальных заболеваний, опухолей и т.д.

В конкретном варианте осуществления способ данного изобретения представляет собой комбинированную терапию для лечения диабета, такого как диабет 2 типа.

Комбинированная терапия включает любое из соединений данного изобретения, описанных в данном документе, и, по меньшей мере, одно другое соединение, подходящее для лечения диабета. Примеры лекарственных средств или соединений, применяемых для лечения диабета 2 типа, включают: инсулин (например, Novolin®, Novolog®, Velosulin®); сульфонилмочевины (например, Diabinese®, Glucotrol®, Glucotrol XL®, Diabeta®, Amaryl®, Orinase®, Tolinase®, Micronase® и Glynase®); метформин; ингибиторы [альфа]-глюкозидазы (например, Glyset®); тиазолидиндионы (например, Actos® и Avandia®); натеглинид (Starlix®); репаглинид (Prandin®) и комбинацию лекарственных средств, такую как Avandamet® (Avandia® и метформин). В другом варианте осуществления способ данного изобретения представляет собой комбинированную терапию для лечения поликистозного заболевания почек (PKD). Любое из соединений данного изобретения, описанное в данном документе, вводят совместно или одновременно как разовую дозированную форму, или последовательно как отдельные дозированные формы с другими средствами, которые облегчают симптомы и/или осложнения, связанные с PKD. Связанные симптомы с PKD включают боль, головные боли, инфекцию мочевых путей и высокое кровяное давление. Примеры средств, которые можно совместно вводить с соединениями данного изобретения включают, но без ограничения, продаваемые без рецепта препараты от боли, антибиотики, противомикробные вещества, тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, агонисты ангиотензина II, такие как лозартан, и блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем. Примеры препаратов от боли включают ацетминофен, аспирин, напроксен, ибупрофен и селективные ингибиторы СОХ-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб и валдекоксиб. Примеры антибиотиков и противомикробных веществ включают цефалоспорины, производные пенициллина, аминогликозиды, ципрофлоксацин, эритромицин, хлорамфеникол, тетрациклин, ампициллин, гентамицин, сульфаметоксазол, триметоприм и ципрофлоксацин, стрептомицин, рифамицин, амфотерицин В, гризеофульвин, цефалотин, цефазолин, флуконазол, клиндамицин, эритромицин, бацитрацин, ванкомицин и фусидовую кислоту. Примеры тиазидных диуретиков включают бендрофлюметиазид, хлортиазид,

хлорталидон, гидрохлоротиазид, гидрофлтометиазид, метиклотиазид, метолазон, политиазид, хинетазон и трихлорметиазид. Примеры ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента включают беназеприл, каптоприл, цилазаприл, эналаприл, эналаприлат, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл.

Фармацевтические композиции данного изобретения необязательно включают один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или их разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Другие наполнители, такие как ароматизирующие средства; подсластители; и консерванты, такие как метил, этил, пропил и бутил парабены, также могут быть включены. Более полные перечни подходящих наполнителей могут быть найдены в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5^e изд. Pharmaceutical Press (2005)).

Носители, разбавители и/или наполнители являются "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и безвредности для их реципиента. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым подходящим способом, известным специалисту. В основном, фармацевтические композиции получены однородным и непосредственным связыванием соединений, раскрытых в данном документе, с носителями, разбавителями и/или наполнителями, а затем, при необходимости, разделением продукта на его единицы дозировки.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть сформулированы как таблетка, саше, взвесь, пищевой состав, пастилка, капсула, эликсир, суспензия, сироп, пластинка, жевательная резинка или лепешка. Состав сиропа в основном будет состоять из суспензии или раствора соединений данного изобретения, описанных в данном документе, или соли в жидком носителе, например, этаноле, глицерине или воде, с ароматизирующим или красящим веществом. Если композиция находится в форме таблетки, можно применять и один или более фармацевтических носителей, традиционно применяемых для приготовления твердых составов. Примеры таких носителей включают стеарат магния, крахмал, лактозу и сахарозу. Если композиция находится в форме капсулы, применение обычной инкапсуляции является, в основном, подходящим, например, с использованием вышеупомянутых носителей в желатиновой капсуле с жесткой оболочкой. Если композиция находится в форме капсулы в мягкой желатиновой оболочке, можно рассматривать фармацевтические носители, традиционно применяемые для приготовления дисперсий или суспензий, например, водных камедей, целлюлоз, силикатов или масел, и они включены в желатиновую капсулу с мягкой оболочкой.

Хотя вышеупомянутое описание направлено на пути перорального введения фармацевтических композиций в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения, специалистам в данной области понятно, что другие способы введения с использованием наполнителей или носителей, традиционно применяемых и инертных по отношению к соединениям данного изобретения, можно использовать для получения и введения фармацевтических композиций. Например, фармацевтические композиции данного изобретения также могут быть сформулированы для ректального введения как суппозитории или удерживающая клизма, например, содержащая обычные основания суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды. Также, фармацевтические композиции данного изобретения могут быть сформулированы для инъекции, или для трансдермального, или трансмукозального введения. Описаны иллюстративные различные способы введения, наполнители и носители, например, в

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^e изд. (1990), раскрытие которых включается в данный документ ссылкой.

Данное изобретение иллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены быть ограничивающими каким-либо образом.

Примеры

Пример 1: Общие способы получения соединений данного изобретения

Общий способ синтеза готовых соединений изображен на схеме 1. Общий способ получения соединений данного изобретения включает реакцию амина типа EVII с соответствующим реагентом. Амин типа EVII, такой как (1R,2R)-2-амино-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол, можно получить согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 (все идеи которого включены в данный документ ссылкой), или применяя общие методики синтеза, изображенные на схемах 2-5. Готовые амидные соединения EIX можно получить реакцией амина EVII с соответствующим ацилирующим средством, применяя стандартные реакционные условия для образования амида. Соединения мочевины ELX можно получить реакцией амина EVII с соответствующим изоцианатом. Карбаматы EX можно получить реакцией амина EVII с соответствующим хлорформиа

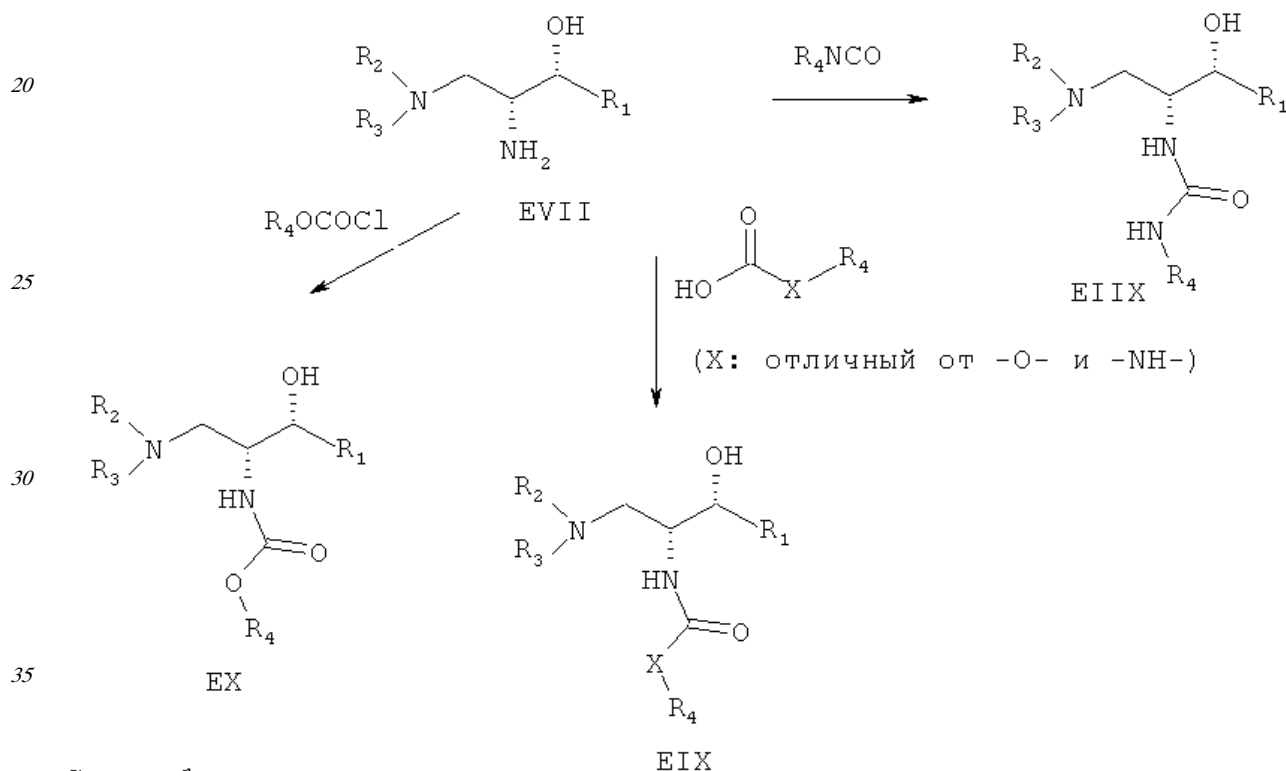


Схема 1

Пример 1А. Синтез соединений данного изобретения: общие способы получения амидных аналогов

Способ 1

Смесь соединения EVII (1 ммоль), такого как (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол, полученного согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 (все идеи которого включены в данный документ ссылкой) или с использованием способов, изображенных на схемах 2,3,4 и 5, кислоты (1,2 ммоль), DCC (дициклогексилкарбодиимид, 1,2 ммоль) и НОВТ (1-гидроксибензотриазол, 1,2 ммоль) растворили в CH₂Cl₂ (5 мл). Смесь перемешали при комнатной температуре и контролировали завершение при помощи ТСХ

(тонкослойная хроматография). После завершения смесь отфильтровали и очистили колоночной хроматографией, применяя, например, смесь ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

Способ 2

Смесь соединения EVII (1 ммоль), такого как (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидробензо [β][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол, полученного согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 (все идеи которого включены в данный документ ссылкой) или с использованием способов, изображенных на схемах 2,3,4 и 5, кислоты и DCC (дициклогексилкарбодиимид, 1,2 ммоль) растворили в CHCl_3 (5 мл). Смесь поместили в микроволновый реактор ($T=120^\circ\text{C}$, время = 1 мин), а затем отфильтровали и очистили колоночной хроматографией, применяя, например, смесь ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

Способ 3

Смесь соединения EVII (1 ммоль), такого как (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидробензо [β][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол, полученного согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 (все идеи которого включены в данный документ ссылкой) или с использованием способов, изображенных на схемах 2,3,4 и 5, кислый хлорид (1,2 ммоль) и K_2CO_3 (2 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали завершение при помощи ТСХ. После завершения смесь отфильтровали и очистили колоночной хроматографией, применяя, например, смесь ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

Способ 4

Соединение EVII, такое как (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)-3-пирролидин-1-ил-пропан-1-ол, полученное согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 (все идеи которого включены в данный документ ссылкой) или с использованием способов, изображенных на схемах 2,3,4 и 5, соединяли с рядом сложных эфиров N-гидроксисукцинамида в метиленхлориде в атмосфере азота, например, от 18 до 24 часов в зависимости от применяемого сложного эфира.

Получение N-гидроксисукцинамидных сложных эфиров

Различные моно- и дикетокислоты соединяли с N-гидроксисукцинамидом в присутствии N-дициклогексилкарбодиимида в этилацетате в атмосфере азота в течение 18 часов. Продукты отфильтровали для удаления дициклогексилмочевины.

Идентичность этих сложных эфиров подтвердили при помощи ^1H ЯМР и неочищенный материал затем применяли при приготовлении амидных аналогов без дополнительной очистки.

Пример 1B. Альтернативный синтетический способ получения промежуточного вещества EVII. Синтетический путь 1

Альтернативный общий синтез соединения EVII изображен на схеме 2. Обработка (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидроксипропановой кислоты EDCI и N,O-диметилгидроксиамин дало Вайнреба амид EI с отличным выходом. Первичный спирт был защищен как TBDMS эфир EII с отличным выходом реакцией с TBDMSCl в ДМФ, Реакция EII с Гриньяром при низкой температуре дала EIII с выходом от хорошего до отличного. Стереоселективное снижение EIII и с L-селектридом при -70°C дало EIV с выходом от хорошего до отличного и селективностью. Соединение EV получили с выходами от хороших до отличных после снятия защиты уксусной кислотой. Реакция с мезилатхлоридом и подходящим амином дала EVI с выходом от хорошего до отличного. В заключении, снятие защиты до первичного амина EVII выполнили в микроволновой печи, применяя водный раствор NaOH в метаноле при 150°C от одной

до трех минут в зависимости от конкретного соединения.

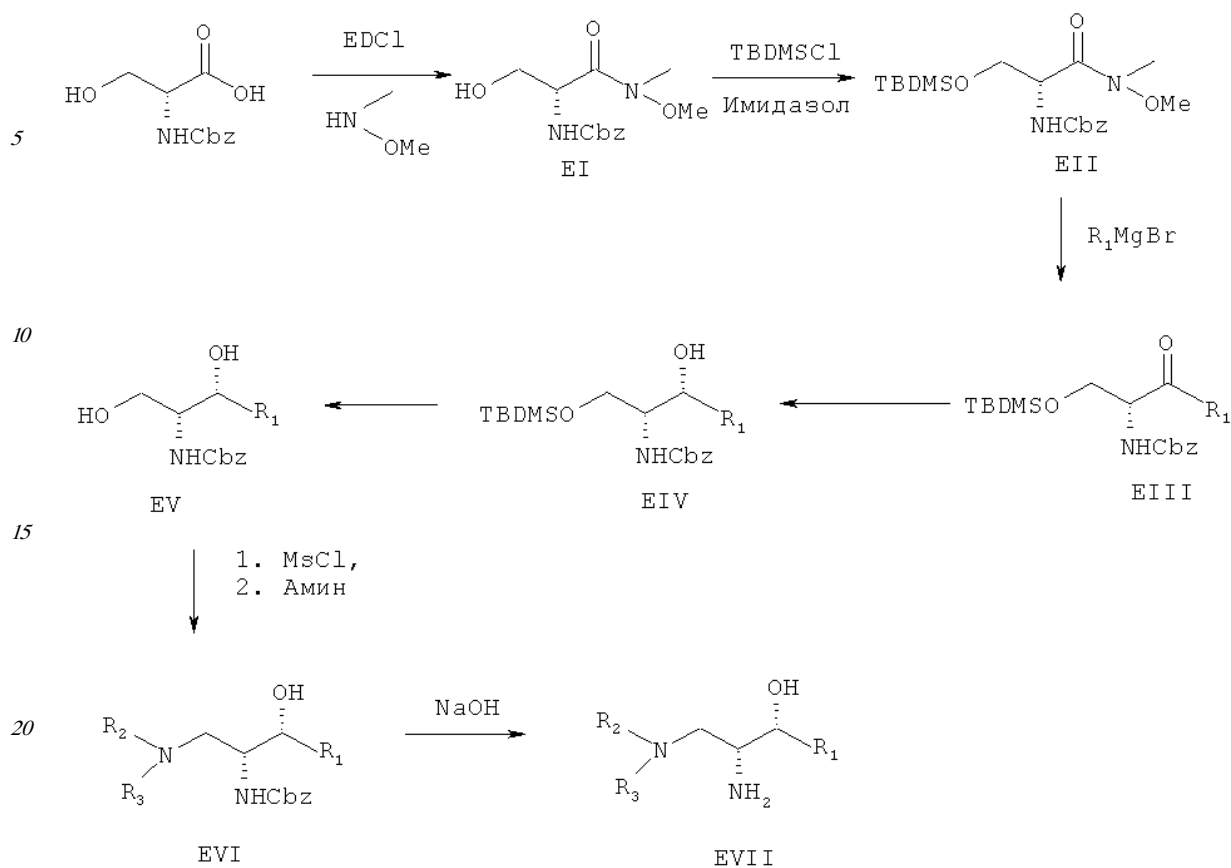


Схема 2

Пример 1В. Альтернативный синтетический способ получения промежуточного вещества EVII. Синтетический путь 2 Альтернативный общий синтез соединения EVII изображен на схеме 3. Промежуточное вещество AI получили с отличной диастереоселективностью (96:4) восстановлением соединения А при помощи LiAlH_4 , с последующей реакцией с альдегидом в присутствии CuI и Me_2S . Мезилатное промежуточное вещество АIII получили реакцией с Амберлистом 15 с последующей реакцией с MsCl в пиридине. Готовое соединение EVII получили реакцией с пирролидином и удалением CBz гидрогенизацией.

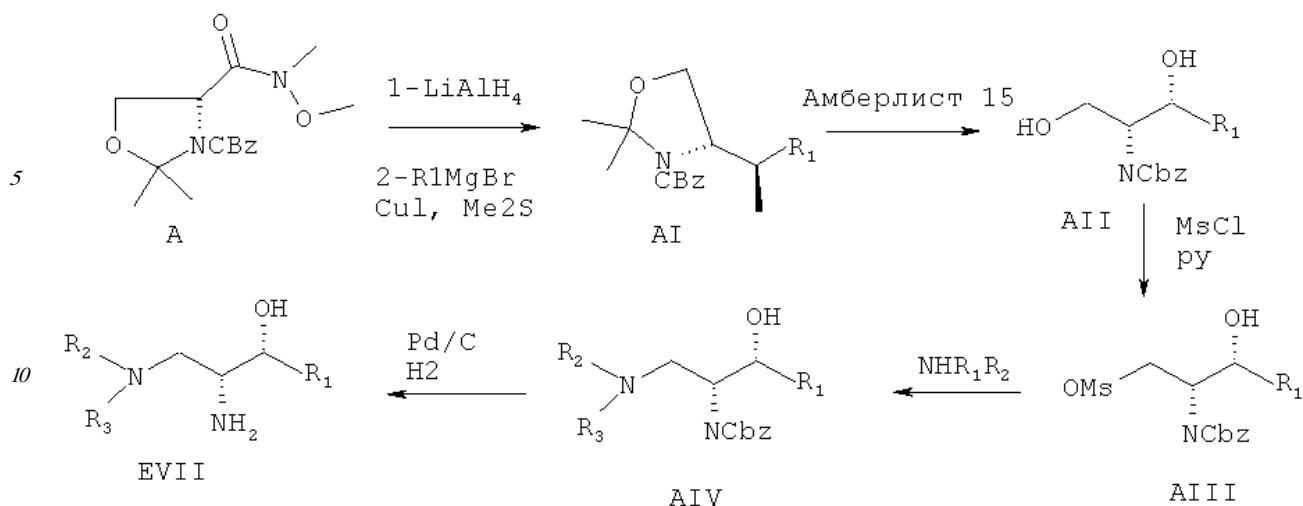
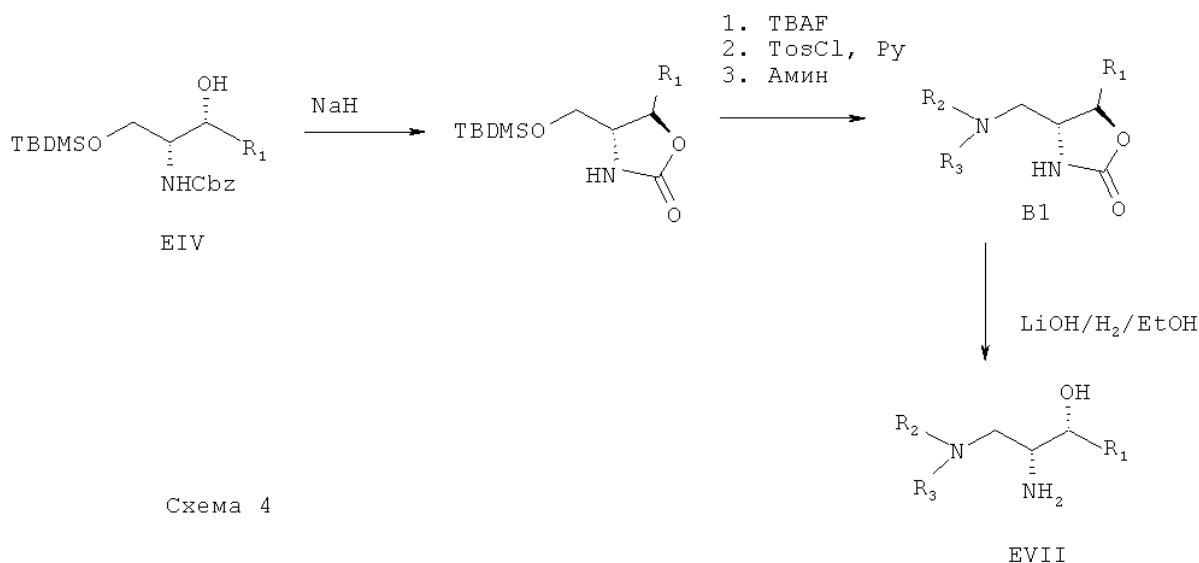


Схема 3

Пример 1В. Альтернативный синтетический способ получения промежуточного вещества EVII. Синтетический путь 3

Общий альтернативный путь синтеза соединения EVII изображен на схеме 4.

Промежуточное вещество EIV получили, как показано на схеме 4, циклировали в оксазолидинон В, применяя гидрид натрия в растворе ДМФ/ТГФ. Снятие защиты первичного спирта реакцией с $n\text{Bu}_4\text{NF}$ с последующим образованием тозилата реакцией с тозилхлоридом в пиридине, наконец, замещение тозилата соответствующим амином обеспечило соединение В1 с выходом от хорошего до отличного. Гидролиз оксазолидинона с LiOH в смеси вода и этанола дал соединение EVII.



Пример 1В. Альтернативный синтетический способ получения промежуточного вещества EVII. Синтетический путь 4

Альтернативный общий синтез соединения EVII изображен на схеме 5. Альдегид (2 эквив.) конденсировали с хиральным морфолиноном в толуоле с удалением воды для обеспечения слитого циклоаддукта 2. Обработка 2 хлороводородом в спиртовом растворителе, таком как метанол обеспечивает аминокислоту 3. Удаление N-бензил функциональности можно выполнить с водородом в присутствии палладиевого катализатора для обеспечения 4. Циклизация 4 с трифосгеном и основанием обеспечивает сложный эфир 5. Функциональность сложного эфира может быть восстановлена при

помощи боргидрида натрия, и полученный спирт преобразовали до соответствующей уходящей группы (т.е. тозилат или йодид). Реакция 6 с подходящим амином в присутствии избытка основания (например, K_2CO_3) в полярном растворителе (например, DMSO или CH_3CN) дает 7. Конечное снятие защиты при основных условиях дает аналоги соединения EVII, подходящие для преобразования в желаемые амидные готовые продукты.

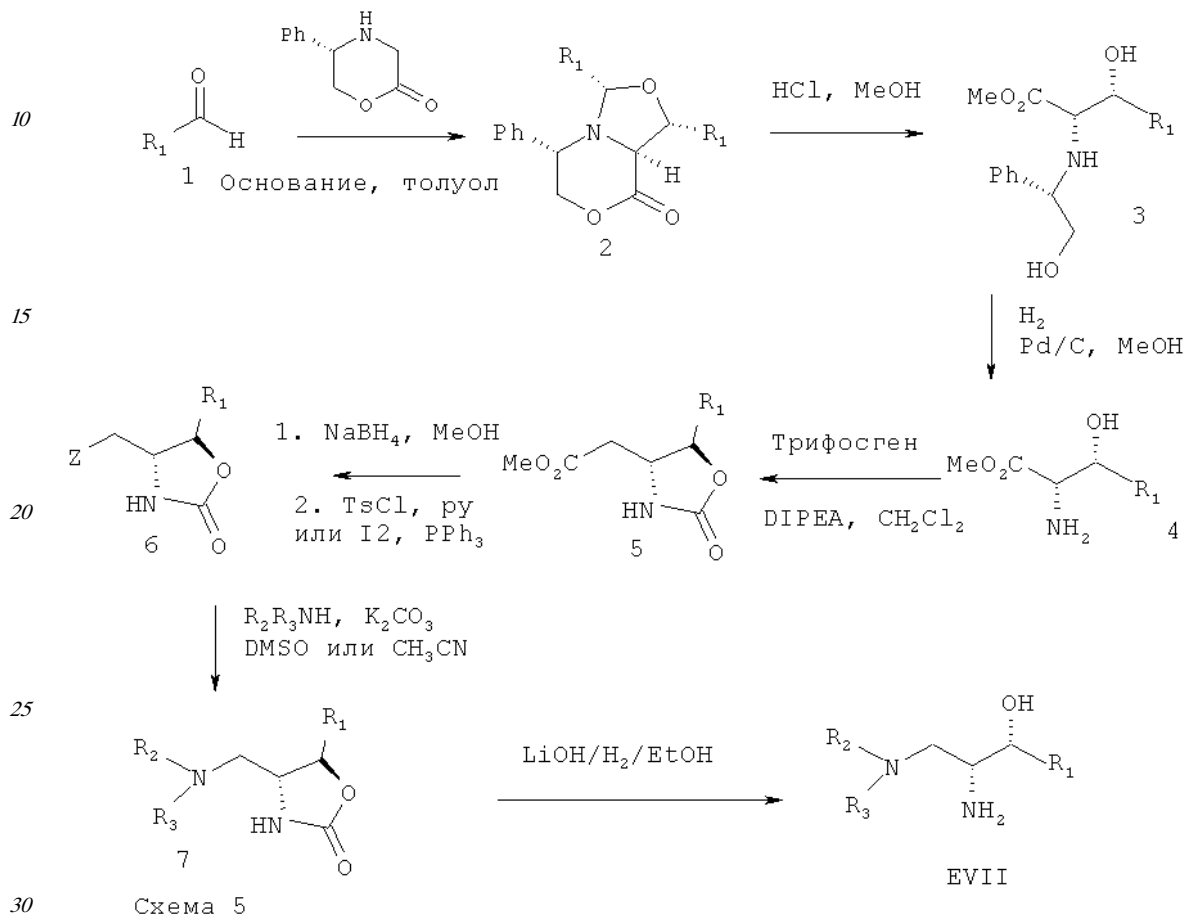


Схема 5

Пример 1С. Получение соединения EVII с использованием схемы 2

Получение ЕП: (R)-бензил 3,8,8,9,9-пентаметил-4-оксо-2,7-диокса-3-аза-8-силадекан-5-илкарбамата

Имидазол (1,8 г, 26,5 ммоль) добавили в раствор (R)-бензил 3-гидрокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбамата (3 г, 10,6 ммоль) в ДМФ (диметилформамид, 15 мл), а потом TBDMSiCl (трет-бутилдиметилсилил хлорид, 2,4 г, 15,95 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 12 часов при комнатной температуре в атмосфере азота и подавили водным хлоридом аммония (100 мл). Водный слой экстрагировали с метиленхлоридом (200 мл) и этилацетатом (100 мл), органические слои промыли рассолом и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией, применяя 10% EtOAc (этилацетат)-гексаны для получения масла (3 г, 74% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,8 (широкий s, 1H), 5,1 (q, 2H), 5,7 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Получение ЕП: (R)-бензил 3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамата

(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)магний бромид (26 г, 78 ммоль), растворенный в 40 мл ТГФ (тетрагидрофуран) в атмосфере азота, охладили до $-70^\circ C$ и по каплям

добавили (R)-бензил 3,8,8,9,9-пентаметил-4-оксо-2,7-диокса-3-аза-8-силадекан-5-илкарбамат (12,3 г, 31 ммоль), растворенный в ТГФ (13 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до -15°C и оставили реагировать в течение 12 часов, а потом перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После охлаждения реакционной смеси до -40°C ее погасили, применяя водный хлорид аммония, а водный слой экстрагировали EtOAc, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией, применяя 25% EtOAc-гексаны для получения чистого продукта (13 г, 88% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=0 (d, 6H), 0,9 (s, 9H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,4 (m, 1H), 6,1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,4-7,7 (m, 7H).

Получение EIV: бензил (1R,2R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидроксипропан-2-илкарбамата

(R)-бензил 3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат (3,1 г, 6,6 ммоль) растворили в ТГФ (25 мл) и охладили до -70°C в атмосфере азота. L Селектрид (13,2 мл 1 М раствора в ТГФ, 13 ммоль) добавляли по каплям, при этом поддерживая температуру -70°C. Через 1 час реакцию подавили 1 М водным раствором тартрата калия (13 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой выпарили, а продукт очистили колоночной хроматографией, применяя 2,5% EtOAc-2% ацетон-метиленхлорид. Получили желаемый диастереомер с 80% выходом (2,5 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=0 (d, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,5 (широкий s, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,9 (широкий s, 1H), 5,0 (d, 2H), 5,4 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Получение EV: бензил (1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1,3-дигидроксипропан-2-илкарбамата

Бензил (1R,2R)-3-(1ег1-бутилдиметилсилилокси)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидроксипропан-2-илкарбамат (0,5 г) растворили в 4 мл смеси уксусной кислоты/ТГФ/ воды (3/1/1) и оставили перемешиваться в течение ночи. Неочищенный материал выпарили, а продукт азеотропно высушили с EtOAc (10 мл). Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией, применяя 50% EtOAc-гексан. Чистый продукт получили с 74% выходом (0,28 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=3,4-3,8 (m, 4H), 4,1 (широкий s, 4H), 4,8 (s, 1H), 4,9 (широкий s, 2H), 5,7 (широкий s, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

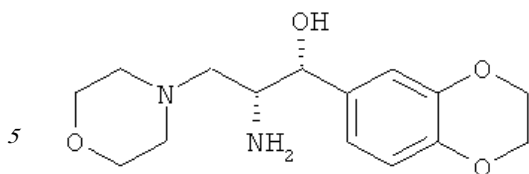
Общий способ получения EVI и EVII

Бензил (1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1,3-дигидроксипропан-2-илкарбамат растворили в избытке пиридина, охладили до -15°C и к смеси добавили один эквивалент метансульфонилхлорида. Смесь перемешивали приблизительно полчаса и добавили десять эквивалентов амина. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры, а затем нагревали при 50°C в течение ночи. Неочищенный материал выпарили, а продукт очистили колоночной хроматографией, применяя смесь метанола/метиленхлорид/гидроксид аммония. Затем с чистого соединения EVI сняли защиту гидролизом в микроволновой печи, применяя водный раствор NaOH (40% по весу)/метанол в качестве растворителя и нагревая смесь до 150°C в течение приблизительно 15 минут для получения свободных аминов типа EVI. Готовый продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, применяя смесь метанол/метиленхлорид/гидроксид аммония.

Примеры EVII соединения

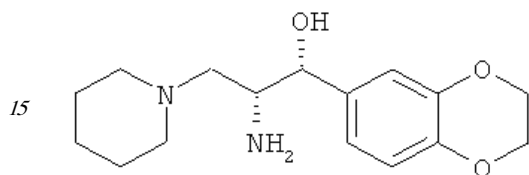
i) (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-3-морфолинопропан-1-

ОЛ



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=2,3$ (dd, 2H), 2,4 (dd, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 4H), 4,2 (s, 4H), 4,4 (d, 1H), 6,5-6,9 (m, 3H); MS для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ масса/заряд 294,8 [M+H].

10 ii) (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-ол



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,4$ (широкий s, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,2-2,6 (m, 6H), 3,2 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,5 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H).

20 Пример 1D. Получение замещенных феноксипропионовых кислот

Пример 1D1: Получение 3-(4-метоксифенокси)пропионовой кислоты

i) 3-(4-метоксифенокси)пропионитрил

740 г (5,96 моль, 1 экв.) образца 4-метоксифенола загрузили в 3-горлый 5 л сосуд в азоте. Тритон В (50 мл 30% веса раствора в метаноле) загрузили в сосуд и начали перемешивание при помощи верхнеприводной мешалки. Затем в реакционный сосуд загрузили акрилонитрил (2365 мл, 35,76 моль, 6 экв.) одной порцией и реакционную смесь нагревали при 78°C в течение 36 часов. Анализ ВЭЖХ показал, что реакция была завершена в этой точке. Растворители удалили путем ротационного испарения, а полученное масло извлекли с толуолом для удаления избытка акрилонитрила.

30 Неочищенный материал перекристаллизовали из ТВМЕ (трет-бутил метиловый эфир, 10 объемов относительно сырого веса) и высушили в вакуумной печи для получения 945 г 3-(4-метоксифенокси)пропионитрила в виде белых кристаллов (выход: 89,48%).

^1H ЯМР (450 МГц, CDCl_3): $\delta=2,72$ (t, 2 H; CH_2CN); $\delta=3,83$ (s, 3 H; OCH_3); $\delta=4,05$ (t, 2H; OCH_3); $\delta=6,70$ (m, 4H; Ar-H); ^{13}C ЯМР (112,5 МГц, CDCl_3): $\delta=18,843$ (CH_2CN); 55,902 (OCH_3); 63,699 (OCH_2); 114,947 (CH_3OCCH); 116,183 (CH_2OCCH); 117,716 (CN); 151,983 (CH_3OC); 154,775 (CH_2OC).

ii) 3-(4-метоксифенокси)пропионовая кислота

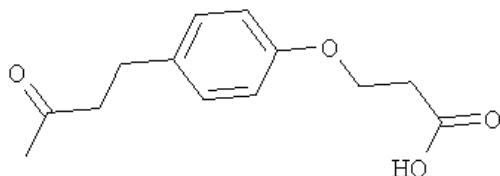
40 945 г (5,34 моль, 1 экв.) образца 1 (3-(4-метоксифенокси)пропионитрила загрузили в 22 л круглодонный сосуд, оснащенный верхнеприводной мешалкой при N_2 . К

перемешанным твердым веществам медленно добавили 4 л концентрированной HCl, а потом 2 л H_2O . Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3,5 часов, при этой точке реакция была завершена при помощи ВЭЖХ анализа. Реакцию охладили до 10°C добавлением льда в реакционную смесь и отфильтровали. Высушенные твердые вещества дали 920 г неочищенной 3-(4-метоксифенокси)пропионовой кислоты. Неочищенный материал растворили в 5 л 6 вес.% карбоната натрия (так, чтобы pH=9) и добавили 2 л DCM (дихлорметан) в реакционный сосуд. После тщательного перемешивания

органический слой отделили и отбросили делительной воронкой, а водный слой снова загрузили в 22 л сосуд. pH водного слоя осторожно отрегулировали до 4,0 медленным добавлением 6 М HCl. Осажденные твердые вещества отфильтровали и высушили в вакуумной печи для получения 900 г 3-(4-метоксифенокси)пропионовой кислоты в виде

белого твердого вещества (выход: 86,04%). ^1H ЯМР (450 МГц, CDCl_3): $\delta=2,78$ (t, 2H; CH_2COOH); 3,70 (s, 3H; OCH_3); 4,18 (t, 2H; OCH_2); 6,78 (m, 4H; Ar-H); ^{13}C ЯМР (112,5 МГц, CDCl_3): $\delta=34,703$ (CH_2COOH); 55,925 (OCH_3); 64,088 (OCH_2); 114,855 (CH_3OCCH); 115,984 (CH_2OCCH); 152,723 (CH_3OC); 154,302 (CH_2OC); 177,386 (COOH).

Пример 1D2: Получение 3-(4-(3-оксобутил)фенокси)пропановой кислоты

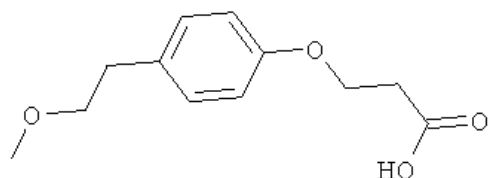


Этап 1: смесь 4-(p-гидроксифенол)-2-бутанона (1,032 г), тритона В (400 мкл), акрилонитрила (4 мл) и MeOH (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 20 часов. Смесь охладил до комнатной температуры и растворитель удалили насухо. Получили 3-(4-(3-оксобутил)фенокси)пропаннитрил в виде белого твердого вещества (0,572 г) после очистки колоночной хроматографией с использованием этилацетата/гексана.

Этап 2: 3-(4-(3-оксобутил)фенокси)пропаннитрил (0,478 г) суспендировали в HCl (37%, 5 мл) и поместили в микроволновый реактор ($T=110^\circ\text{C}$, 5 минут). Смесь вылили в ледяную воду (20 г), отфильтровали и твердое вещество промыли водой (2x5 мл).

После очистки колоночной хроматографией, применяя смесь метиленхлорид/метанол, получили 3-(4-(3-оксобутил)фенокси)пропановую кислоту в виде белого твердого вещества (0,3 г). ^1H ЯМР (CDCl_2 , 400 мГц, ppm): 2,2 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,85 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

Пример 1D3: Получение 3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)пропановой кислоты



Этап 1: смесь 4-(2-метоксиэтил) фенол (1,547 г, 10,3 ммоль), трет-бутилового сложного эфира пропиоловой кислоты (1,367 г, 10,8 ммоль) и N-метил морфолина (1,18 мл, 10,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь абсорбировали на SiO_2 (20 г) и очистили колоночной хроматографией, применяя смесь метиленхлорид/гексан. Продукт получили в виде смеси изомеров два к одному (E)/(Z)-трет-бутил 3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)акрилата (2,0 г).

Этап 2: (E)/(Z)-трет-бутил 3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)акрилат (0,57 г) суспендировали в смеси ТГФ (5 мл)/HCl (2 М, 5 мл) и поместили в микроволновый реактор ($T=100^\circ\text{C}$, 15 секунд). ТГФ удалили ротационным выпариванием, а смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл), (E)/(Z)-3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)акриловую кислоту получили в виде белого твердого вещества после очистки колоночной хроматографией, применяя смесь гексан/этилацетат.

Этап 3: (E)/(Z)-3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)акриловую кислоту (0,3 г) растворили

в EtOH (10 мл) и добавили Pd/C (5%, тип degussa E101, 40 мг). Смесь гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 2 часов, а затем отфильтровали и растворитель удалили насухо. После очистки колоночной хроматографией с использованием смеси гексан/этилацетат получили 3-(4-(2-метоксиэтил)фенокси)пропановую кислоту в виде

5 белого твердого вещества (0,236 г). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 2,85 (t, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

Пример 1D4: Получение 3-(4-С3-метилбутаноил)фенокси)пропановой кислоты

Этап 1: 3-феноксипропионовую кислоту (5,0 г, 30 ммоль) растворили в MeOH (12 мл) и добавили H_2SO_4 (18 М, 3 капли). Смесь поместили в микроволновый реактор (Т: 140°C, t: 5 минут). Растворитель выпарили, смесь разделили в EtOAc (30 мл) и NaOH (2 н., 20 мл). Органическую фазу высушили над MgSO_4 , отфильтровали и выпарили для

10 получения метил 3-феноксипропаноата (5,0 г, 27,7 ммоль, 92,5%).

Этап 2: хлорид алюминия (1,1 г, 8,34 ммоль) добавили в холодный раствор (0°C) метил 3-феноксипропаноата (1,0 г, 5,56 ммоль) и трет-бутилацетил хлорида (1,25 мл, 8,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выпарили, а остаток разбавили EtOAc (30 мл), а затем промыли водой (2×20 мл). Органическую фазу удалили и очистили хроматографией на диоксиде кремния, применяя

15 градиент гексаны/EtOAc (100:0→0:100) для получения метил 3-феноксипропаноата (600 мг, 2,27 ммоль, 40%).

Этап 3: раствор метил 3-феноксипропаноата (200 мг, 0,76 ммоль) в 2 мл HCl (37%) поместили в микроволновый реактор (Т: 120°C, t: 5 минут). Смесь вылили в ледяную воду (2 г) и промыли EtOH (3×10 мл). Органическую фазу объединили и выпарили. Неочищенный продукт очистили хроматографией на силикагеле, применяя градиент

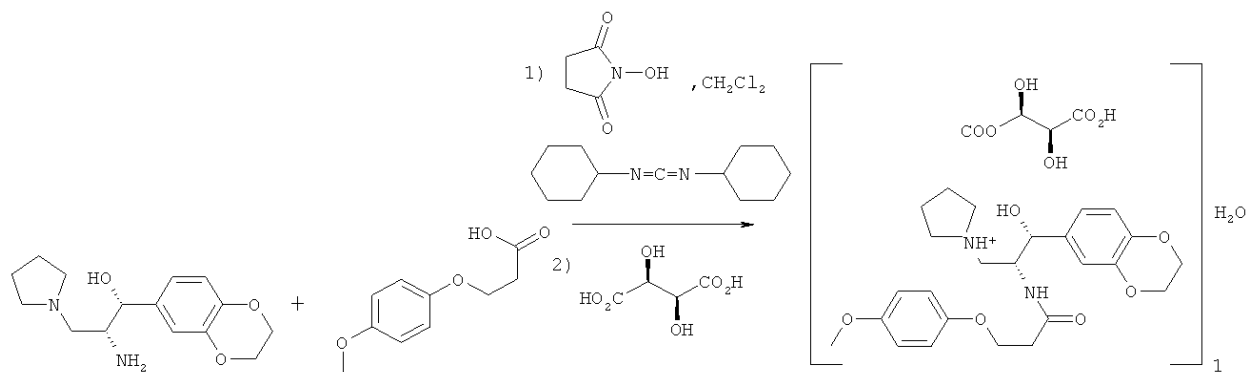
20 гексаны/EtOAc (100:0→0:100) для получения 3-(4-(3-метилбутаноил)фенокси)пропановой кислоты (120 мг, 0,48 ммоль, 63%).

Пример 2. Получение соединений данного изобретения

Иллюстративные соединения, показанные в примере 2 и таблицах 1-3, можно получить следующей схемой 1, описанной выше. Подробное описание синтеза определенных

30 соединений также приведено ниже в качестве примеров.

Пример 2E1. Получение геми-гидрата соединения 163 N-[2-гидрокси-2-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-пирролидин-1-илметил-этил 1-3-(4-метокси-фенокси)-пропионамида



(СХЕМА 1А)

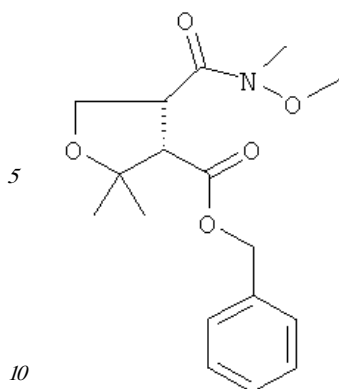
Соединение 163 получили по следующей схеме 1А выше. Объединили 3-(4-метоксифенокси)пропановую кислоту (см. Пример 1D1, 34,47 г, 169 ммоль, 96% чистота по ВЭЖХ), DCC (34,78 г, 169 ммоль) и N-гидрохисукцинимид (19,33, 169 ммоль) в виде

сухих порошков и добавили метиленхлорид (500 мл). Суспензию механически перемешивали в течение ночи при окружающей температуре в атмосфере азота. Анализ ВЭЖХ показал полное преобразование кислоты в NHS сложный эфир (N-гидроксиянтарный сложный эфир). К смеси добавили (1R,2R)-2-амино-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4] диоксин-6-ил)-3-пирролидин-1-ил-пропан-1-ол (50 г, 169 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2,5 часов. ВЭЖХ показала преобразование в продукт и потерю и NHS сложного эфира, и амина этапа 5. Реакционную смесь отфильтровали под вакуумом на воронке Бюхнера для удаления DCC мочевины. Твердую мочевины промыли 500 мл метиленхлорида. Органические слои объединили, поместили в делительную воронку и обработали 500 мл 1,0 М NaOH. Слои разделили и мутный органический слой повторно загрузили в делительную воронку и обработали 6% раствором HCl (отрегулированный до pH=0,03-0,34, 100 мл раствора). Образовалось два чистых слоя. Полученный двухфазный раствор вылили в сосуд Эрленмейера и осторожно нейтрализовали до pH 7,2-7,4 насыщенным раствором бикарбоната натрия (приблизительно 200 мл раствора). Органический слой отделили от водного слоя, высушили над сульфатом натрия и выпарили для выхода 83,6 г желтого масла (теоретический выход: 77,03 г). Масло растворили в изопропиловом спирте (500 мл) с нагреванием и перенесли в 1 л круглодонный сосуд, оснащенный механической мешалкой и нагревающей обшивкой. Раствор нагрели до 50°C и механическую мешалку установили на скорость 53-64 rpm. Винную кислоту (25,33 г, 168 ммоль) растворили в деионизированной воде (50 мл) и добавили к перемешанному раствору при 50°C. Как только раствор превратился из молочно-белого в прозрачный, добавили затравочные кристаллы в смесь, и кристаллизация немедленно началась (температура поднялась до 56°C). Через 20 минут смесь установили охлаждаться до температуры 35°C (охлаждение заняло 1,15 часа), Нагревание прекратили и раствору позволили перемешиваться 12 часов. Полученную в результате густую взвесь отфильтровали на воронке Бюхнера. Любое оставшееся твердое вещество в сосуде промыли на воронке, применяя ледяной изопропиловый спирт (100 мл). Материал перенесли в сушильный лоток и нагревали до 48°C под вакуумом в течение 3 дней (через два дня материал весил 76 г, а через три дня он весил 69,3 г). Твердое вещество анализировали при помощи LC и, как показали, с 98,1% чистотой (AUC), анализ остаточного растворителя показал, что материал включает 3472 ppm изопропилового спирта, и DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) показала точку плавления 134,89°C. Всего собрали 69,3 г белого твердого вещества (общий выход 65,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,8 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,86 (2. 2H), 4,18 (br s, 5H), 4,6 (s, 1H), 6,6-6,8 (m, 7 H), 7,8 (d, 1H); MS для C₂₉H₄₀N₂O₁₃ масса/заряд 457,3 [M+H] для основного пика (свободное основание).

Пример 2E2. Получение соединения 247: N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-Спирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(p-толилокси)пропанамид

Соединение 247 получили реакцией (1R,2R)-2-амино-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ола как амина, полученного по схеме 3, с 3-(4-метилфенокси)пропионовой кислотой, применяя способ 1.

Получение А: (R)-бензил 4-формил-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат



N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (45 г, 0,46 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолин (84 мл, 0,765 ммоль, 2,5 экв.) медленно добавили в холодную (-15°C) суспензию d-CBz серина (73,0 г, 0,305 ммоль) в CH₂Cl₂ (560 мл), сохраняя температуру

15

ниже -5°C. Смесь снова охладили до ~ -15°C и добавили EDCI (62 г, 0,323 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 часов, сохраняя температуру ниже 5°C. Растворитель удалили ротационным выпариванием, а смесь разделили между HCl (1 М, 300 мл) и EtOAc (500 мл). Органический слой разделили и промыли HCl (1 М, 2×100 мл), и затем насыщенным NaHCO₃ (2×150 мл). Смесь высушили над MgSO₄,

20 отфильтровали и затем растворитель удалили ротационным выпариванием. (R)-бензил 3-гидрокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксoproпан-2-илкарбамат повторно растворили в смеси ацетона (375 мл) и 2,2-диметоксипропана (375 мл) и добавили эфират трехфтористого бора (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем добавили триэтиламин (3 мл). Растворитель удалили досуха и получили

25

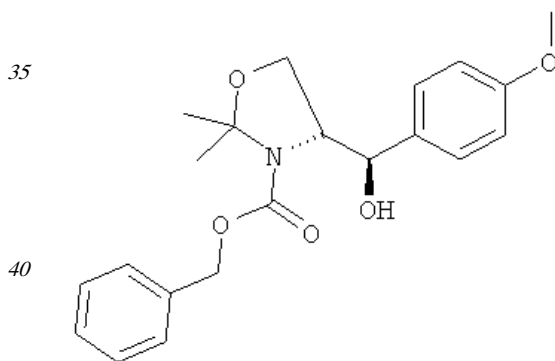
(R)-бензил 4-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат как белое твердое вещество (73,0 г, 74% выход с обоих этапов) после очистки колоночной хроматографией с использованием смеси гексан/EtOAc/ацетон.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,5 (s, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,7 (s, 2H), 1,75 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,24 (2H), 3,4 (3H), 3,76 (s, 2H), 4,0 (m, 1,7H), 4,16 (m, 1H), 4,2 (m, 1,7), 4,78 (m, 1H),

30

4,88 (m, 0,6H), 5,06 (q, 2H), 5,18 (q, 1H), 7,4 (m, 8H).

Получение AI: (R)-бензил 4-((R)-гидрокси(4-метоксифенил)метил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат



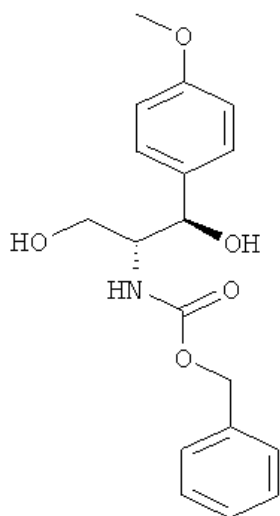
Раствор LiAlH₄ (1 М, 20 мл, 20 ммоль) добавляли по каплям в холодный (-15°C) раствор (R)-бензил 4-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (12,2 г, 37,9 ммоль) в ТГФ (75 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, поддерживая температуру ниже 0°C. Насыщенный раствор KHSO₄ (100 мл) медленно добавили к смеси и нагревали до комнатной температуры. Смесь

45

отфильтровали и растворитель удалили досуха. Получили (R)-бензил 4-формил-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат в виде прозрачного масла (9,161 г, 92% выход) после очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , применяя смесь гексан/ EtOAc). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, ppm); 1,7 (m, 6H), 4,15 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,15, (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 9,6 (m, 1H).

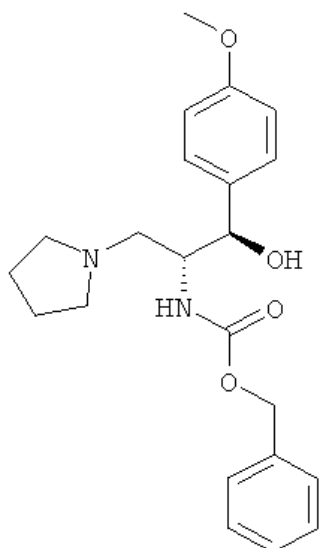
1,2-дибромэтан (0,2 мл) медленно добавили к горячему (65°C) раствору магниевых стружек (0,91 г, 37 ммоль) в ТГФ (14 мл), а потом добавили по каплям раствор 4-броманизола (4 мл, 32 ммоль) в ТГФ (14 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником, в течение 2 часов и затем охладили до комнатной температуры. Раствор Гриньяра добавляли по каплям в суспензию CuI (6,8 г, 36 ммоль) в смеси Me-iS (20 мл) ЛТФ (100 мл) при -78°C . Смесь медленно нагревали до -45°C и перемешивали в течение 30 минут, поддерживая температуру от -45 до -35°C . Смесь снова охладили до -78°C и добавили по каплям раствор альдегида Гарнера [(R)-бензил 4-формил-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат] (3,20 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивали при низкой температуре в течение ночи (15 часов, $T_{\text{макс.}} = 10^\circ\text{C}$). Реакционную смесь подавили NH_4Cl (насыщенный, 100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Растворитель удалили досуха, смесь очистили колоночной хроматографией (SiO_2 , применяя смесь гексан/ EtOAc /ацетон) и получили продукт в виде бесцветного масла (1,697 г, 36% выход).

Получение АII: бензил (1R,2R)-1,3-дигидрокси-1-(4-метоксифенил)пропан-2-илкарбамат



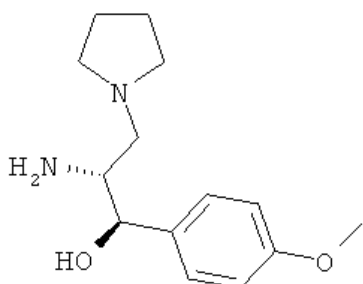
Смесь бензил 4-(гидрокси-(4-метоксифенил)метил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (1,679 г, 4,5 ммоль) и амберлиста 15 (1,85 г) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь центрифугировали и твердые вещества промыли MeOH (2×40 мл). Растворитель удалили насухо и после очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , применяя смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) получили продукт в виде белого твердого вещества (1,26 г, 84% выход).

Получение AIV: Синтез соединения 289: бензил (1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-илкарбамат

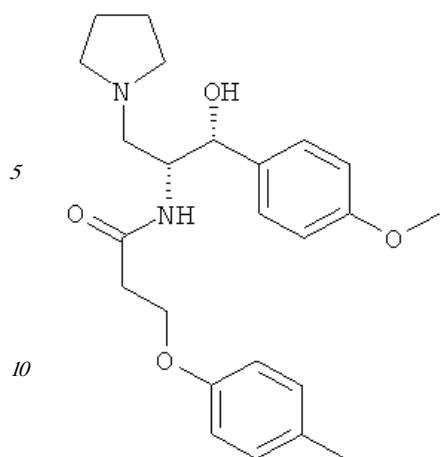


Мезитилхлорид (0,28 мл, 3,6 ммоль) медленно добавили в холодный (-10°C) раствор бензил (1R,2R)-1,3-дигидрокси-1-(4-метоксифенил)пропан-2-илкарбамата (1,07 г, 3,23 ммоль) в пиридине (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем медленно добавили к смеси пирролидин (2,7 мл, 33 ммоль). Смесь нагревали до 45°C в течение 6 часов, а затем растворитель удалили насухо. После очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , с использованием смеси CH_2Cl_2 , MeOH, NH_4OH), получили продукт в виде прозрачного масла (0,816 г, 66% выхода).

Получение EVII: (1R,2R)-2-амино-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол как амин получили методиками, описанными ниже:



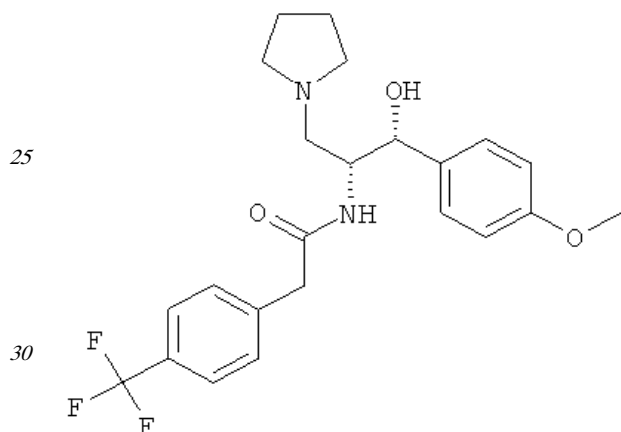
Смесь бензил (1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-илкарбамата (0,10 г, 0,26 ммоль) и Pd/C (5%, 21 мг) в EtOH (1 мл)/HCl (1 М, 50 мкл) дегазировали и добавили газ водород. Смесь гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение двух часов. Смесь отфильтровали над целитом и растворитель удалили насухо. Продукт получили в виде бесцветного масла (63,5 мг, 85% выход).



Получение соединения 247: N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(p-толилокси)пропанамида

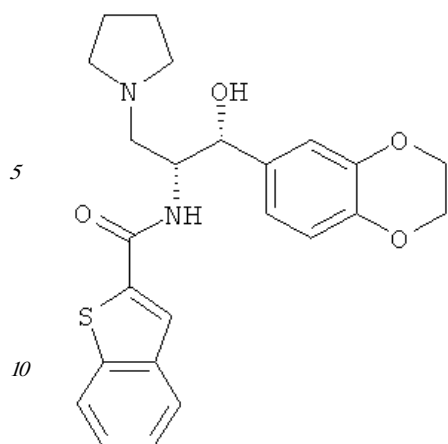
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (br, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,5 (br, 1H), 6,8 (t, 4H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). МАССА/ЗАРЯД для C₂₄H₃₂N₂O₄ [M-H]⁻=413.

Пример 2Е3. Получение соединения 251: N-(1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид



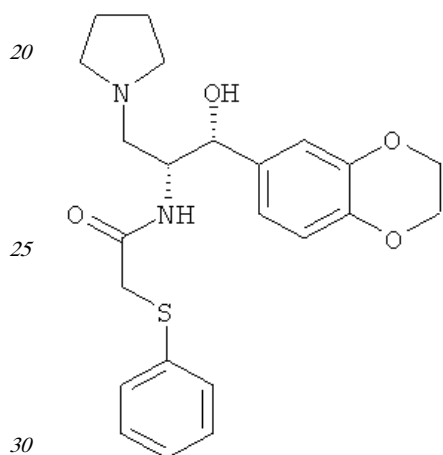
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,55 (br, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). Масса/заряд для C₂₃H₂₇F₃N₂O₃ [M-H]⁺=437.

Пример 2Е4. Получение соединения 5: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)бензо[б]тиофен-2-карбоксамида



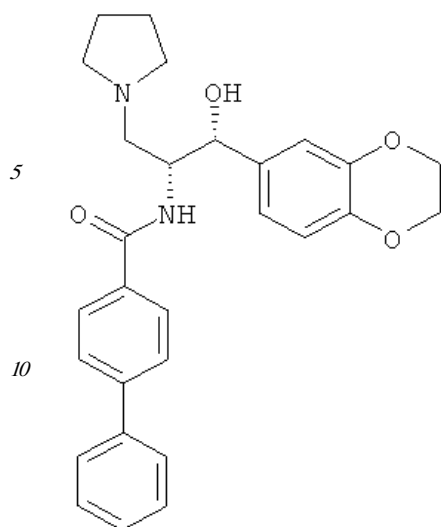
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,45 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,6 (br, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,85 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 439$.

Пример 2Е5. Получение соединения 11: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(фенилтио)ацетамид



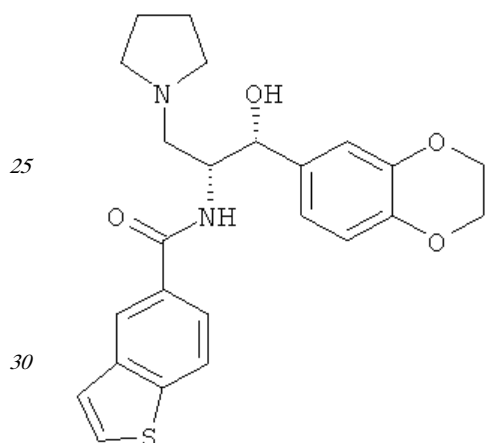
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,5 (br, 4H), 2,8 (br, 2H), 3,6 (q, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 5,9 (sd, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (m, 7H). Масса/заряд для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 429$.

Пример 2Е6. Получение соединения 12: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)бифенил-4-карбоксаимид



15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,4 (br, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,6 (sd, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 4H), 7,75 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 459$.

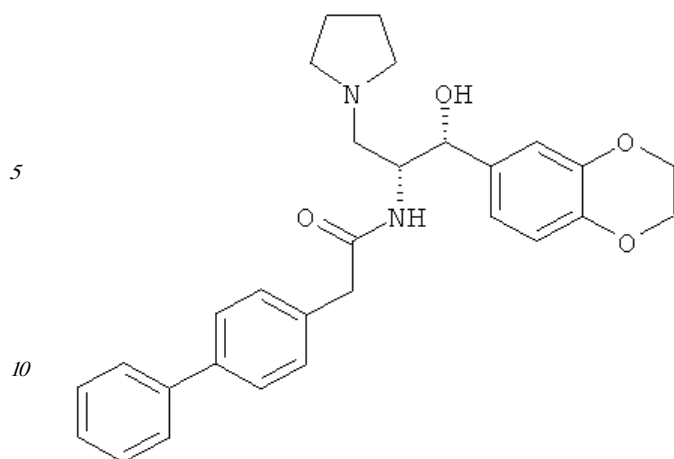
20 Пример 2Е7. Получение соединения 19: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)бензо[б]тиофен-5-карбоксамид



35 ^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-dmso}$, 400 мГц, ppm); 1,6 (br, 4H), 2,4 (br, 5H), 2,65 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,75 (sd, 1H), 5,6 (br, 1H), 6,7 (m, 3H), 7,5 (sd, 1H), 7,7 (sd, 1H), 7,8 (sd, 1H), 7,85 (sd, 1H), 8,0 (sd, 1H), 8,2 (s, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 439$.

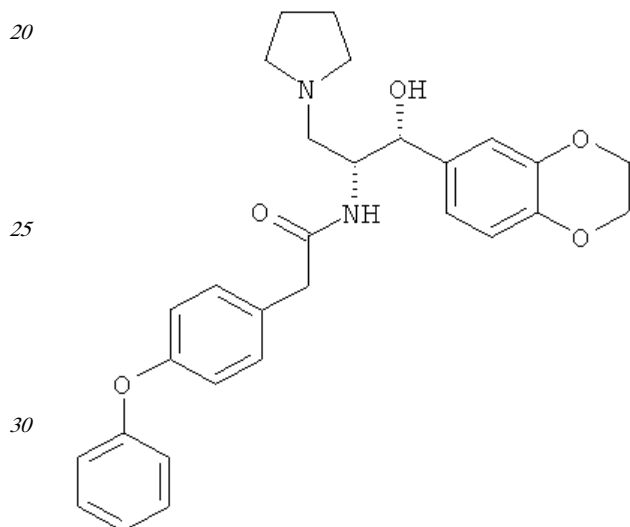
40 Пример 2Е8. Получение соединения 23: 2-(бифенил-4-ил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

45



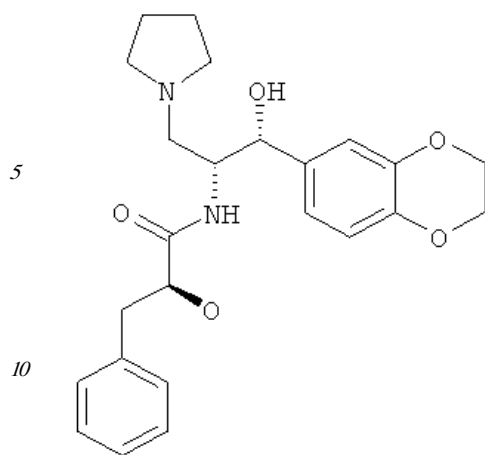
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,5 (br, 4H), 2,8 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,2 (га, 5H), 4,85 (sd, 1H), 5,95 (br, 1H). 6,6 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,2 (sd, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (st, 2H), 7,6 (m, 4H). Масса/заряд для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 473$.

Пример 2Е9. Получение соединения 24: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-феноксифенил) ацетамид



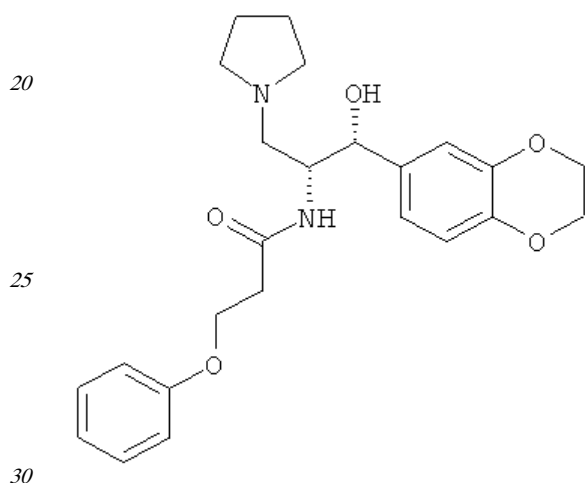
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,6 (br, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (m, 7H). 7,4 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 489$.

Пример 2Е10. Получение соединения 25: (S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-гидрокси-3-фенилпропанамид



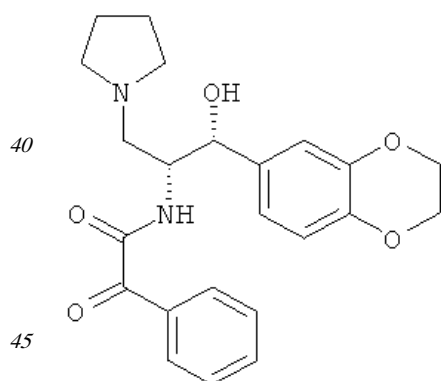
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,65 (br, 7H), 3,1 (dd, 2H), 4,2 (m, 6H), 4,8 (sd, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 5H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 427$.

Пример 2E11. Получение соединения 27: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-феноксипропанамид



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 6H), 2,9 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,2 (m, 3H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 427$.

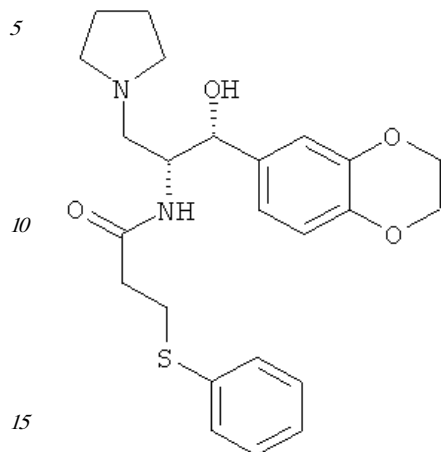
Пример 2E12. Получение соединения 31: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,8 (br, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,3 (m, 1H), 5,05 (sd, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,6 (t, 1H) 8,2 (d, 2H).

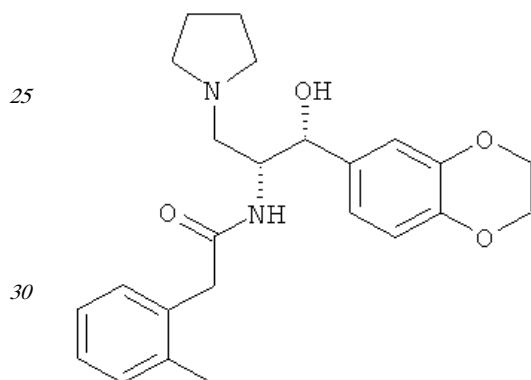
Масса/заряд для $C_{23}H_{26}N_2O_5$ $[M-H]^- = 411$.

Пример 2E13. Получение соединения 32: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(фенилтио)пропанамид



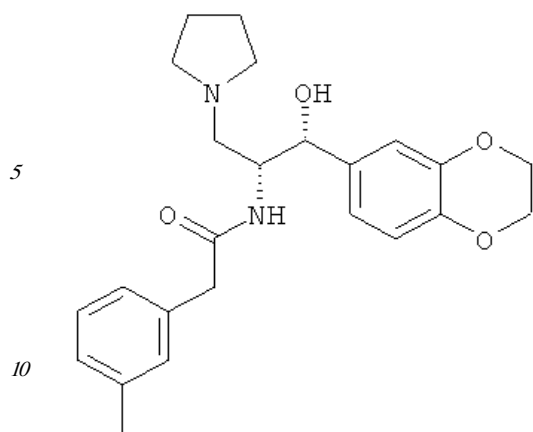
1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,4 (t, 2H), 2,7 (br, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 4,2 (m, 5H), 4,9 (sd, 1H), 5,95 (br, 1H), 6,8 (m, 3H). 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 3H). Масса/заряд для $C_{24}H_{30}N_2O_4S$ $[M-H]^- = 443$.

Пример 2E14. Получение соединения 35: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-о-толилацетамид



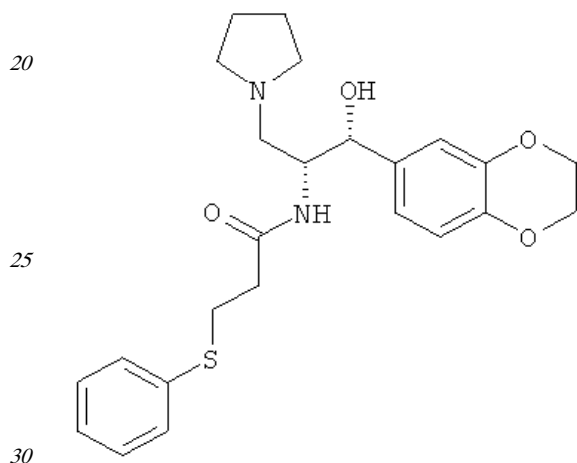
1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (br, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,8 (sd, 1H), 5,75 (br, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 3H). Масса/заряд для $C_{24}H_{30}N_2O_4$ $[M-H]^- = 411$.

Пример 2E15. Получение соединения 36: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-m-толилацетамид



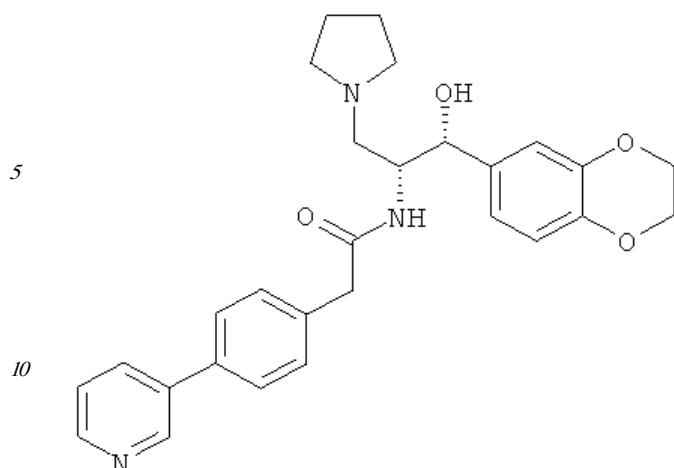
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,5 (br, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1 (sd, 1H), 7,2 (m, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 411$.

Пример 2E16. Получение соединения 39: 2-(бензилтио)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



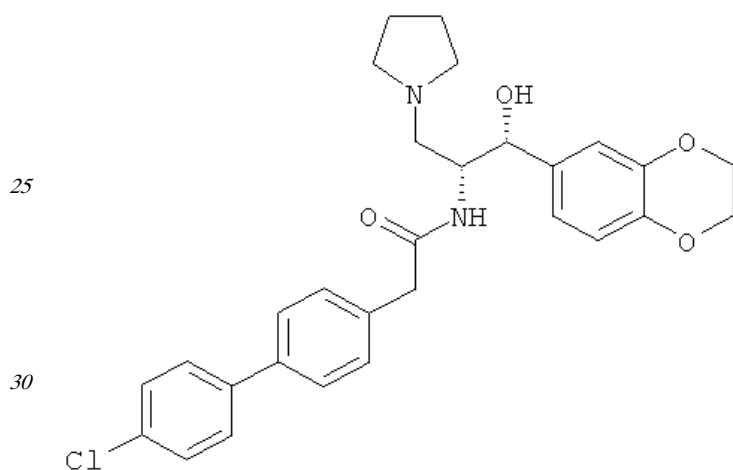
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,2 (m, 5H), 5,05 (sd, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (sd, 2H), 7,3 (m, 3H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 443$.

Пример 2E17. Получение соединения 47: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид



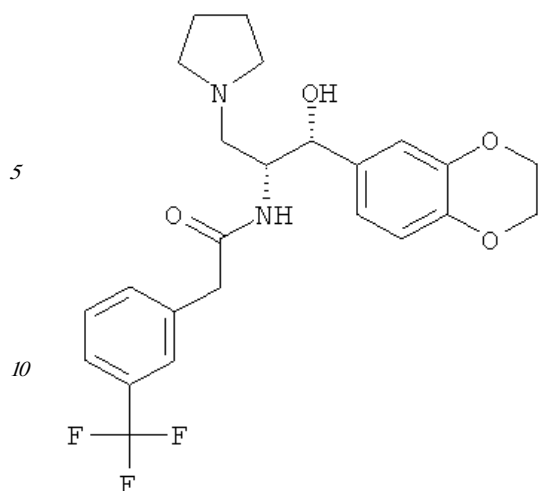
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,6 (br, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,85 (br, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,25 (d, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (sd, 2H), 7,9 (sd, 1H), 8,6 (sd, 1H), 8,85 (s, 1H). Масса/заряд для C₂₈H₃₁N₃O₄ [M-H]⁻=474.

Пример 2E18. Получение соединения 48: 2-(4'-хлорбифенил-4-ил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



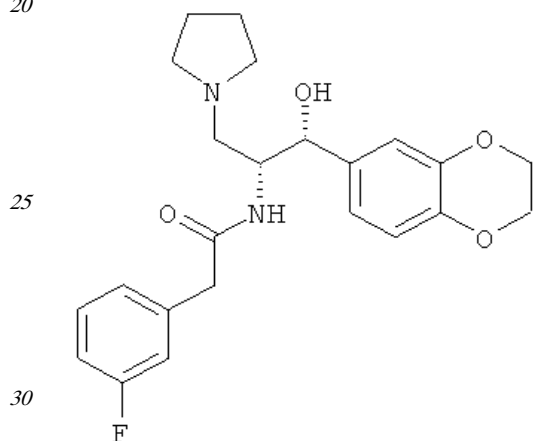
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,55 (br, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,2 (d, 5H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (sd, 4H). Масса/заряд для C₂₉H₃₁ClN₂O₄ [M-H]⁻=508.

Пример 2E19. Получение соединения 51: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамид



15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,55 (br, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (sd, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 465$.

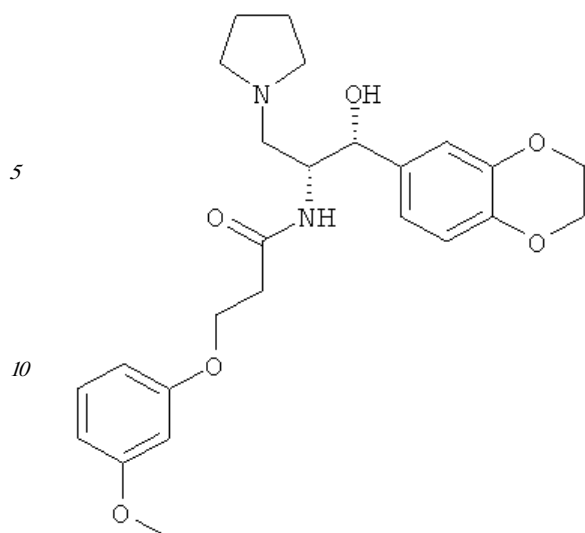
20 Пример 2Е20. Получение соединения 53: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(3-фторфенил)ацетамид



35 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,55 (br, 4H), 2,8 (sd, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,85 (sd, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (sq, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 415$.

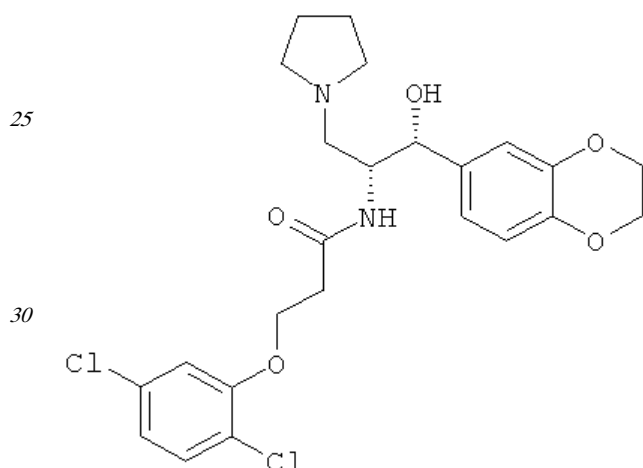
40 Пример 2Е21. Получение соединения 54: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метоксифенокси)пропанамид

45



15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (m, 4H), 6,75 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (t, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 457$.

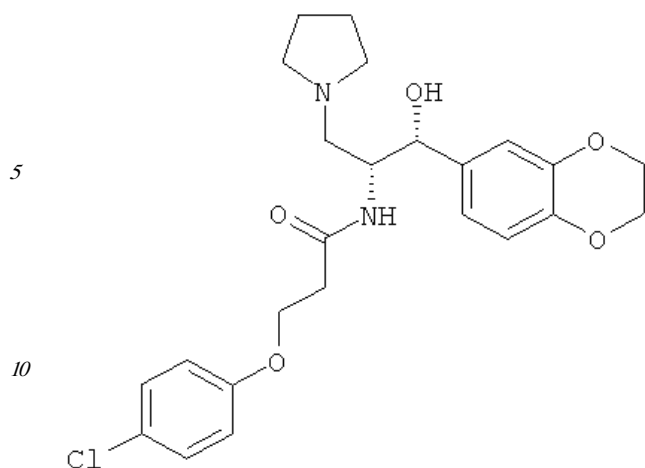
20 Пример 2E22. Получение соединения 55: 3-(2,5-дихлорфенокси)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-)]-ил)пропан-2-ил)пропанамид



35 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (m, 6H), 4,95 (sd, 1H), 6,3 (br, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,25 (m, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 496$.

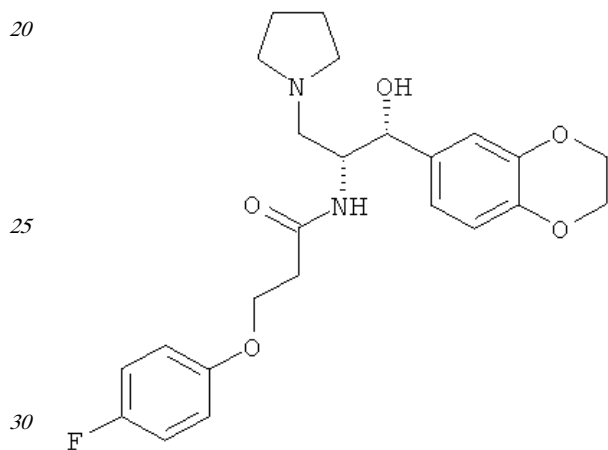
40 Пример 2E23. Получение соединения 57: 3-(4-хлорфенокси)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-)]-ил)пропан-2-ил)пропанамид

45



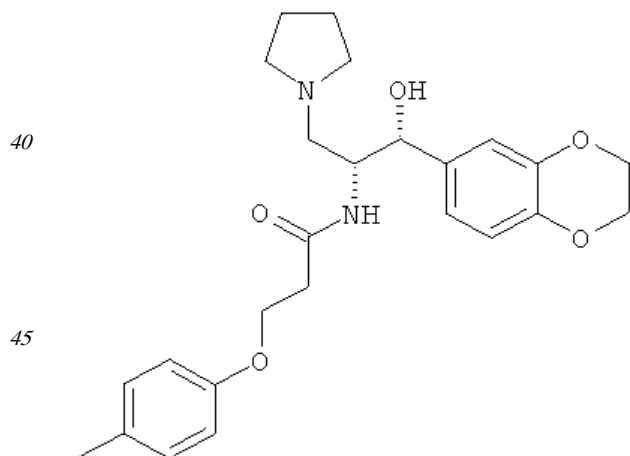
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,3 (br, 1H), 6,8 (m, 5H), 7,2 (m, 2H). Масса/заряд для C₂₄H₂₉ClN₂O₅ [M-H]⁻=461.

Пример 2Е24. Получение соединения 58: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-фторфенокси)пропанамид



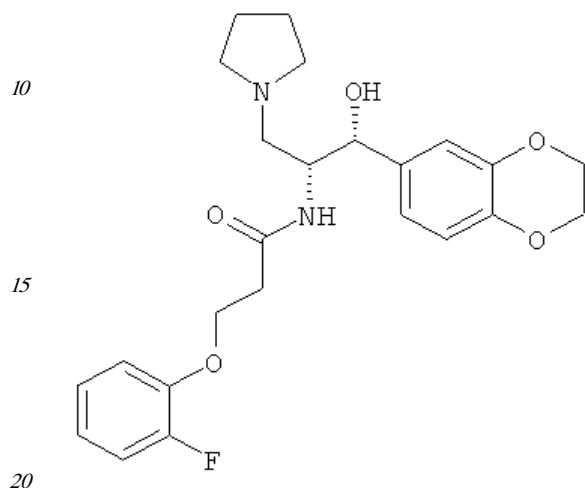
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,4 (br, 1H), 6,8 (m, 5H), 7,0 (m, 2H). Масса/заряд для C₂₄H₂₉FN₂O₅ [M-H]⁻=445.

Пример 2Е25. Получение соединения 59: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(p-толилокси)пропанамид



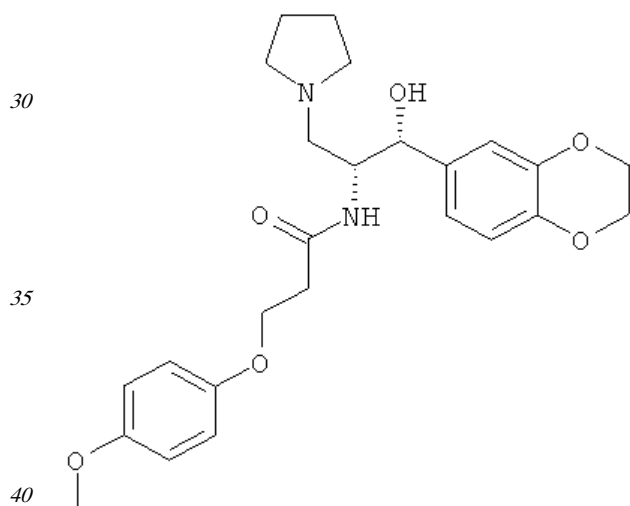
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (br, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (br, 1H), 6,75 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,1 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 441$.

- 5 Пример 2E26. Получение соединения 60: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(2-фторфенокси)пропанамид



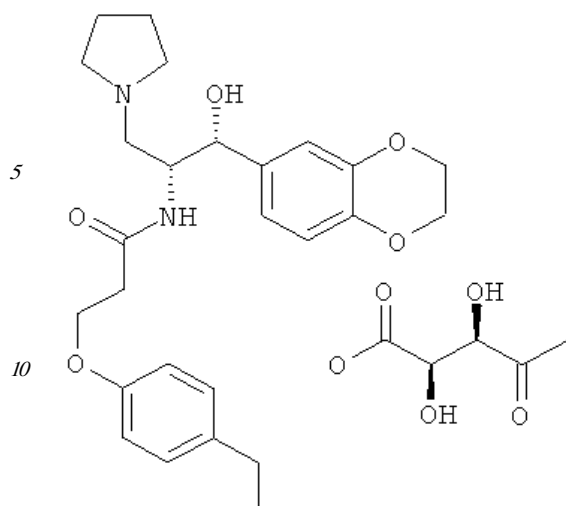
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,75 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 4,95 (sd, 1H), 6,35 (br, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 445$.

- 25 Пример 2E27. Получение соединения 61: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамид



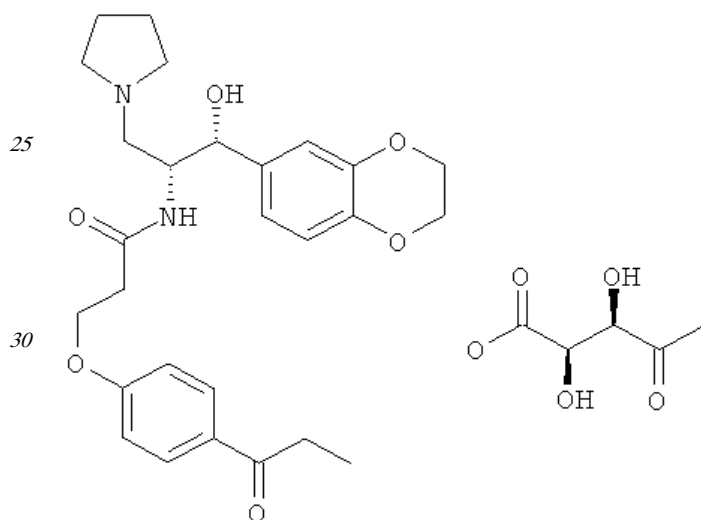
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 4H), 2,65 (br, 6H), 2,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,2 (br, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,45 (br, 1H), 6,8 (m, 7H). Масса/заряд для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 457$.

- 45 Пример 2E28. Получение соединения 188: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-этилфенокси)пропанамид (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцинат



15 ^1H ЯМР (D_2O , 400 мГц, ppm); 0,93 (t, 3H), 1,75 (br, 2H), 1,86 (br, 2H), 2,35 (q, 2H), 2,4 (br, 2H), 2,9 (br, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (br, 2H), 3,9 (br, 6H), 4,3 (br, 3H), 4,6 (br, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 454$.

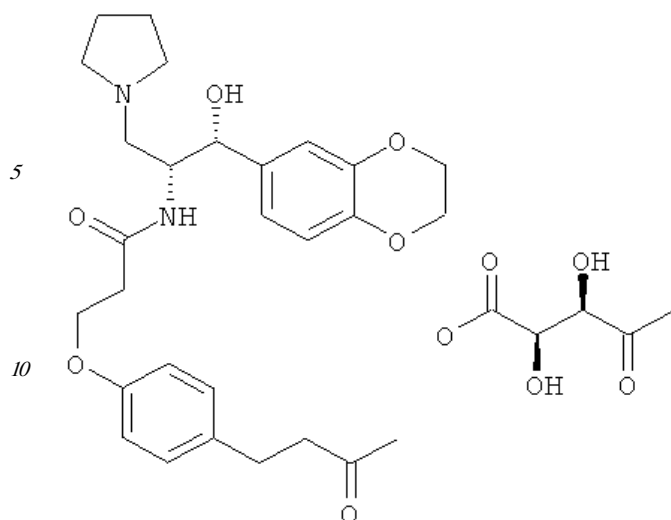
20 Пример 2Е29. Получение соединения 189: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-пропионилфенокси)пропанамида (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцинат



35 ^1H ЯМР (D_2O , 400 мГц, ppm); 0,93 (t, 3H), 1,75 (br, 2H), 1,86 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 2,8 (q, 2H), 2,9 (br, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (br, 2H), 3,9 (br, 6H), 4,3 (br, 3H), 4,6 (br, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,5 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,7 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{H}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 483$.

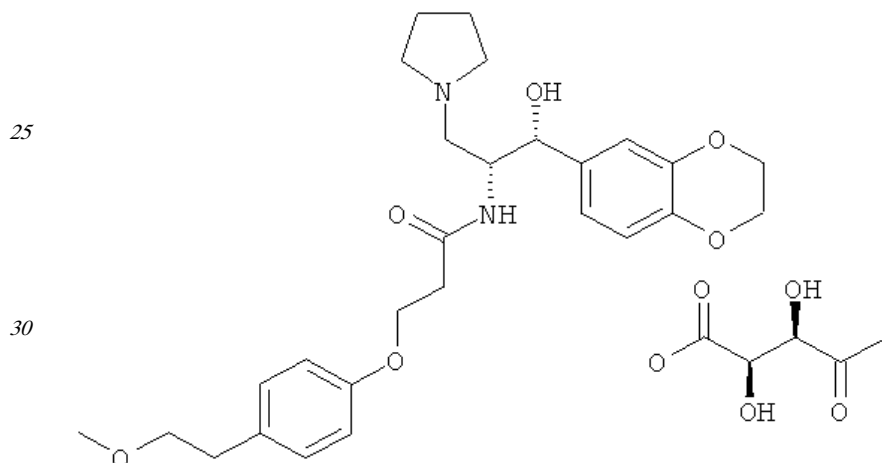
40 Пример 2Е30. Получение соединения 193: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(3-оксобутил)фенокси)пропанамида (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцинат

45



15 ^1H ЯМР (D_2O , 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 2H), 1,86 (br, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,45 (br, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,9 (br, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (br, 2H), 3,9 (br, 6H), 4,3 (br, 3H), 4,6 (br, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 497$.

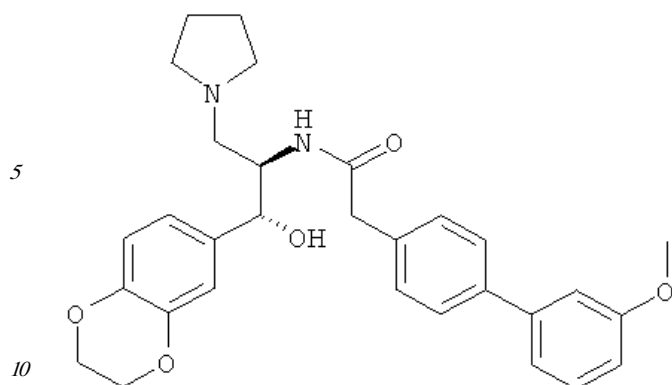
Пример 2Е31. Получение соединения 202: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]
 20 диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(2-метоксиэтилфенокси) пропанамид (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцинат



35 ^1H ЯМР (D_2O , 400 мГц, ppm); 1,75 (br, 2H), 1,86 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,9 (br, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (br, 4H), 3,9 (br, 6H), 4,3 (br, 3H), 4,6 (br, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,0 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 485$.

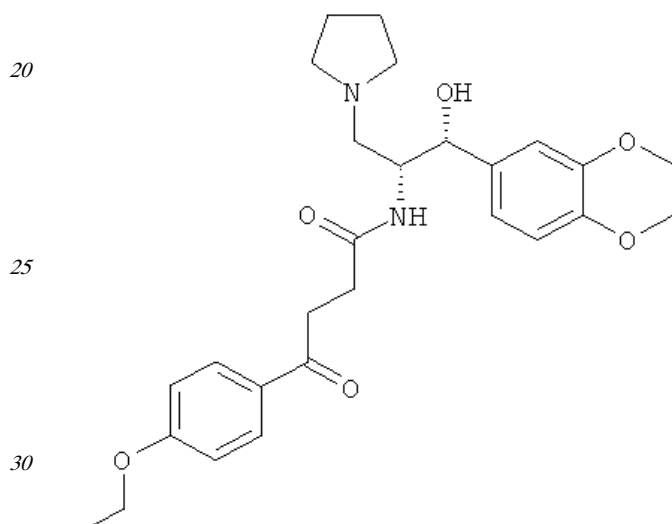
Пример 2Е32. Получение соединения 63: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]
 40 диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(3-метоксибифенил-4-ил) ацетамид

45



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,7 (br, 4H), 2,5 (br, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,5 (br, 2H), 3,9 (sd, 3H), 4,2 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,5-7,6 (m, 11H). Масса/заряд для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 503$.

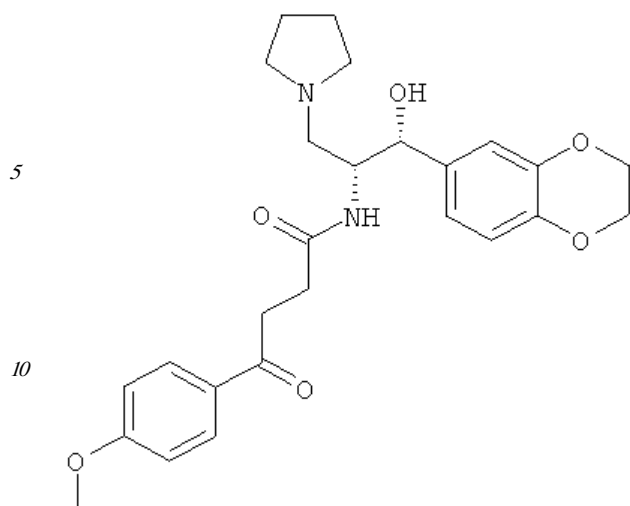
15 Пример 2Е33. Получение соединения 127: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(4-этоксифенил)-4-оксобутанамид



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,4 (t, 3H), 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 6H), 3,2 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,25 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (br, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 483$.

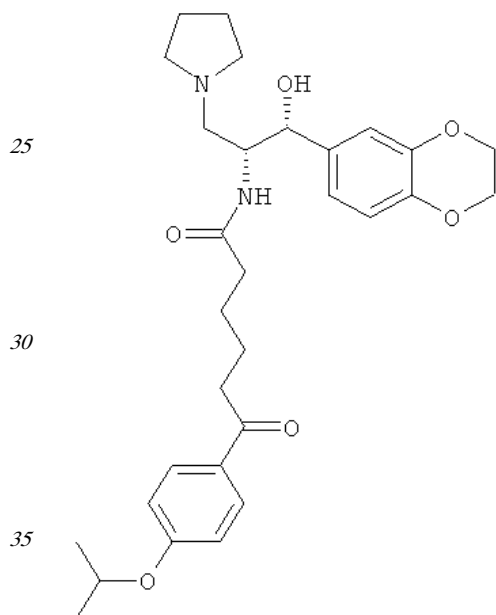
40 Пример 2Е34. Получение соединения 154: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобутанамид

45



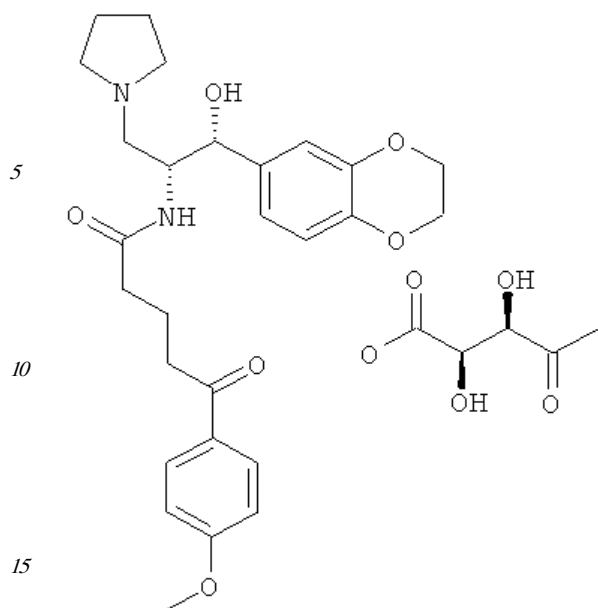
15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,8 (br, 4H), 2,7 (br, 6H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 5H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (br, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 469$.

20 Пример 2Е35. Получение соединения 181: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-изопропоксифенил)-6-оксогексанами́д



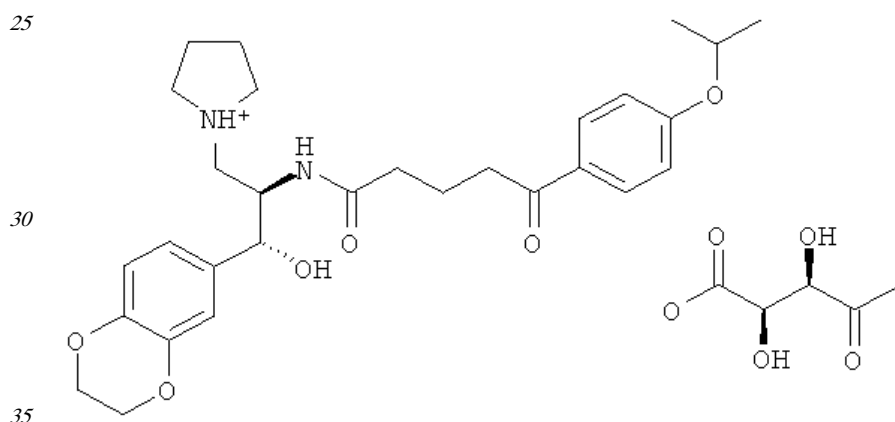
40 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (br, 8H), 2,15 (br, 2H), 2,8 (br, 10H), 4,25 (m, 5H), 4,65 (m, 1H), 4,95 (sd, 1H), 6,05 (br, 1H), 6,9 (m, 5H), 7,95 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 525$.

45 Пример 2Е36. Получение соединения 191: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метоксифенил)-5-оксопентанами́д (2R,3R)-2,3-дигидрохисидинат



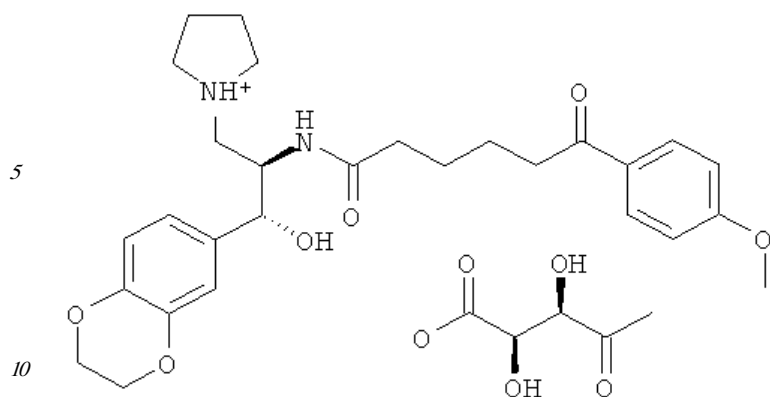
^1H ЯМР (D_2O , 400 МГц, ppm); 1,40 (br, 1H), 1,53 (br, 1H), 1,75 (br, 2H), 1,91 (br, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,68 (br, 5H), 3,77 (br, 2H), 4,3 (br, 3H), 4,68 (br, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,63 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ [M-H]=483.

Пример 2Е37. Получение соединения 265: N-((1R,2R-1-(бензо[δ][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-5-оксопентанамид (2S,3S)-2,3-дигидроксисукцинат



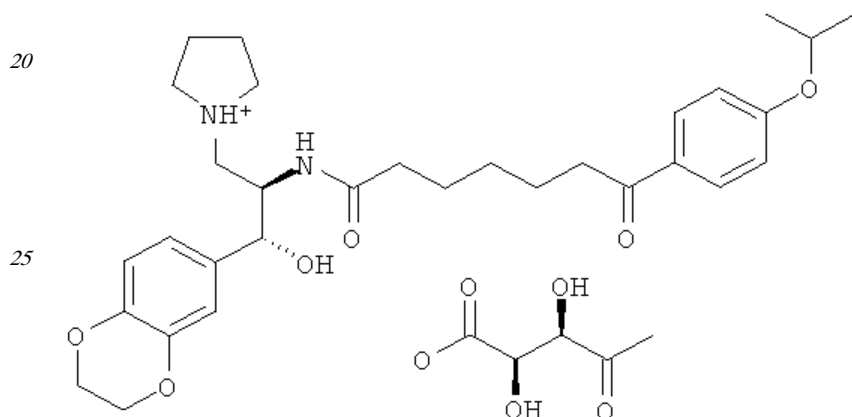
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,30 (sd, 6H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,04 (br, 4H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,64-2,82 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (br, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,471 (sd, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82-6,95 (m, 4H), 7,84 (d, 2H); MS для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: [M-H]⁻ 645.

Пример 2Е38. Получение соединения 267: N-((1R,2R)-1-(бензо[δ][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамид (2S,3S)-2,3-дигидроксисукцинат



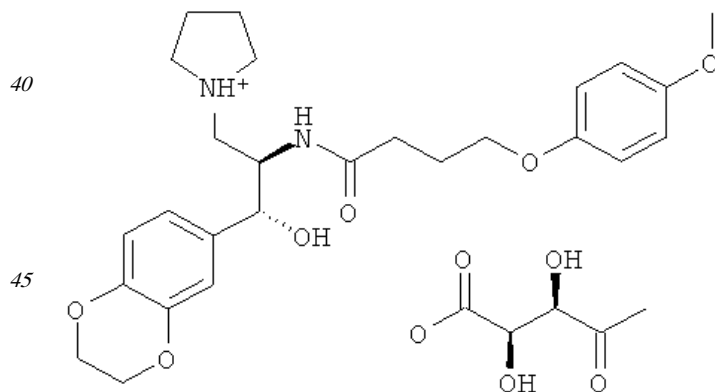
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,49 (br, 4H), 2,03 (br, 4H), 2,89 (t, 2H), 3,33-3,46 (m, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,76 (br, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 633.

Пример 2Е39. Получение соединения 268: N-((1R,2R)-1-(бензо[δ][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-(4-изопропоксифенил)-7-оксогептанамид (2S,3S)-2,3-дигидроксисукцинат



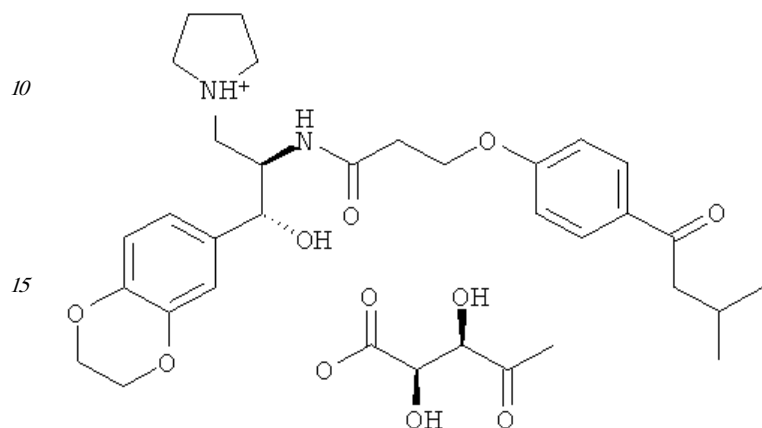
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,15-1,18 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 2,03 (br, 4H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,33-3,48 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 5,83 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); MS для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 675.

Пример 2Е40. Получение соединения 197: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(4-метоксифенокси)бутанамид (2S,3S)-2,3-дигидроксисукцинат



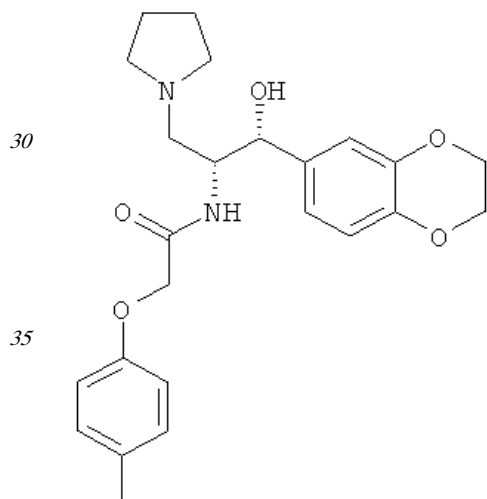
^1H ЯМР (400 МГц, CD_2OD) δ 1,78-1,91 (m, 2H), 2,00 (br, 4H), 2,32 (t, 2H), 3,33-15 3,47 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,11 (br, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 6,69-6,86 (m, 7H); MS для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 621.

5 Пример 2Е41. Получение соединения 187: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(3-метилбутаноил)фенокси)пропанамид (2S,3S)-2,3-дигидроксисукцинат



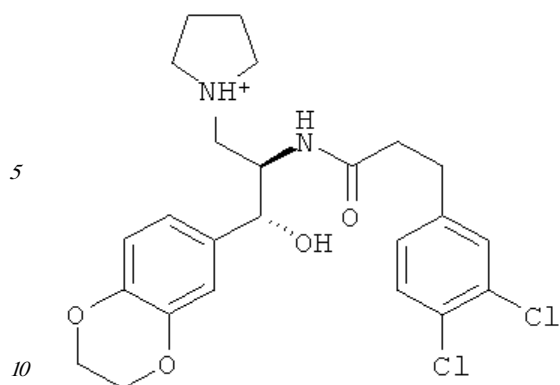
20 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,95 (d, 6H), 2,00 (br, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,34-3,44 (m, 5H), 4,12-4,17 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,73 (sd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,91 (d, 2H); MS для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 661.

25 Пример 2Е42. Получение соединения 83: 2-(4-хлорфенокси)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



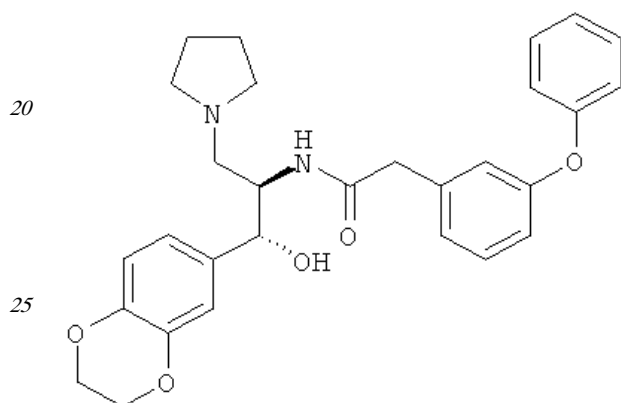
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,76 (br, 4H), 2,63 (br, 4H), 2,78 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,27 (br, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,94 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,77-6,82 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 7,24 (s, 1H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 447.

45 Пример 2Е43. Получение соединения 87: 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



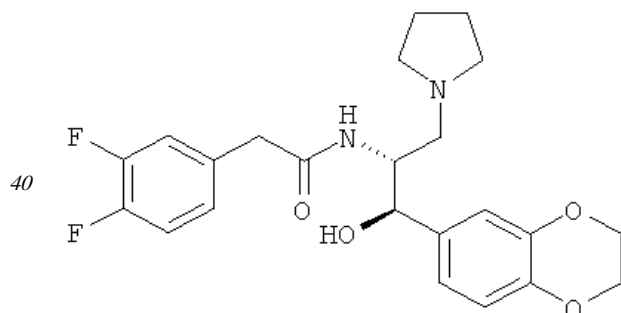
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,78 (br, 4H), 2,67 (br, 4H), 2,79 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,25 (br, s, 5H), 4,35 (q, 2H), 4,95 (d, 1H), 6,71-6,84 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 7,34 (d, 1H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.

15 Пример 2Е44. Получение соединения 86: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(3-феноксифенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,72 (br, 4H), 2,57 (br, 4H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,84 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,80 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H); MS для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 489.

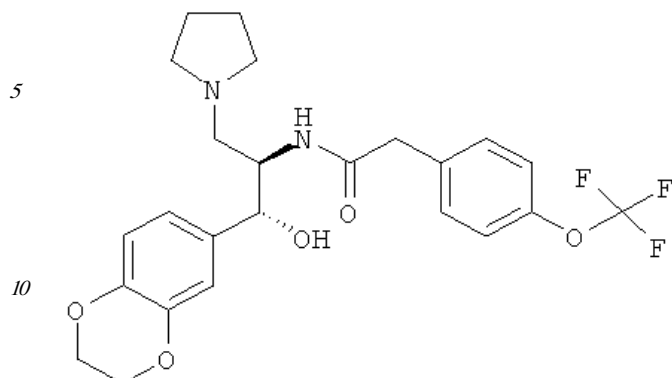
35 Пример 2Е45. Получение соединения 280: 2-(3,4-дифторфенил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



45 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,80 (br, 4H), 2,68 (br, 4H), 2,84 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,88 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,13 (q, 1H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 434.

Пример 2Е46. Получение соединения 103: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]

диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетамид

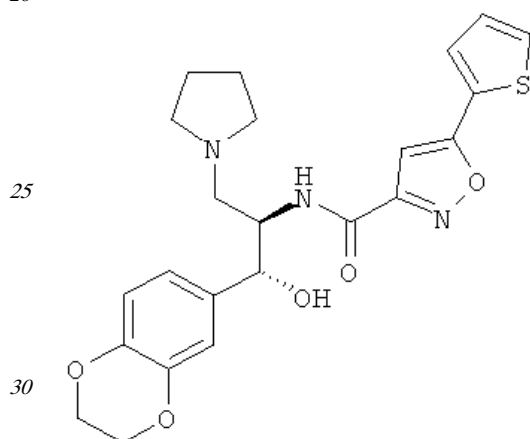


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,65 (br, 4H), 2,48 (br, 4H), 2,69 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,17 (s, 4H), 4,80 (s, 1H), 5,84 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (t, 3H); MS для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 481.

15

Пример 2Е47. Получение соединения 90: N-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

20



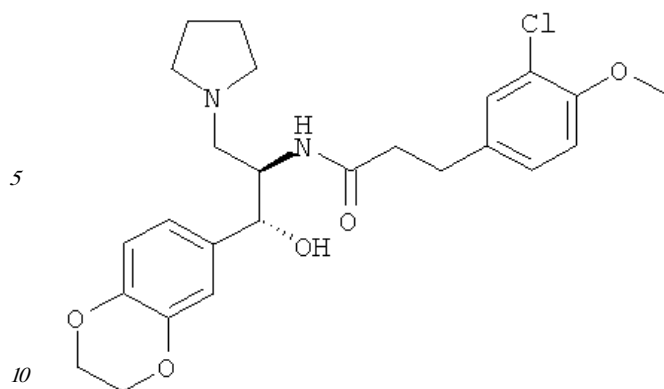
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,82 (br, 4H), 2,73-2,81 (m, 4H), 2,89-2,93 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,41 (br, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 456.

35

Пример 2Е48. Получение соединения 92: 3-(3-хлор-4-метоксифенил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)пропанамид

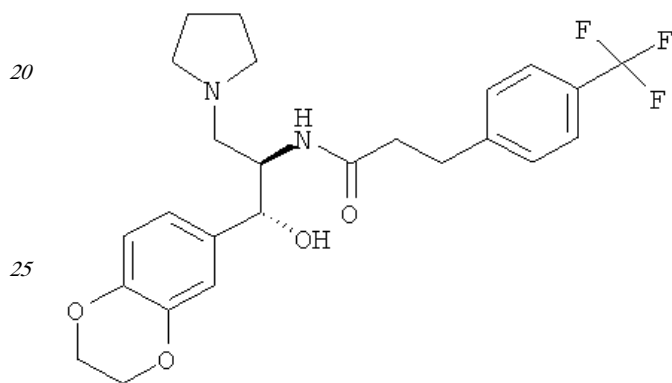
40

45



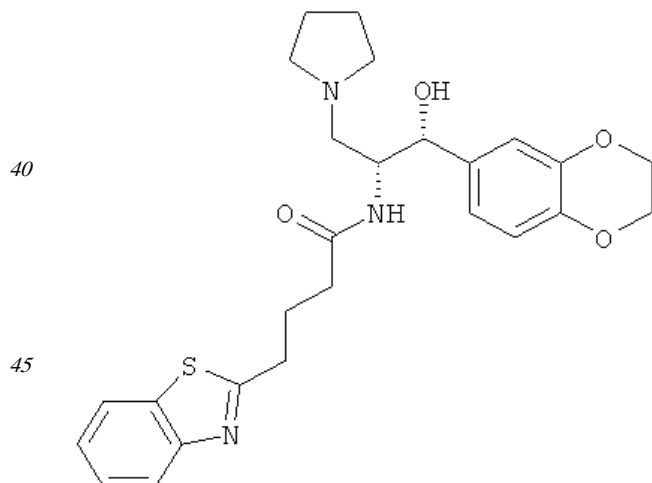
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,77 (br, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,60 (br, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (br, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,87 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (s, 1H); MS для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475.

15 Пример 2Е49. Получение соединения 96: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,73 (br, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 4,17 (br, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,89 (s, 1H), 5,83 (br, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,50 (d, 2H); MS для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 479.

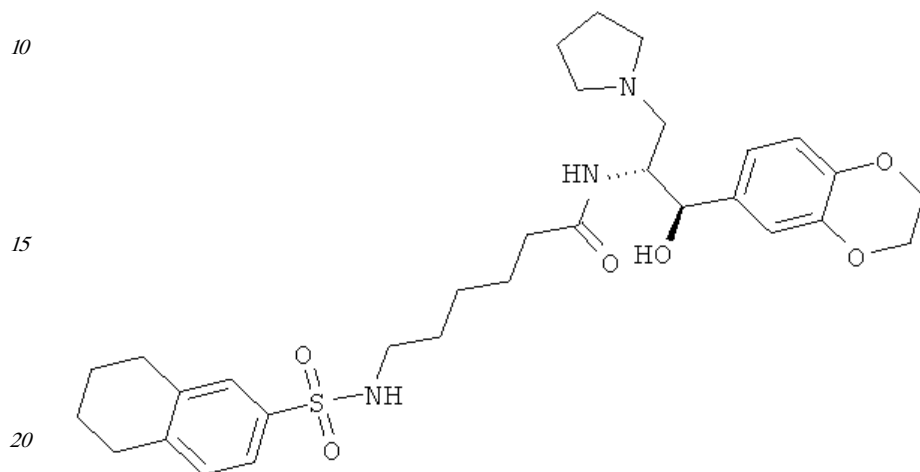
35 Пример 2Е50. Получение соединения 101: 4-(бензо[d]-2-ил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)бутанамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,77 (br, 4H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,24-2,27 (m, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 4,18 (s, 4H), 4,26 (br, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,12 (br, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 1H); MS для

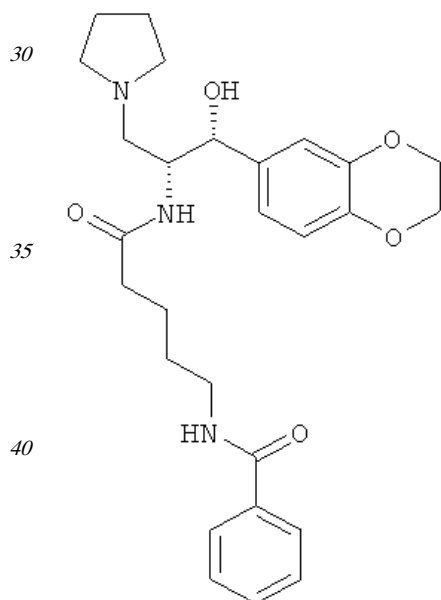
$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.

Пример 2Е51. Получение соединения 102: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-сульфонамидо)гексанамида



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 4H), 1,77 (br, 4H), 2,08 (q, 2H), 2,63-2,66 (m, 4H), 2,79 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 4,2 (m, 9H), 4,91 (br, 1H), 5,93 (br, 1H), 6,77 (q, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (s, 1H); MS для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 590.

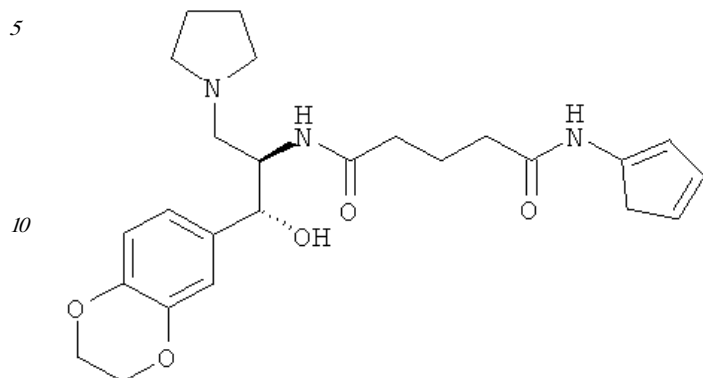
Пример 2Е52. Получение соединения 104: N-(5-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-иламино)-5-оксопентил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,52 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,77 (br, 4H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 4H), 2,81 (br, 2H), 3,30-3,42 (m, 2H), 4,19-4,23 (m, 5H), 4,94 (br, 1H), 5,98 (br, 1H), 6,76 (br, 1H), 6,78-6,86 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 2H); MS для

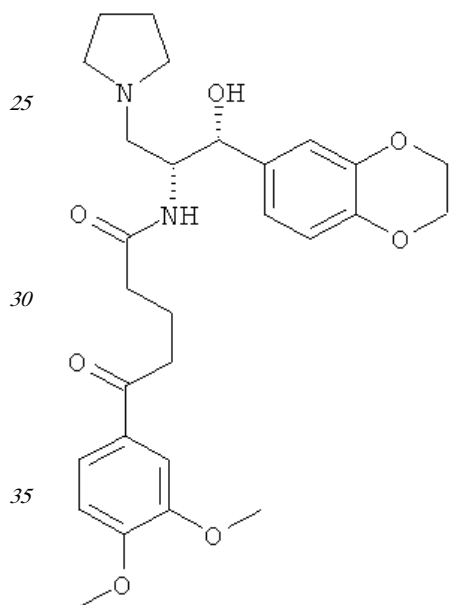
$C_{27}H_{35}N_3O_5$: $[M-H]^-$ 482.

Пример 2E53. Получение соединения 281: N1-(1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-N5-(тиазол-2-ил)глутарамид



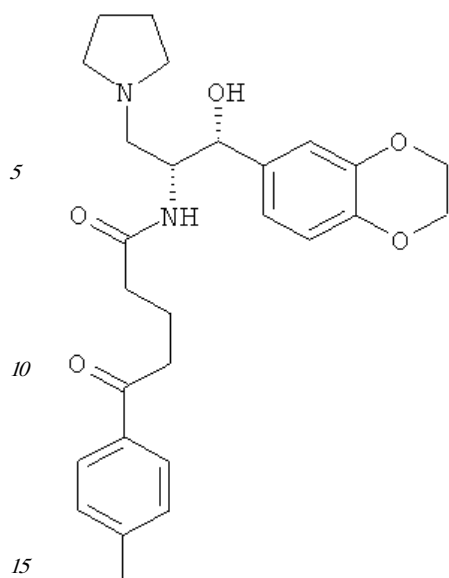
15 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,74 (br, 4H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 5H), 2,88 (m 1H), 4,20 (s, 4H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,12 (br, 1H), 6,74-6,79 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,41 (d, 1H); MS для $C_{23}H_{30}N_4O_5S$: $[M-H]^-$ 475.

20 Пример 2E54. Получение соединения 282: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)-5-оксопентанамид



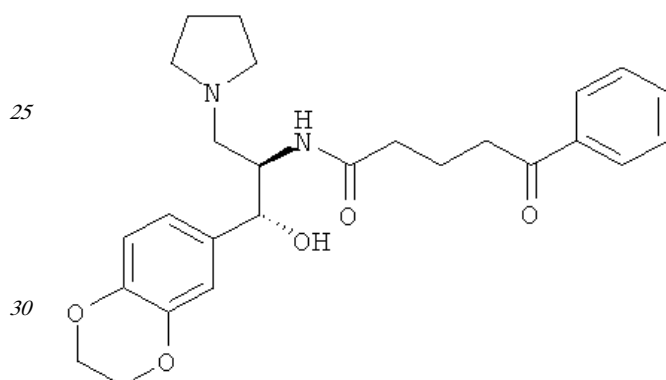
40 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,76 (br, 4H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 4H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,93 (d, 6H), 4,17-4,23 (m, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,96 (br, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, 1H); MS для $C_{28}H_{36}N_2O_7$: $[M-H]^-$ 513.

45 Пример 2E55. Получение соединения 283: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-оксо-5-р-толилпентанамид



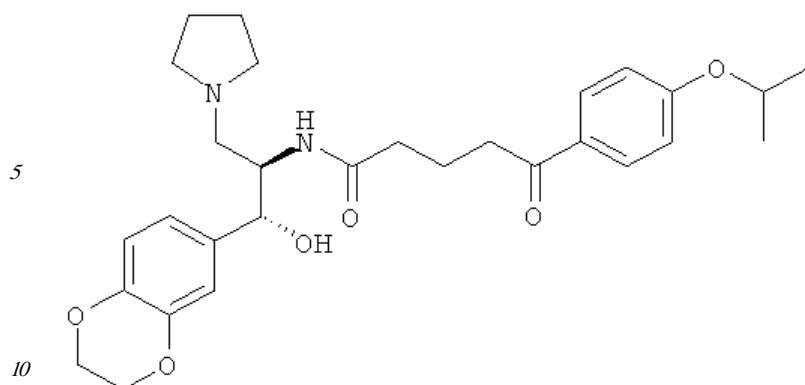
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,77 (br, 4H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,63-2,80 (m, 4H), 2,82-2,95 (m, 4H), 4,18-4,23 (m, 5H), 4,91 (d, 1H), 5,94 (br, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,81 (d, 2H); MS для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.

Пример 2E56. Получение соединения 113: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-оксо-5-фенилпентанамид



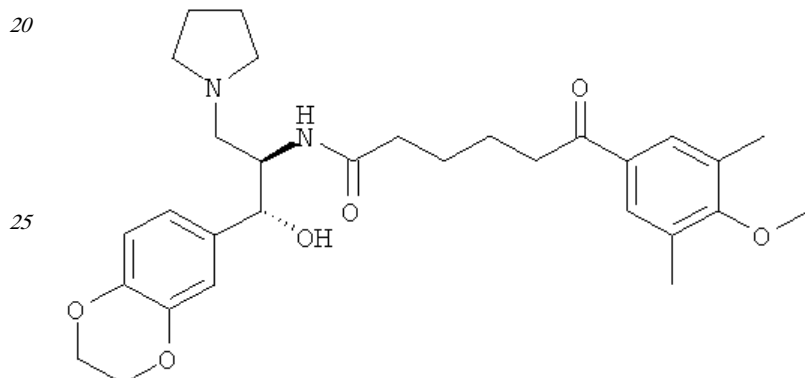
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,76 (br, 4H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 2,62-2,63 (m, 4H), 2,78-2,95 (m, 4H), 4,17-4,22 (m, 5H), 4,91 (sd, 1H), 5,99 (br, 1H), 6,77 (st, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,44-7,58 (m, 3H), 7,92 (d, 2H); MS для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 453.

Пример 2E57. Получение соединения 284: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-5-оксопентанамид



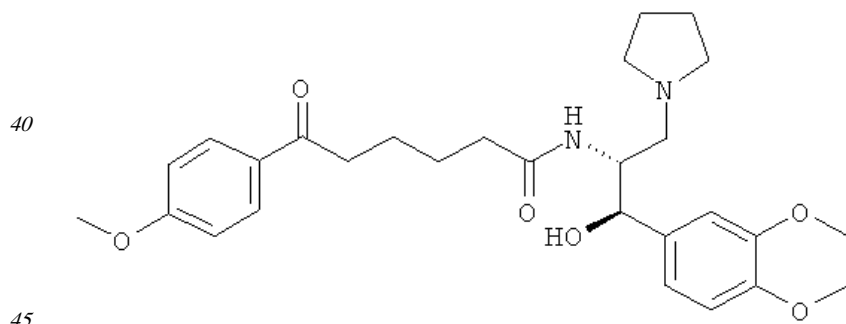
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (d, 6H), 1,75 (br, 4H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 4H), 2,70-2,86 (m, 4H), 4,17 (s, 4H), 4,22 (br, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,89 (sd, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); MS для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$: [M-H]⁻ 511.

Пример 2Е58. Получение соединения 140: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-6-оксогексанами́д



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,61-1,63 (m, 4H), 1,77 (br, 4H), 2,16 (t, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,61-2,67 (m, 4H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,21 (br, 5H), 4,90 (sd, 1H), 5,93 (br, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,85 (sd, 1H), 7,61 (s, 2H); MS для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: [N-H]⁻ 525.

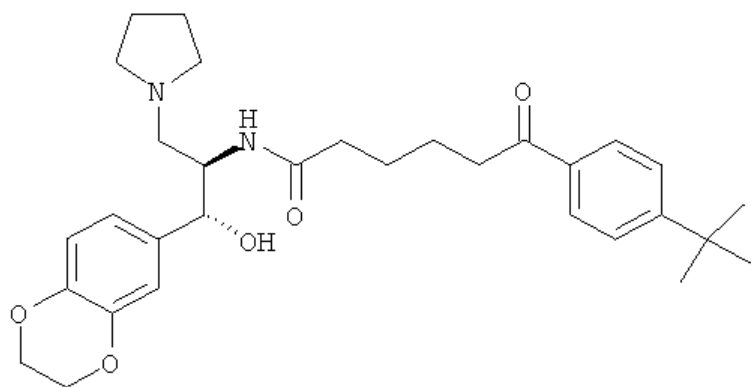
Пример 2Е59. Получение соединения 141: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанами́д



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62-1,64 (m, 4H), 1,76 (br, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,61-2,65 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (br, 5H), 4,89 (d, 1H), 6,01 (br, 1H), 6,77

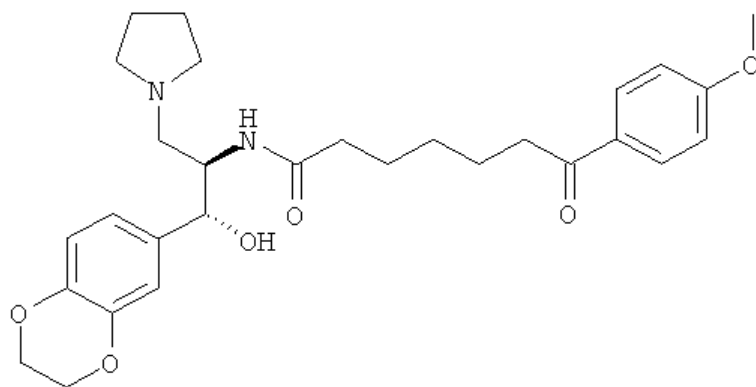
(q, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); MS для $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 497.

Пример 2Е60. Получение соединения 155: 6-(4-трет-бутилфенил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-оксогексанамида



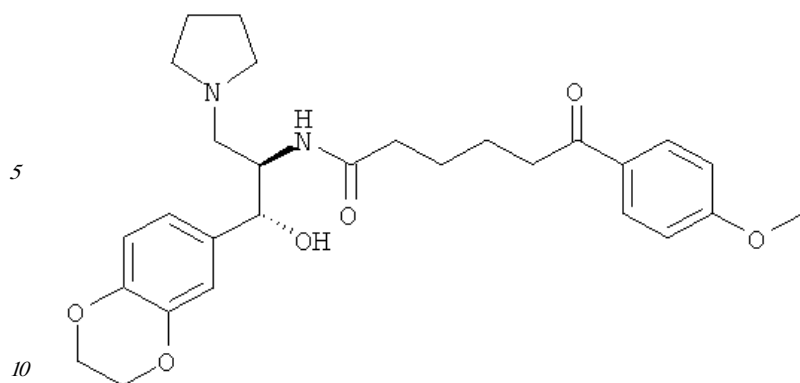
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 9H), 1,63-1,65 (m, 4H), 1,77 (br, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,64-2,66 (br, 4H), 2,75 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 4,20 (br, 5H), 4,90 (d, 1H), 6,02 (br, 1H), 6,77-6,82 (q, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); MS для $C_{31}H_{42}N_2O_5$: $[M-H]^-$ 523.

Пример 2Е61. Получение соединения 156: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-(4-метоксифенил)-7-оксогептанамида



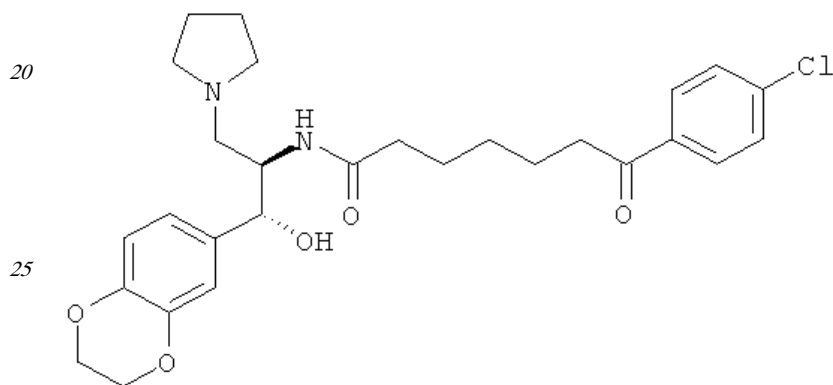
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,25-1,30 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,77 (br, 4H), 2,13 (t, 2H), 2,61-2,66 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (br, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,93 (br, 1H), 6,78 (q, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS для $C_{29}H_{38}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 511.

Пример 2Е62. Получение соединения 144: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-8-(4-метоксифенил)-8-оксооктанамида



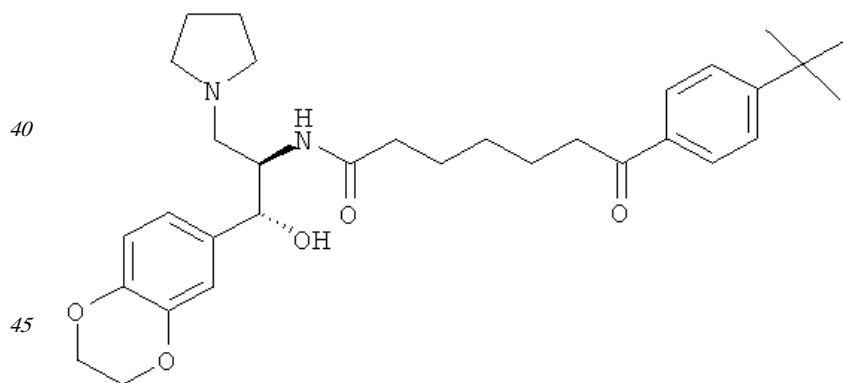
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,25-1,33 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,68 (t, 2H), 1,78 (br, 4H), 2,11 (br, 2H), 2,65 (br, 4H), 2,76-2,11 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,21 (br, 5H), 4,90 (br, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 525.

15 Пример 2Е63. Получение соединения 159: 7-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-оксогептанамид



30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26-1,37 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,77 (br, 4H), 2,13 (t, 2H), 2,62-2,65 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,20 (br, 5H), 4,90 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,78 (q, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,87 (d, 2H); MS для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 515.

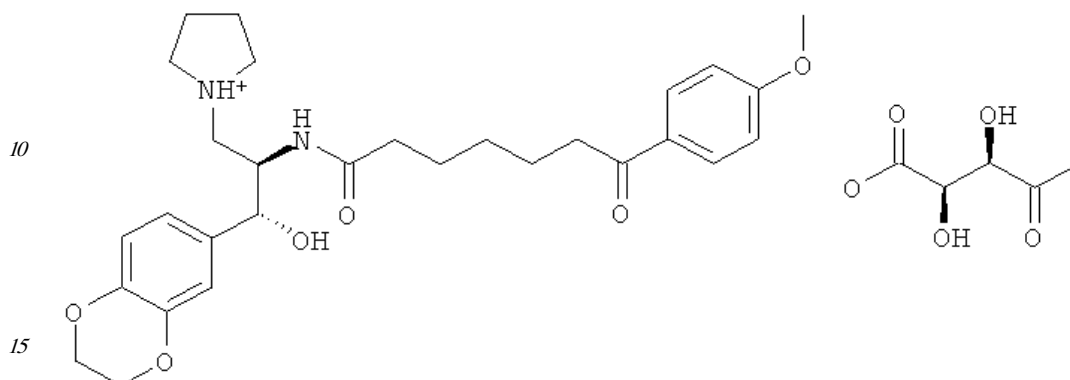
35 Пример 2Е64. Получение соединения 160: 7-(4-трет-бутилфенил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-оксогептанамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27-1,34 (m, 11H), 1,56-1,71 (m, 4H), 1,77 (br, 4H), 2,13 (t,

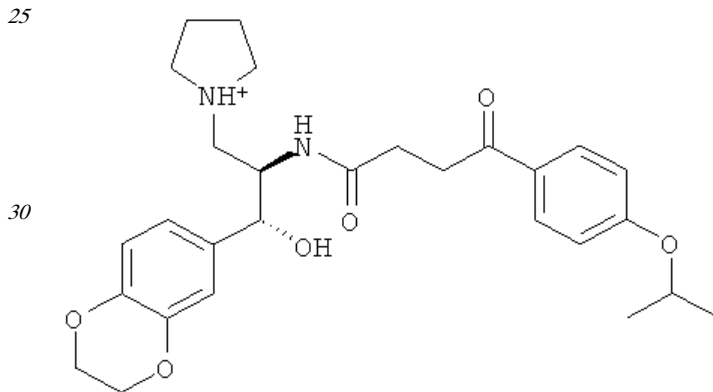
2H), 2,63-2,66 (m, 4H), 2,76-2,819 (m, 2H). 2,91 (t, 2H), 4,20 (br, 5H), 4,90 (sd, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,81 (q, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,88 (d, 2H); MS для $C_{32}H_{44}H_2O_5$: $[M-H]^-$ 537.

Пример 2E65. Получение соединения 168: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4] диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-(4-метоксифенил)-7-оксогептанамид (2S,3S)-2,3- дигидроксисукцинат



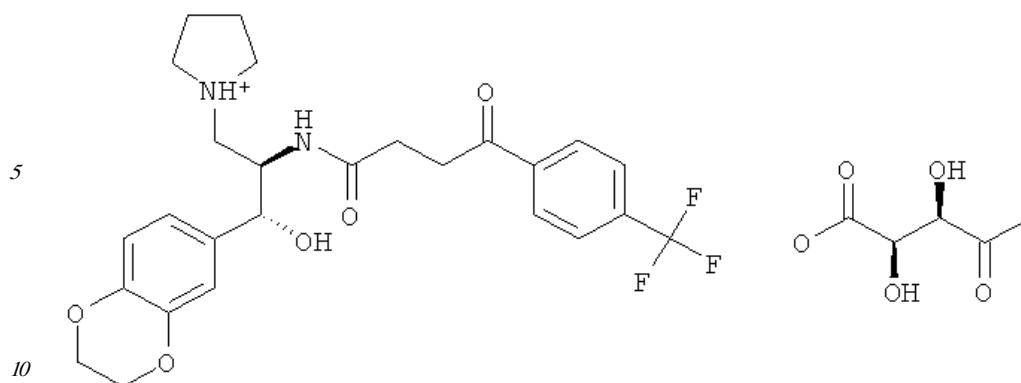
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,02 (br, 4H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,35-3,49 (т, 5H), 3,83 (s, 3H), 4,12 (br, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,43 (т, 1H), 4,74 (sd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (dq, 1H), 6,86 (sd, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); MS для $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 661.

Пример 2E66. Получение соединения 162: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4] диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(4-изопропоксифенил)-4-оксобутанамид



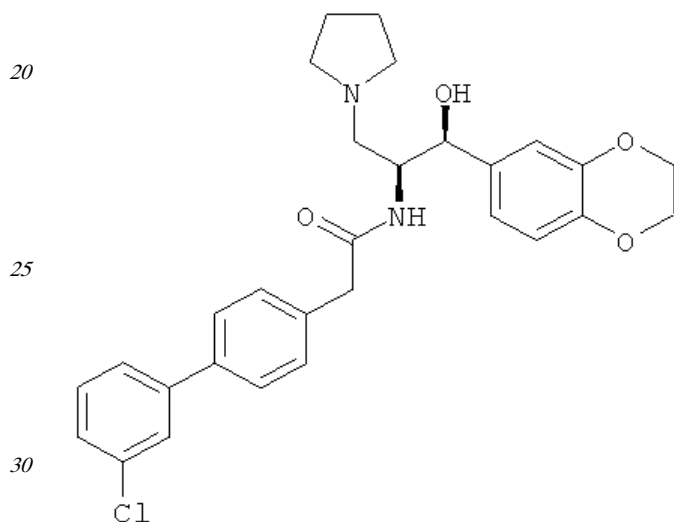
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,35 (d, 6H), 1,77 (br, 4H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,64-2,83 (m, 6H), 3,09-3,36 (m, 2H), 4,22(br, 5H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,89 (sd, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,88 (t, 3H), 7,90 (d, 2H); MS для $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 497.

Пример 2E67. Получение соединения 176: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4] диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-оксо-4-(4-(трифторметил) фенил)бутанамид (2S,2S)-2,3-дигидроксисукцинат



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,08 (br, 4H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,24-3,48 (m, 6H), 4,19 (s, 4H), 4,29 (m, 4H), 4,74 (sd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,13 (d, 2H); MS для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 657.

15 Пример 2Е68. Получение соединения 65 (Genz-528152-1): 2-(3'-хлорбисфенил-4-ил)-N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

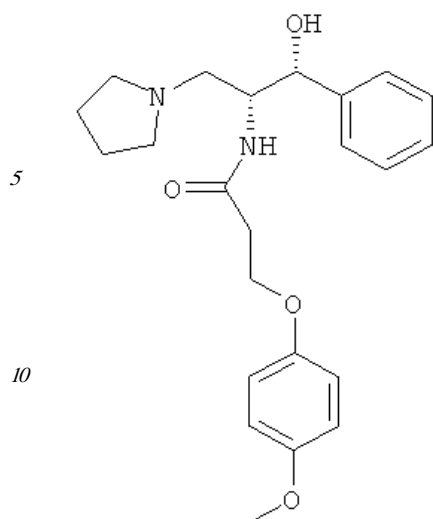


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,70 (br, 4H), 2,54 (br, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,12-4,23 (m, 5H), 4,85 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,70 (sd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (d, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 507.

35 Пример 2Е69. Получение соединения 262: N-[2-гидрокси-2-(4-метокси-фенил)-1-пирролидин-1-илметил-этил]-3-(4-метокси-фенокси)-пропионамид

40

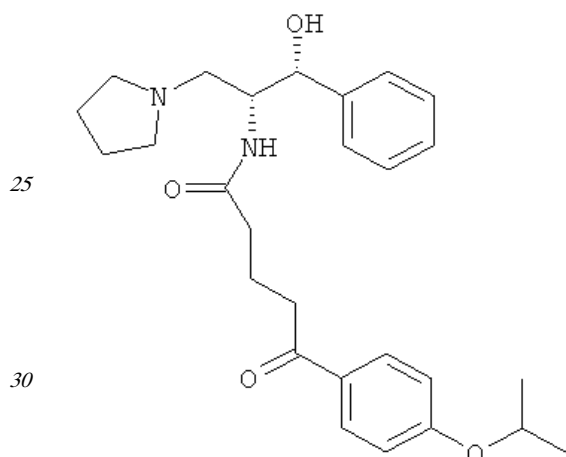
45



15 ^1H ЯМР (CDCl_3 400 мГц, ppm); 1,75 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,8 (s, 6H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 6,5 (br, d, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,25 (m, 4H).

Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 429.

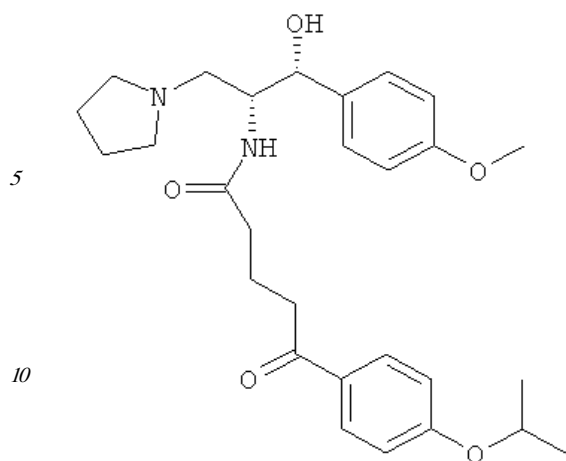
Пример 2Е70. Получение соединения 270: 5-(4-изопропокси-фенил)-5-оксо-пентановой
20 кислоты [2-гидрокси-2-(4-метокси-фенил)-1-пирролидин-1-илметил-этил]-амид



35 ^1H ЯМР (CDCl_3 400 мГц, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,95 (br, d, 1H), 6,85 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,9 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483,3.

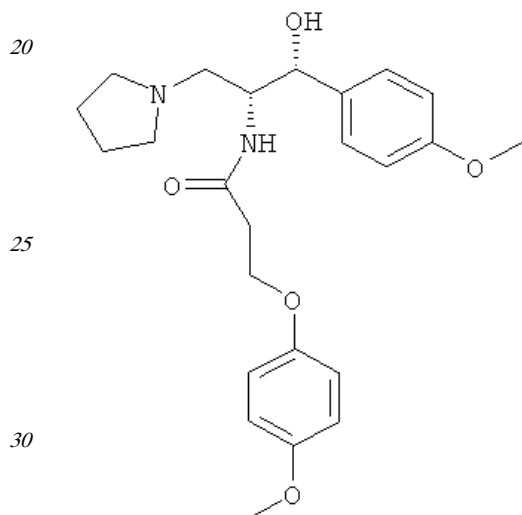
Пример 2Е71. Получение соединения 285: 7-(4-метокси-фенил)-7-оксо-гептановой
40 кислоты [2-гидрокси-2-(4-метокси-фенил)-1-пирролидин-1-илметил-этил]-амид

45



^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц, ppm); 1,25 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,9 (br, d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483,3.

Пример 2Е72. Получение соединения 262: N-[2-гидрокси-2-(4-метокси-фенил)-пирролидин-1-илметил-этил]-3-(4-метокси-фенокси)-пропионамид

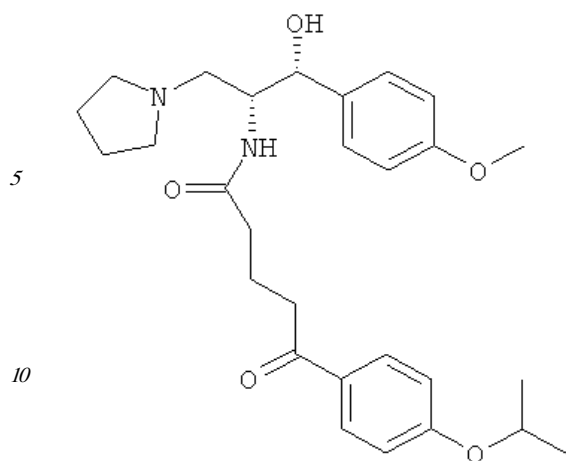


^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц, ppm); 1,75 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,8 (s, 6H), 4,1 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 6,5 (br, d, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,25 (m, 4H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 429.

Пример 2Е73. Получение соединения 270: 5-(4-изопропокси-фенил)-5-оксо-пентановой кислоты [2-гидрокси-2-(4-метокси-фенил)-1-пирролидин-1-илметил-этил]-амид

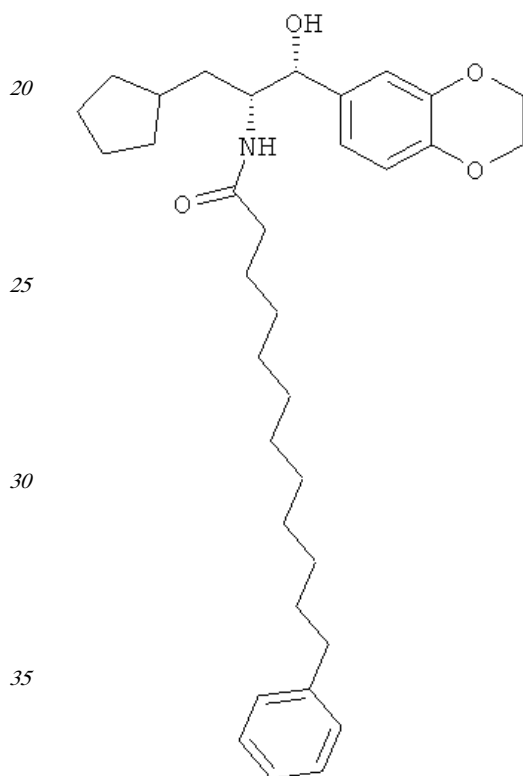
40

45



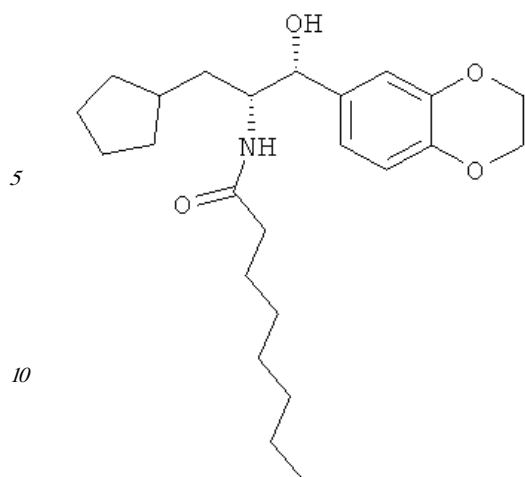
^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц, ppm); 1,4 (d, 6H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,95 (br d, 1H), 6,85 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,9 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483,3.

Пример 2Е74. Получение соединения 305



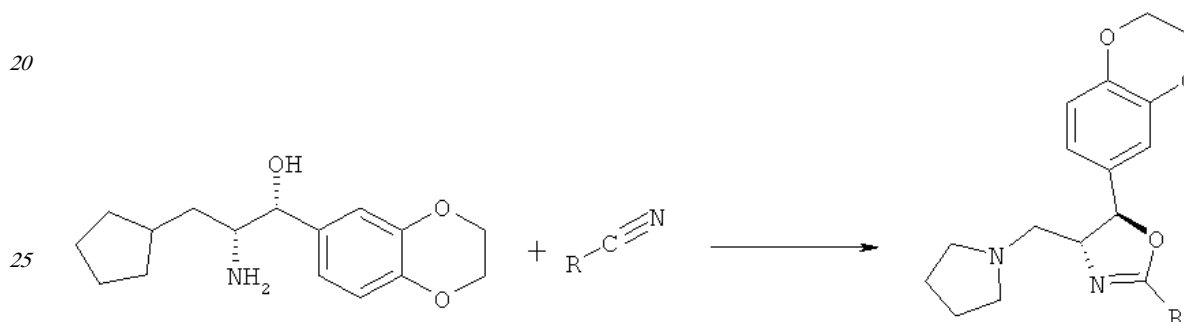
^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц, ppm); 1,25 (m, 14H), 1,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,1 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,8 (m, 6H), 4,2 (m, 5H), 4,9 (d, 1H), 6,0 (br d, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,4 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 538.

Пример 2Е75. Получение соединения 320: октановой кислоты[2-гидрокси-2(4-метокси-фенил)-1-пирролидин 1-илметил-этил]-амид

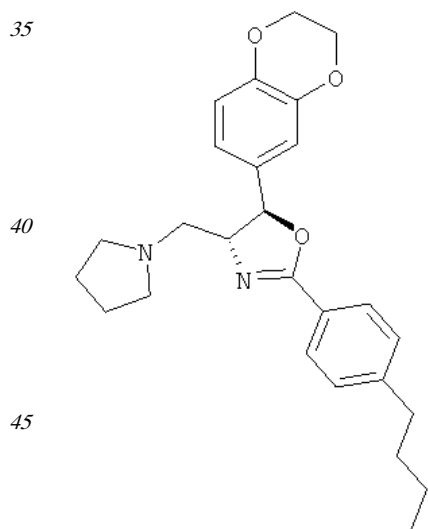


^1H ЯМР (CDCl_3 400 мГц, ppm); 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 8H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,1 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,8 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,9 (br d, 1H), 6,9 (2s, 2H), 7,25 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 377,4.

Пример 2Е76. Получение циклических амидных аналогов

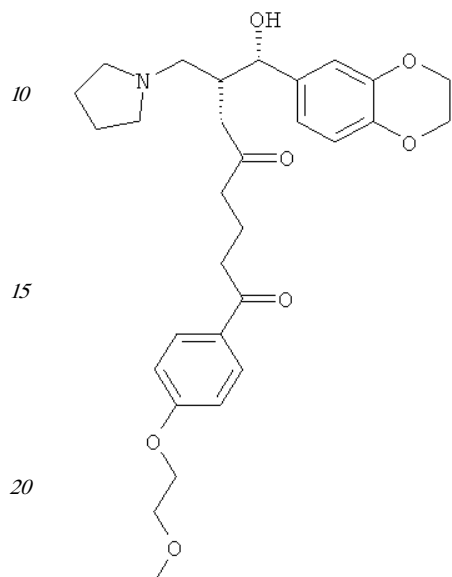


Циклические амидные аналоги получили по схеме 6. 2-Амино-1-(2,3-дигидро-бензо [1,4] диоксин-6-ил)-3-пирролидин-1-ил-пропан- 1-ол получили согласно получению промежуточного вещества 4 патента США №6855830 В2. Этот амин объединили с различными нитрилами в карбонате калия и глицерине в атмосфере азота, например, при 115°C в течение 18 часов. Соединение 323, характеризующееся следующей структурной формулой, получили по следующей схеме 6. Соединение 323 очистили колоночной хроматографией, применяя смесь метанола и метиленхлорида.



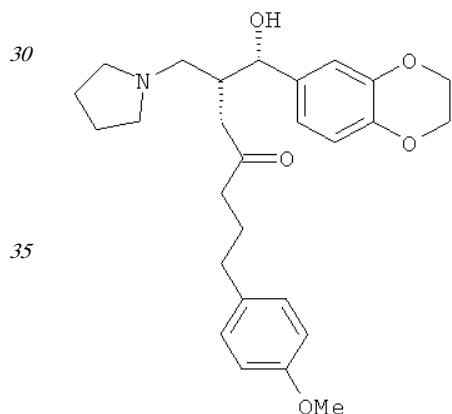
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, ppm): 0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 2,8 (m, 2H), 4,2 (m, 5H), 5,4 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,9 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 421,54.

5 Пример 2Е77. Получение N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-оксопентанамида



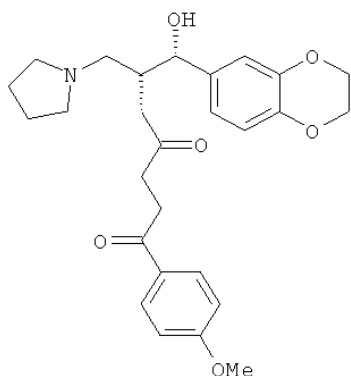
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, ppm): 1,25 (t, 3H), 1,8 (br, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,05 (t, 3H), 2,25 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,4 (s, 4H), 3,8 (m, 2H), 4,15 (m, 9H), 4,95 (br, 1H), 5,95 (br, 1H), 6,88-6,95 (m, 5H), 7,9 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]$ 527.

Пример 2Е78. Получение N-((1R,2R)-1-(4-хлорфенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифеноксипропанамида



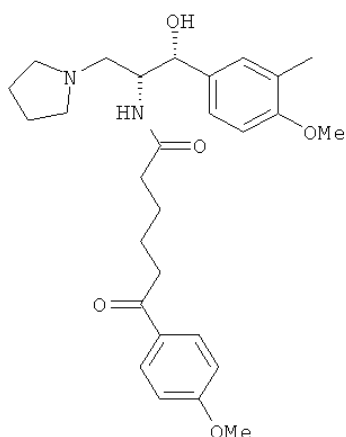
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, ppm): 1,76 (br, 4H), 2,52-2,57 (sq, 2H), 2,60-2,73 (br, 4H), 2,88-2,96 (st, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,96-4,0 (m, 1H), 4,06-4,11 (1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,57 (bd, 1H), 6,77-6,87 (sq, 4H), 7,20-7,27 (sd, 6H). Масса/заряд для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]$ 433.

Пример 2Е79. Получение N-((1R,2R)-1-(4-хлорфенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



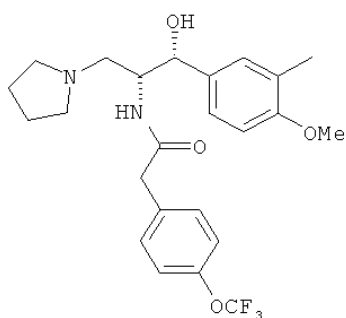
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,54-1,62 (br, 4H), 1,79 (br, 4H), 2,14 (t, 2H), 2,63-2,69 (br, 4H), 2,83-2,89 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,24 (br, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,26-7,32 (m, 4H), 7,93 (d, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]=473$.

Пример 2Е80. Получение N-((1R,2R)-1-(4-метокси-3-метилфенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



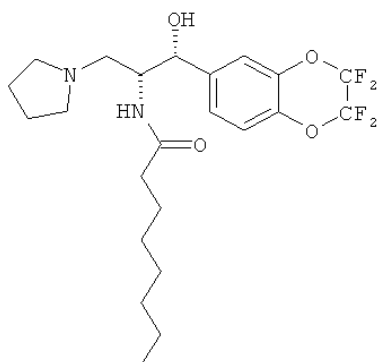
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,77 (br, 4H), 1,91-2,0 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,2-2,25 (m, 2H), 2,62-2,69 (m, 4H), 2,77-2,89 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,23 (m, 1H), 4,96 (sd, 1H), 5,93 (br, 1H), 6,75 (br, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,1 (br, 2H), 7,88 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]=483$.

Пример 2Е81. Получение N-((1R,2R)-1-(4-метокси-3-метилфенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетамида



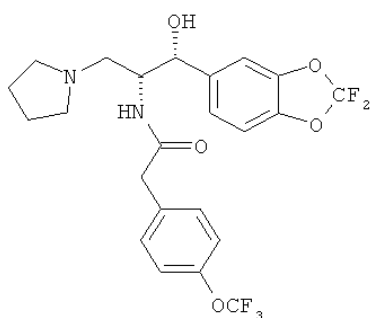
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,73 (br, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,55 (br, 4H), 2,81 (st, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,92 (sd, 1H), 5,85 (br, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,95 (sd, 1H), 7,00 (br, 1H), 7,2 (m, 4H). Масса/заряд для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]=467$.

Пример 2Е82. Получение N((1R,2R)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)-1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пропан-2-ил)октанамида



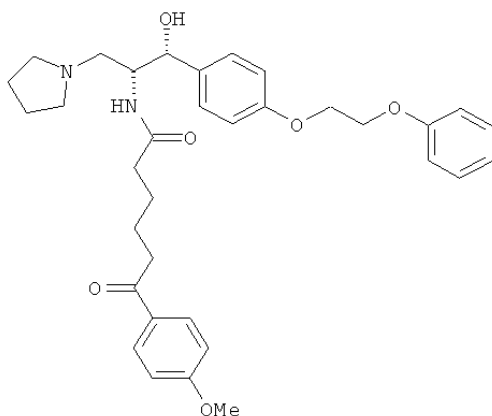
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 0,9 (t, 3H), 1,2 (rm, 11H), 1,5 (bm, 8H), 1,8 (br, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,65 (m, 4 H), 2,90 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,85 (br, 1H), 7,2 (m, 3H). Масса/заряд для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]=477$.

Пример 2Е83. Получение N-((1R,2R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетамида



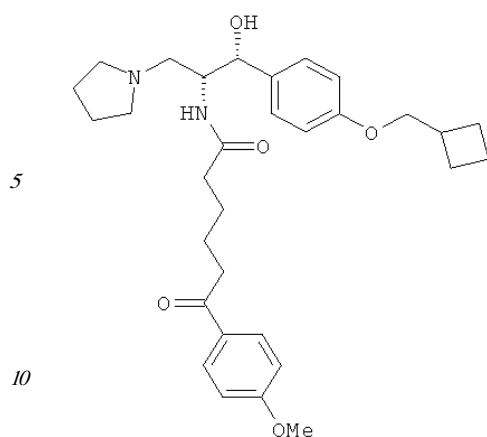
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,75 (br, 4H), 2,55 (br, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,85 (br, 1H), 6,8-6,95 (3H), 7,1-7,20 (4H). Масса/заряд для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]=503$.

Пример 2Е84. Получение N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-(4-(2-феноксиэтокси)фенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



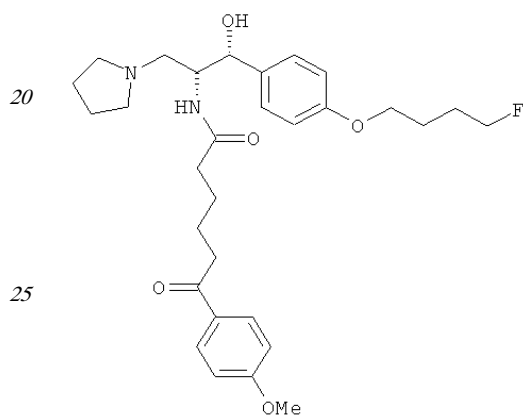
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,3 (s, 3H), 5,0 (d, 1H), 5,95 (br, 1H), 6,9 (m, 7H), 7,2 (m, 4H), 7,95 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]=575$.

Пример 2Е85. Получение N-((1R,2R)-1-(4-(циклобутилметокси)фенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



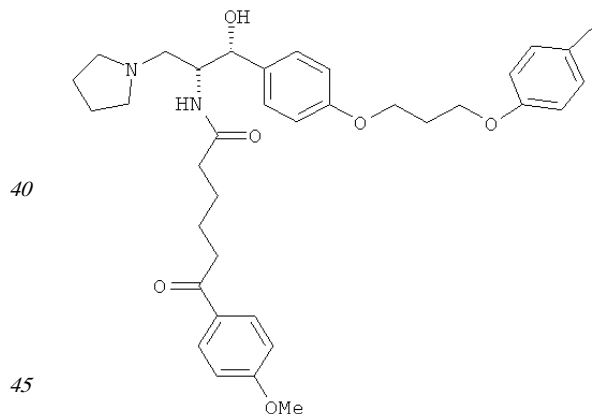
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,6 (br, 4H), 1,9 (m, 9H), 2,05 (m, 5H), 2,75-3,0 (m, 9H), 3,8 (m, 5H), 4,3 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,2 (br, 1H), 6,9 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,9 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]=523$.

Пример 2Е86. Получение N-((1R,2R)-1-(4-(4-фторбутоксифенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,6 (m, 8H), 1,8 (m, 10H), 2,15 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,8 (d, 2H), 2,9 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 4,0 (t, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,95 (br, 2H), 5,9 (br, 1H), 6,90 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,05 (br, 1H). Масса/заряд для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]=529$.

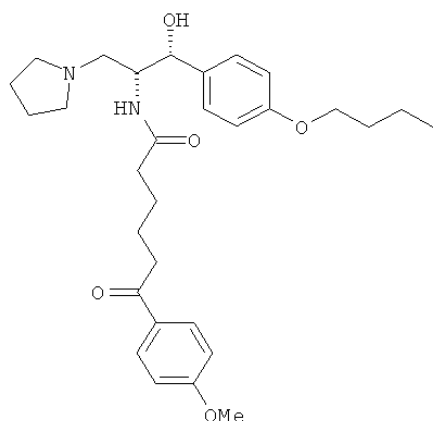
Пример 2Е87. Получение N-((1R,2R)-1-(4-(3-(p-толилокси)пропокси)фенил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,65 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,95

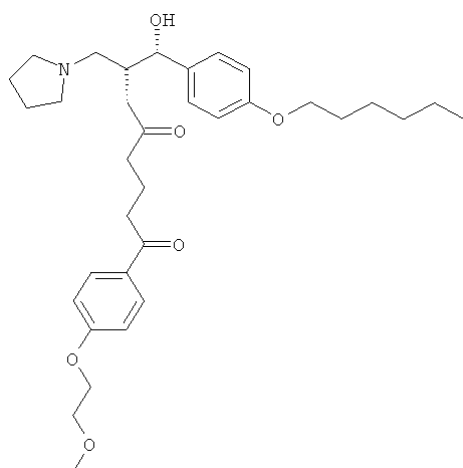
(br, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,8-6,95 (m, 6H), 7,05 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,95 (2H). Масса/заряд для $C_{36}H_{46}N_2O_6$ [M+H]=603.

Пример 2E88. Получение N-((1R,2R-1-(4-бутоксифенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



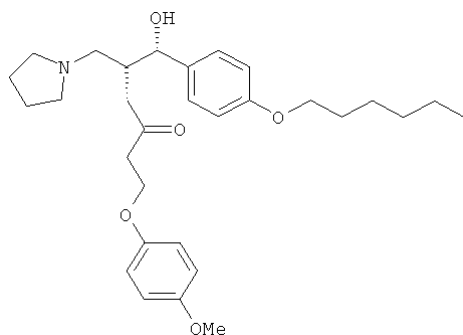
1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мГц, ppm): 1,0 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,8 (m, 6H), 2,15 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (t, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,95 (br, 1H), 5,90 (br, 1H), 6,8-6,95 (m, 4H), 7,2 (br, 2H), 7,90 (br, 2H). Масса/заряд для $C_{30}H_{42}N_2O_5$ [M+H]=511.

Пример 2E89. Получение N-((1R,2R-1-(4-(гексилокси)фенил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-оксопентанамида



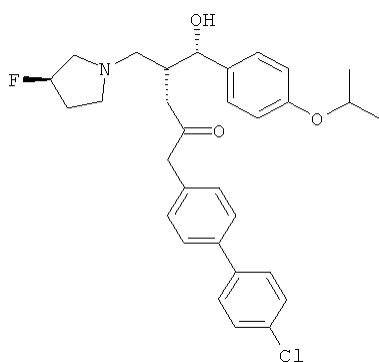
1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мГц, ppm): 0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,0 (br, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,90 (m, 2H). Масса/заряд для $C_{33}H_{48}N_2O_6$ [M+H]=569.

Пример 2E90. Получение N-((1R,2R-1-(4-(гексилокси)фенил)-1-гидрокси-3-((S)-3-гидрокси-3-пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида



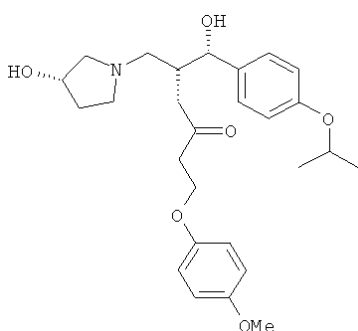
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,0 (br, 1H), 6,6 (br, 1H), 6,8 (m, 6H), 7,2 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H]=515.

Пример 2Е91. Получение 2-(4'-хлорбифенил-4-ил)-N-((1R,2R-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-1-гидрокси-1-(4-изопропоксифенил)пропан-2-ил)ацетамида



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,15 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,4 (q, 1H), 2,5-2,75 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,85 (br, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,05 (br, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 4H). Масса/заряд для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ [M+H]=528.

Пример 2Е92. Получение N-((1R,2R)-1-гидрокси-3-((S)-3-гидрокси-1-фторпирролидин-1-ил)-1-(4-изопропоксифенил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц, ppm): 1,35 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,55 (br, 1H), 6,75-6,85 (m, 6H), 7,2 (m, 2H). Масса/заряд для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H]=473.

Пример 2Е93. Получение N-((1R,2R-1-(4-(4-фторбутоксифенил)-1-гидрокси-3-((R)-3-гидрокси-1-фторпирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метоксифенил)-5-оксопентанамида



14

1.



2

3



4.

4.



14

Пример 2Е97. Получение N-((1R,2R-1-(4-(4-фторбутоксифенил)-1-гидрокси-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-7-(4-метоксифенил)-7-оксогептанамида



34

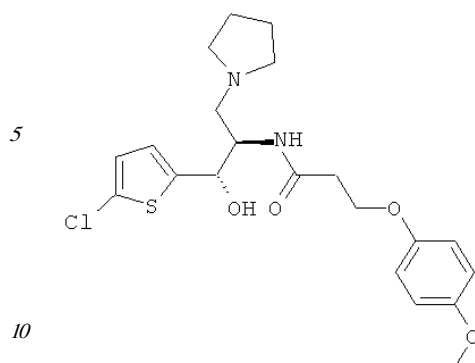
Пример 2Е98. Получение N-((1R,2R-1-(4-(4-фторбутоксид)фенил)-1-гидрокси-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-6-оксогексанамида



4

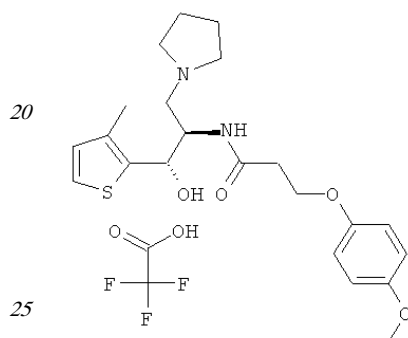
Пример 2E99. Получение N-((1S,2R-1-(5-хлортиофен-2-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-

1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида



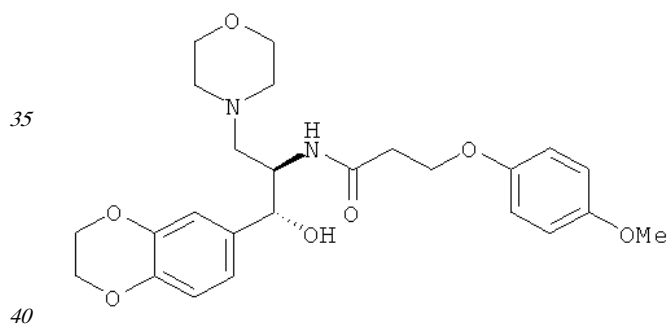
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =1,7 (широкий s, 4H), 2,5-2,7 (m, 7H), 2,8 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H) 4,1-4,2 (m, 2H), 4,3-4,35 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,7-6,9 (m, 4H); MS для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ масса/заряд 439[M+H].

15 Пример 2E100. Получение N-((1S,2R)-1-гидрокси-1-(3-метилтиофен-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида 2,2,2-трифторацетата



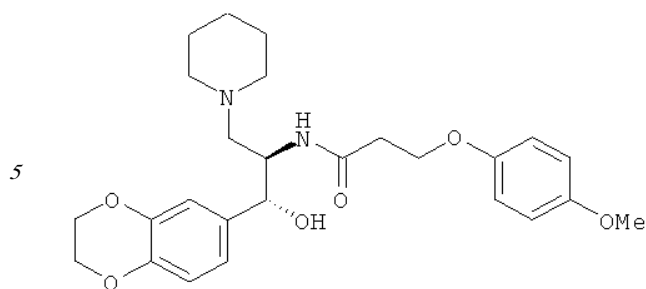
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =1,8-2,2 (m, 4H), 2,24 (s, 3H) 2,5-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,5 (dd, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,5 (dd, 1H), 5,2 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,84 (широкий s, 4H), 7,2 (d, 1H); MS для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ масса/заряд 419[M+H].

30 Пример 2E101. Получение соединения 257: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-морфолинопропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида



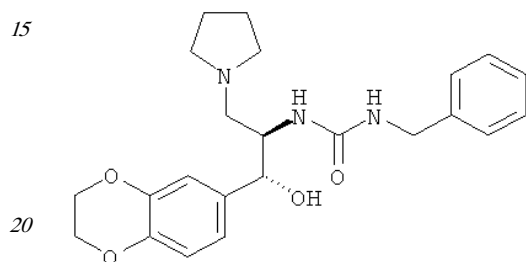
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =2,4-2,6 (m, 7H), 2,7 (dd, 1H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4-4,2 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,9 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7-6,9 (m, 7H); MS для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_7$ масса/заряд 473,1[M+H].

45 Пример 2E102. Получение соединения 261: N-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксифенокси)пропанамида



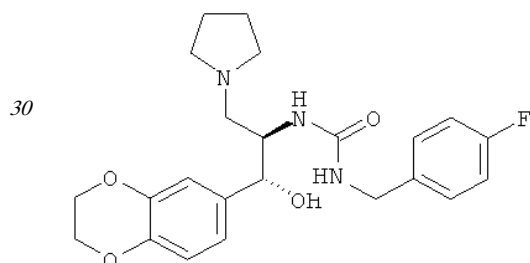
10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,4$ (br, 2H), 1,6 (br, 4H), 2,2-2,8 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,9 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,7-6,9 (m, 7H); MS для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ масса/заряд 471,1[M+H].

Пример 2В1. Получение соединения 6; 1-бензил-3-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)мочевина



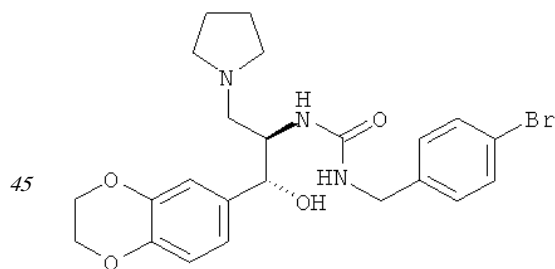
25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 5H), 2,6-2,7 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,3 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,0 (br, 1H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ масса/заряд 412,2 [M+H].

Пример 2В2. Получение соединения 17: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-фторбензил)мочевина



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,6$ (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,13 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,6-7,1 (m, 7H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ масса/заряд 430,2 [M+H].

40 Пример 2В3. Получение соединения 40: 1-(4-бромбензил)-3-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)мочевина

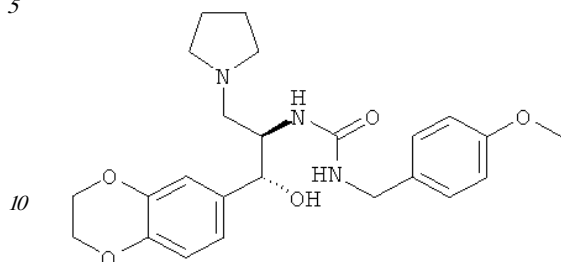


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,4-2,8 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,2

(s, 4H), 4,8 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,6-5,8 (br, 1H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); MS для $C_{23}H_{28}BrN_3O_4$ масса/заряд 490[M], 491[M+H], 492[M+2],

Пример 2B4. Получение соединения 41: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксибензил)мочевина

5



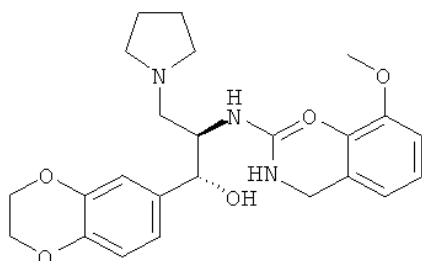
10

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =1,6 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 4,2 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,5-5,7 (br, 1H), 6,6-6,8 (m, 5H), 7,1 (d, 2H); MS для $C_{24}H_{31}N_3O_5$ масса/заряд 442,2[M+H].

15

Пример 2B5. Получение соединения 80: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(3-метоксибензил)мочевина

20



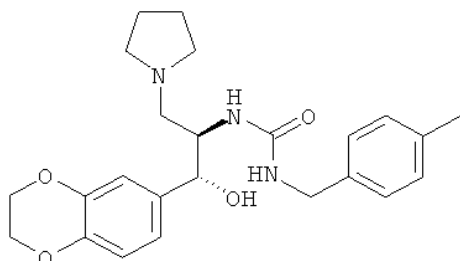
25

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =1,7 (s, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (s, 6H), 4,8 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2-5,4 (br, 1H), 6,6-6,8 (m, 6H), 7,2 (dd, 1H); MS для $C_{24}H_{31}N_3O_5$ масса/заряд 442,2[M+H].

30

Пример 2B6. Получение соединения 42: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метилбензил)мочевина

35



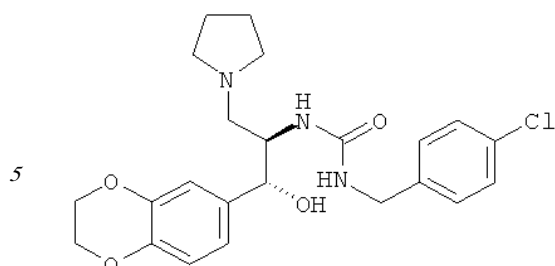
40

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =1,6 (s, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (d, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,4-5,6 (br, 1H), 6,7-7,1 (m, 7H); MS для $C_{24}H_{31}N_3O_4$ масса/заряд 426,2[M+H].

45

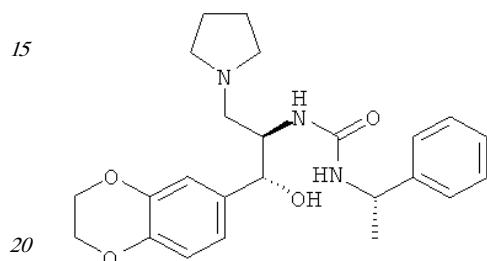
Пример 2B7. Получение соединения 43: 1-(4-хлорбензил)-3-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)мочевина

45



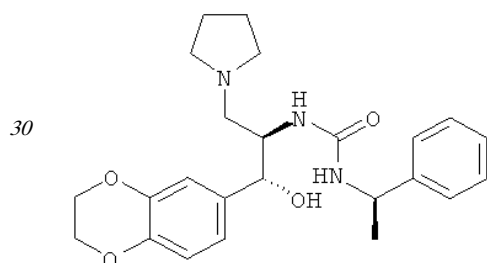
1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) β=1,7 (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 6H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,4-5,5 (br, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H); MS для C₂₃H₂₈N₃ClO₄ масса/заряд 446[M+H], 447,5[M+2].

Пример 2В8. Получение соединения 10: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина



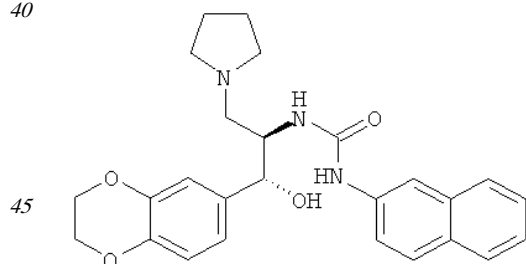
1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,4 (d, 3H), 1,6 (s, 4H), 2,2-2,5 (m, 4H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,5 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1-5,3 (br, 1H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS для C₂₄H₃₁N₃O₄ масса/заряд 426,2[M+H].

Пример 2В9. Получение соединения 286: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина



1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,3 (d, 3H), 1,7 (s, 4H), 2,2-2,6 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,6-5,7 (br, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS для C₂₄H₃₁N₃O₄ масса/заряд 426,0[M+H].

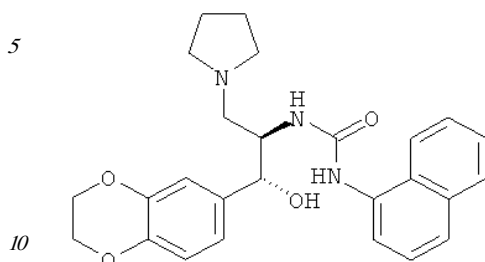
Пример 2В10. Получение соединения 69: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(нафтаген-2-ил)мочевина



1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,6 (s, 4H), 2,4-2,8 (m, 6H), 4,1 (s, 5H), 4,8 (s, 1H), 6,0 (d,

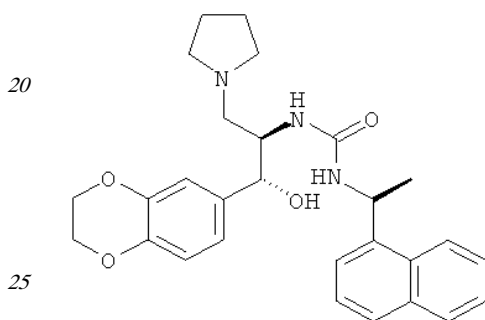
1H), 6,7 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1-7,8 (m, 7H); MS для C₂₆H₂₉N₃O₄ масса/заряд 448,1 [M+H].

Пример 2В11. Получение соединения 288: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(нафтаден-1-ил)мочевина



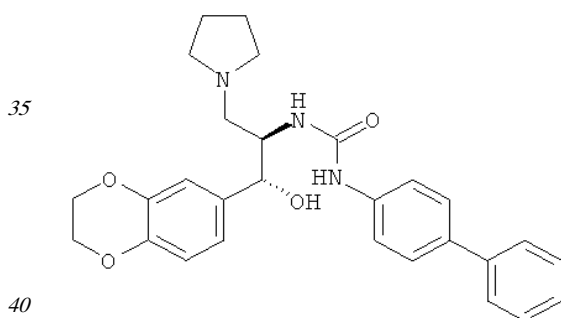
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,6 (s, 4H), 2,4 (s, 4H), 2,6 (d, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H); MS для C₂₆H₂₉N₃O₄ масса/заряд 448,1[M+H].

15 Пример 2В12. Получение соединения 71: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-((S)-1-(нафтаден-1-ил)этил)мочевина



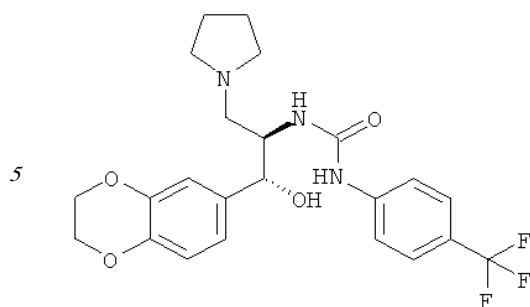
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,4 (s, 4H), 1,5 (d, 3H), 2,3 (s, 4H), 2,4 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,9 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,7 (s, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,3 (br, 1H), 5,5 (br, 1H), 6,6 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (d, 1H); MS для C₂₈H₃₃N₃O₄ масса/заряд 476,2[M+H].

30 Пример 2В13. Получение соединения 70: 1-(бифенил-4-ил)-3-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)мочевина



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,7 (s, 4H), 2,6-2,8 (m, 6H), 4,1 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,9 (br, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 9H); для C₂₈H₃₁N₃O₄ масса/заряд 474,1 [M+H].

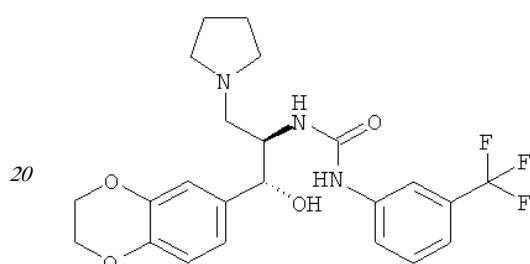
45 Пример 2В14. Получение соединения 81: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 4,0 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (br, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ масса/заряд 465,97 [M+H].

Пример 2В15. Получение соединения 68: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил) мочевины

15

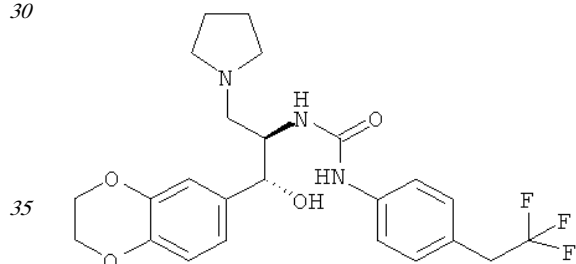


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,5-2,9 (m, 6H), 4,0 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (br, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 4H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ масса/заряд 466,0 [M+H].

25

Пример 2В16. Получение соединения 82: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил) мочевины

30

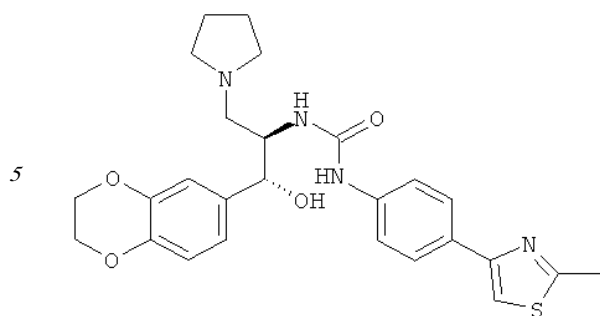


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 4,0 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (br, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H); MS для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ масса/заряд 481,5[M], 482,5[M+H].

40

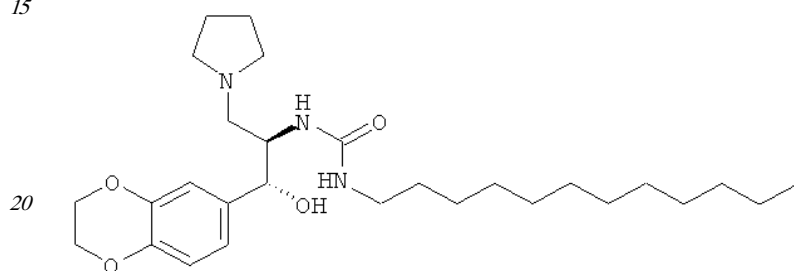
Пример 2В17. Получение соединения 133: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-(2-метилтиазол-4-ил)фенил) мочевины

45



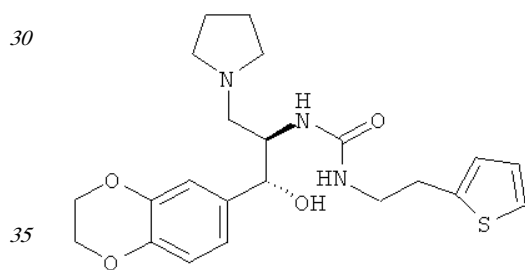
10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,4-2,7 (m, 6H), 2,7 (s, 3H), 4,1 (br, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (br, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,7 (d, 2H); MS для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ масса/заряд 494,9[M+H].

15 Пример 2B18. Получение соединения 7: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-додецилмочевина



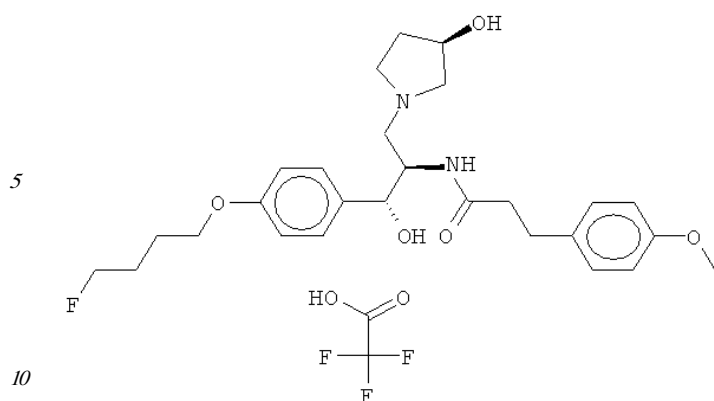
25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,3 (br, 18H), 1,4 (m, 2H), 1,8 (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 3,1 (q, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (s, 4H), 4,4 (br, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 6,7-6,8 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H); MS для $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$ масса/заряд 489,7[M+H], 490,9[M+2].

30 Пример 2B19. Получение соединения 287: 1-((1R,2R)-1-(2,3-дигидробензо[β][1,4]диоксин-6-ил)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(2-(тиофен-2-ил)этил)мочевина



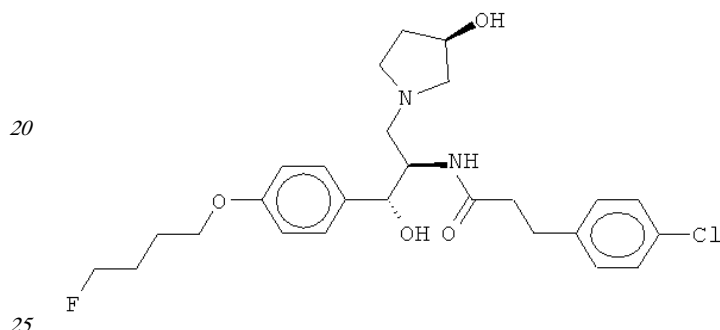
40 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=1,7$ (s, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 3,0 (t, 2H), 3,8 (q, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 4H), 4,8 (d, 2H), 4,9 (d, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 6,9 (d, 1H), 6,9 (dd-1H), 7,1 (d, 1H); MS для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ масса/заряд 432,1 [M+H].

45 Пример 2B20. Получение 1-((1R,2R)-1-(4-(4-фторбутоксифенил)-1-гидрокси-3-((R-3-гидрокси-3-пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-метоксибензил)мочевина 2,2,2-трифторацетат



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =1,8-2,2 (m, 6H), 3,2-3,3 (dd, 2H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,82-4,1 (m, 4H), 4,3 (dd, 2H), 4,4 (dd, 1H), 4,5 (dd, 2H), 4,8 (dd, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 7 (m, 2H), 7,3 (d, 2H); MS для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_5$ масса/заряд 491[M+H].

15 Пример 2B21. Получение 1-(4-хлорбензил)-3-((1R,2R)-1-(4-(4-фторбутоксифенил)-1-гидрокси-3-((R-3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-2-ил)мочевина



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =1,6-1,8 (m, 3H), 1,8-2 (m, 5H), 2,2,2 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,8-2,4 (m, 5H), 2,9 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 3), 4,1-4,4 (m, 3H), 4,5 (t, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7 J 5-7,3 (m, 4H); MS для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ масса/заряд 494 [M+H].

30 Пример 3: Анализ Elisa GM3

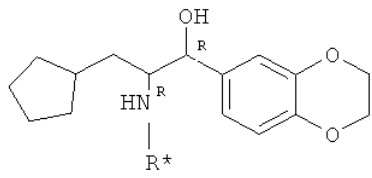
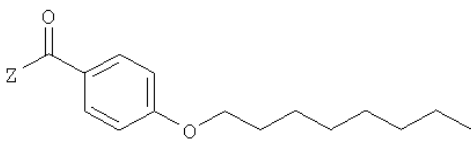
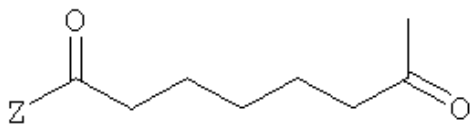
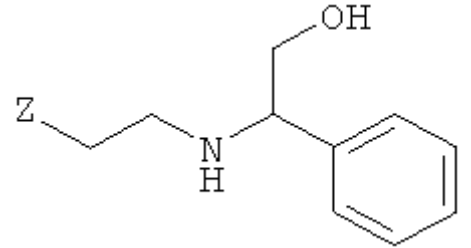
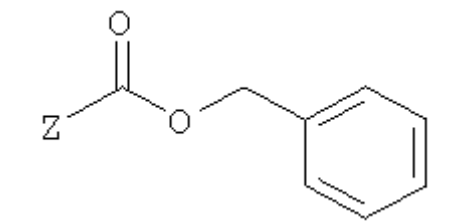
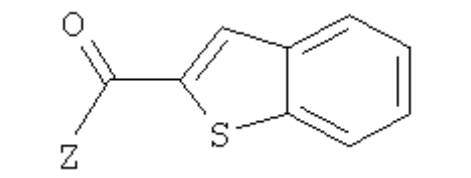
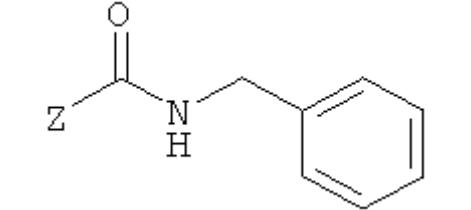
В 16-FO клетки из ATCC (Американская коллекция тканевых культур) вырастили на среде DMEM (ATCC) с 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Hyclone) и пенициллин/стрептомицин/глутамин (Biowhittaker), 4000 клеток на лунку поместили на планшеты (BD), покрытые коллагеном, и позволили присоединиться в течение 6 часов в инкубаторе (37 градусов, 5% CO_2). Через 6 часов соединения и контроли добавили в лунки, планшеты размешали и вернули в инкубатор на 2 дня. В день анализа клетки фиксировали в течение 20 минут с 1% формальдегидом, а затем промыли трис-буферным солевым раствором (TBS) 3 раза, 150 мкл TBS оставили в лунках и добавили 50 мкл козьей сыворотки (Invitrogen), планшеты размешали и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты встряхнули и клетки инкубировали с моноклональным антителом до GM3 (NeuAc) (Cosmo) в течение 45 минут при комнатной температуре. Затем планшеты промыли 3 раза TBS, оставляя 150 мкл TBS в лунках, и добавили Peroxidase AffinPure F (ab') 2 frag Gt Anti-mouse IgM, специфические по μ -цепи (Jackson Immno Research) в 50 мкл, планшеты размешали и инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре. Планшеты промыли 3 раза TBS, встряхнули, промокнули и добавили 100 мкл Quantablu (Pierce) в лунки, и инкубировали в течение 1 часа, затем считывали на флуорометре при Ex 325 и Em 420. Затем анализировали данные, применяя стандартные программы.

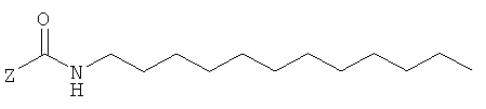
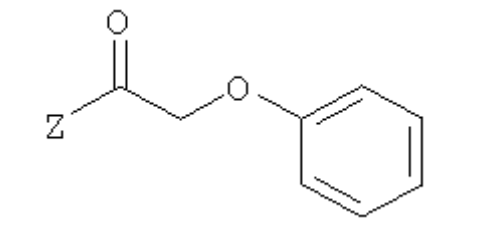
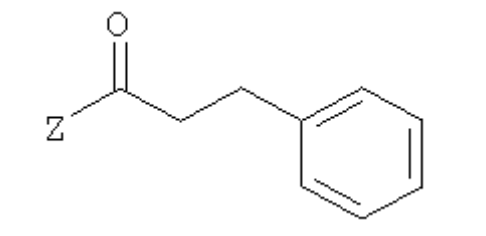
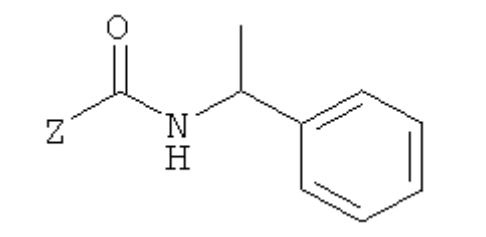
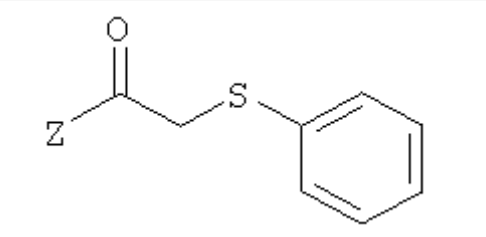
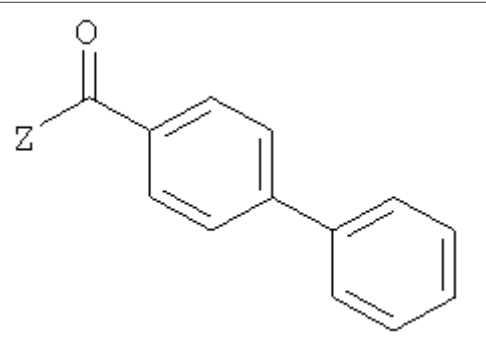
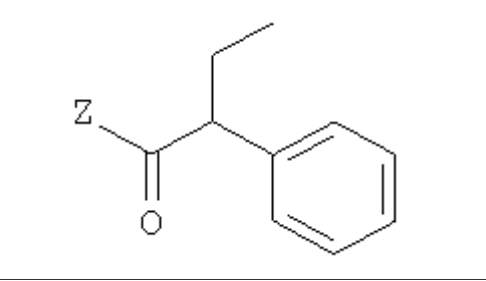
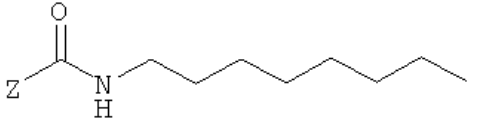
Результаты анализа Elisa GM3 приведены в таблицах 1 и 2. В таблицах 1 и 2 значения IC50 обозначены как "А", "В", С", "D" и "Е" для таких, что меньше или равны 0,1 мкм; таких, что больше 0,1 мкм и меньше или равны 1 мкм; таких, что больше 1 мкм и меньше или равны 3 мкм; таких, что больше 3 мкм и меньше или равны 10 мкм;

таких, что больше 10 мкм, соответственно. Как показано в таблицах 1, 2 и 3, многочисленные соединения данного изобретения показаны как ингибиторы GM3.

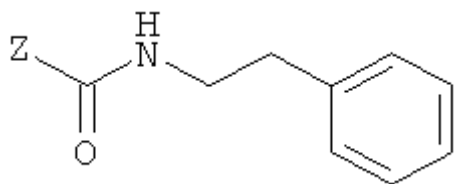
Таблица 1.

IC50 Значения из анализа Elisa GM3

		
Z-R*	Соединение	I50_мкМ_Среднее
	1	B
	2	C
	3	C
	4	B
	S	B
	9	B

	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N</chem>	7	A
5	 <chem>c1ccccc1OCC(=O)N</chem>	8	B
10	 <chem>c1ccccc1CCC(=O)N</chem>	9	B
15	 <chem>c1ccccc1C(C)C(=O)N</chem>	10	B
20	 <chem>c1ccccc1SCC(=O)N</chem>	11	A
25	 <chem>c1ccc(cc1)C(=O)c2ccc(cc2)C(=O)N</chem>	12	B
30			
35	 <chem>CC[C@H](c1ccccc1)C(=O)N</chem>	13	B
40			
45	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N</chem>	14	B

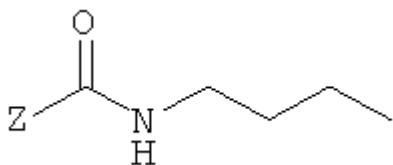
5



15

B

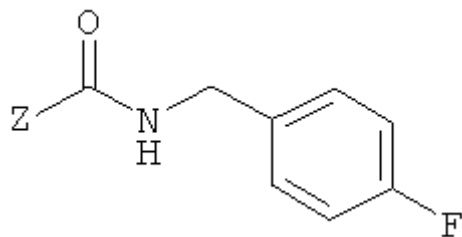
10



16

D

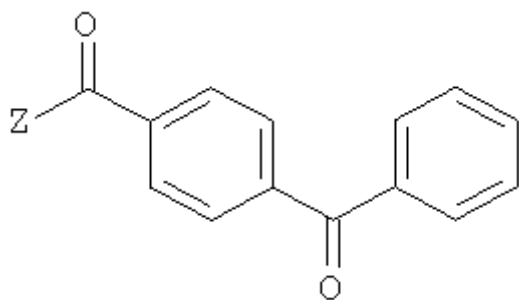
15



17

A

20

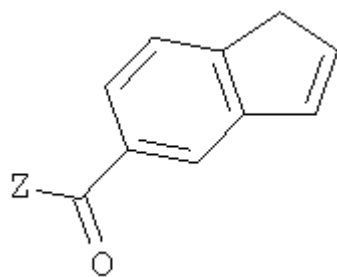


18

B

25

30

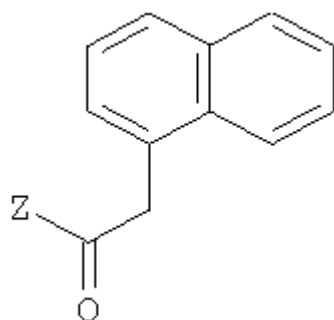


19

B

35

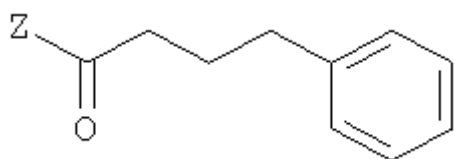
40



20

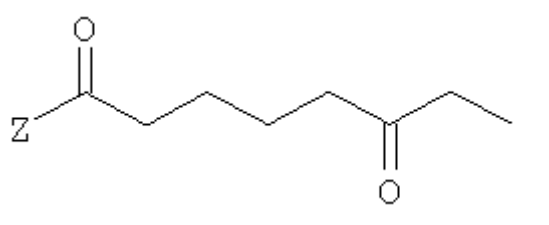
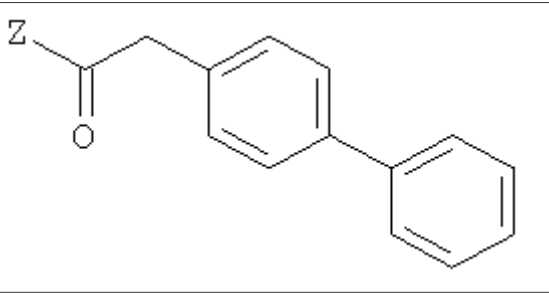
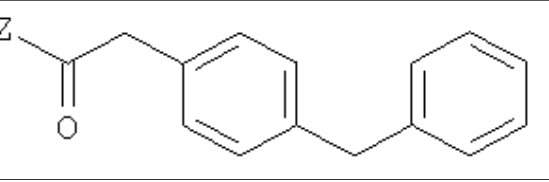
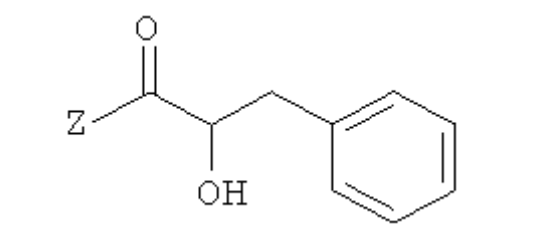
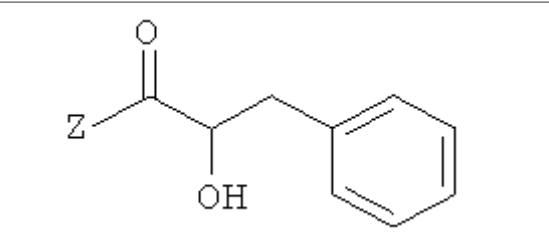
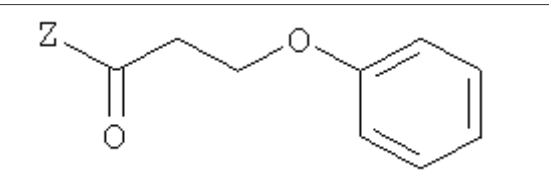
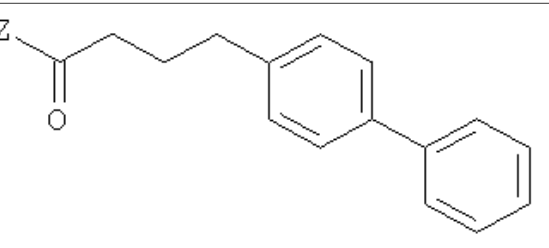
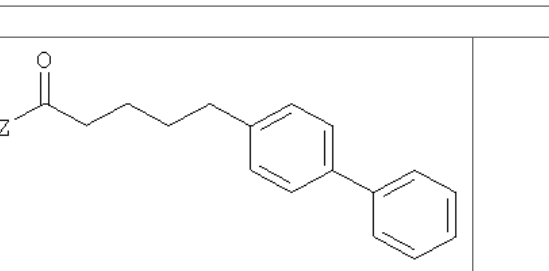
B

45

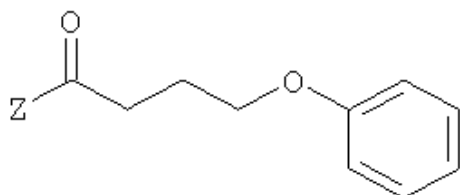


21

A

5		22	C
10		23	A
15		24	B
20		25	B
25		26	B
30		27	A
35		28	A
40		29	A

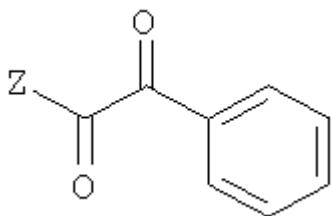
5



30

B

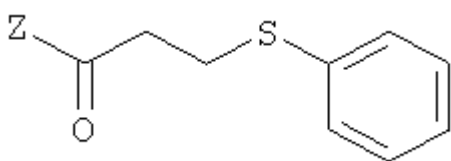
10



31

B

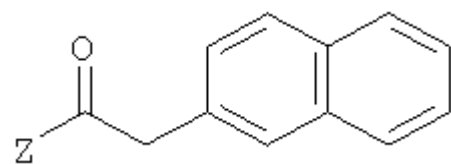
15



32

A

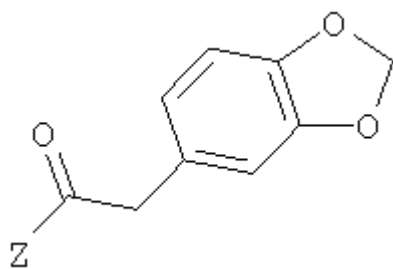
20



33

A

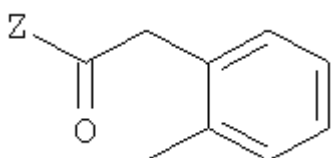
25



34

C

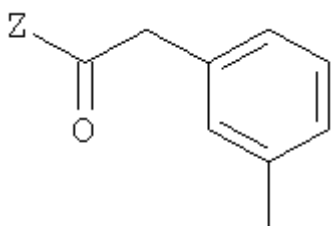
30



35

C

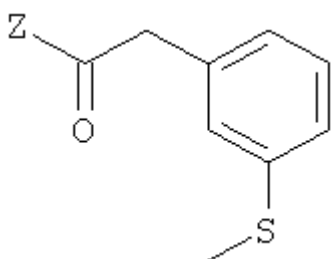
35



36

B

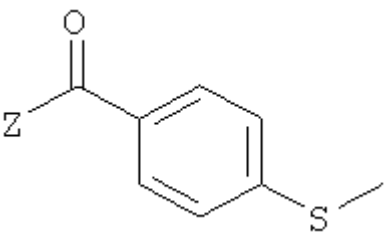
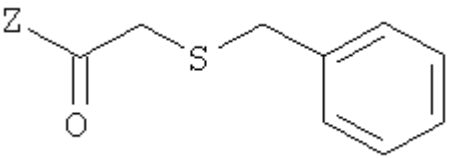
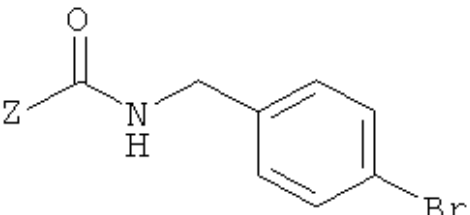
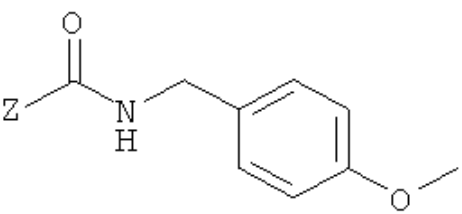
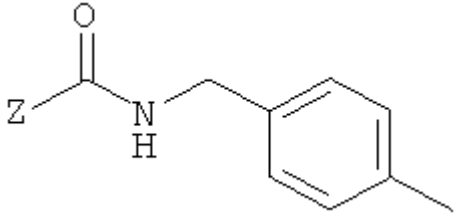
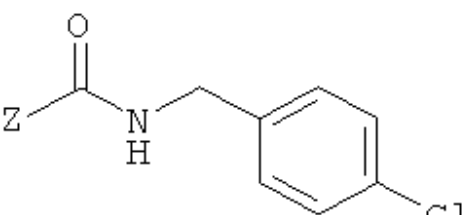
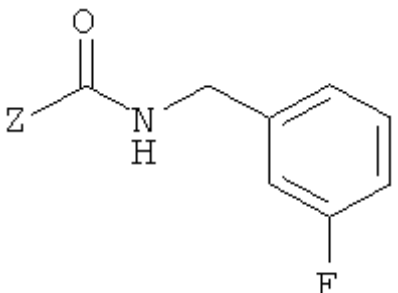
40

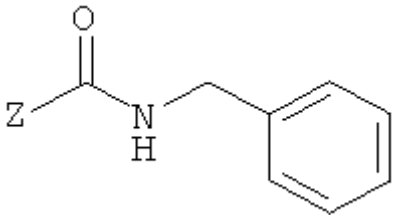
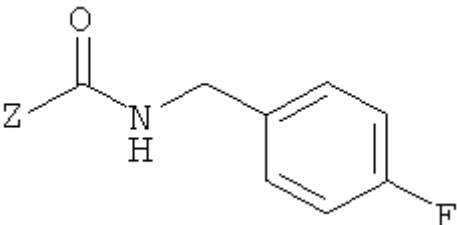
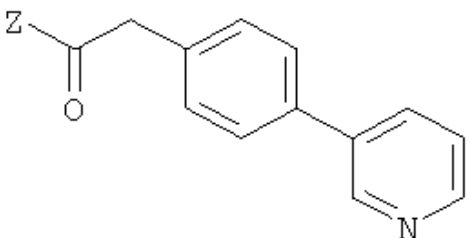
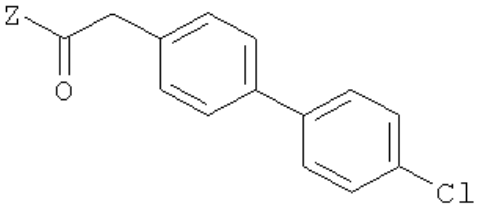
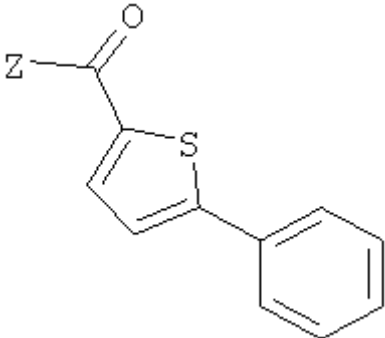
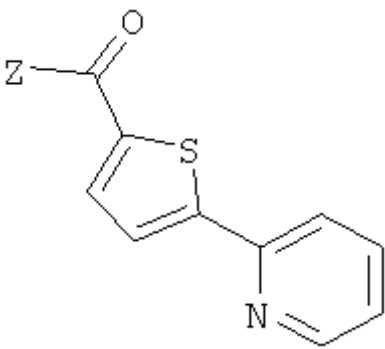


37

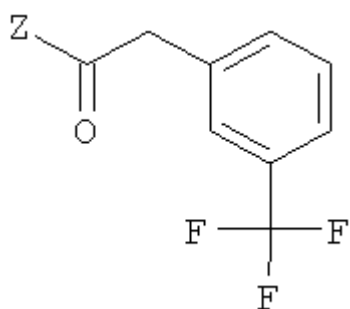
B

45

5		38	B
10		39	A
15		40	A
20		41	A
25		42	A
30			
35		43	A
40		44	B
45			

5		45	B
10		46	B
15		47	B
20		48	A
25		49	A
30		50	B
35			
40			
45			

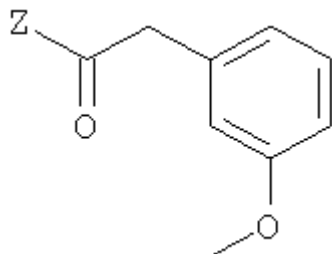
5



51

B

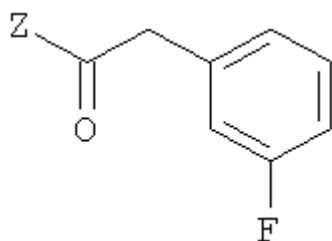
10



52

B

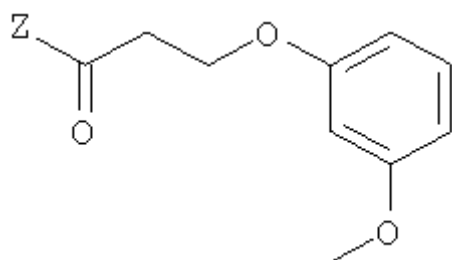
15



53

C

20

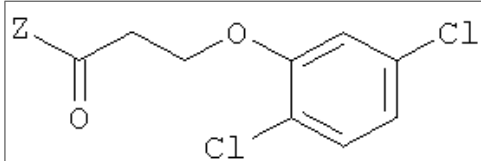


25

54

A

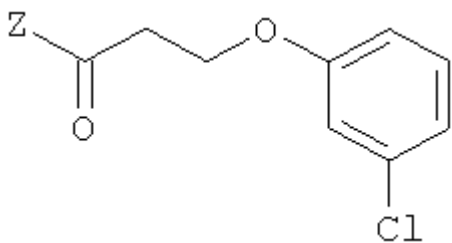
30



35

55

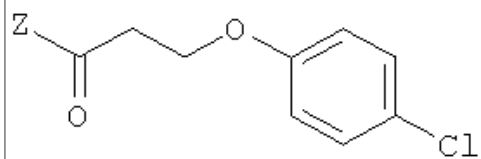
A



40

56

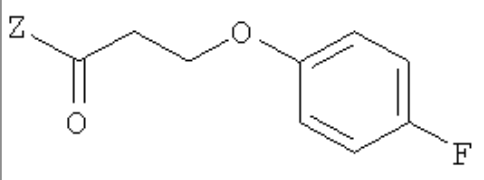
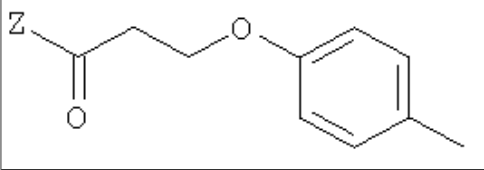
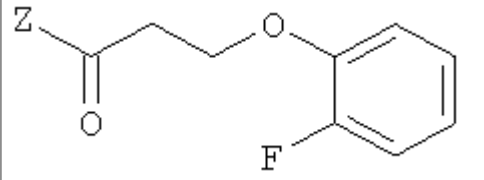
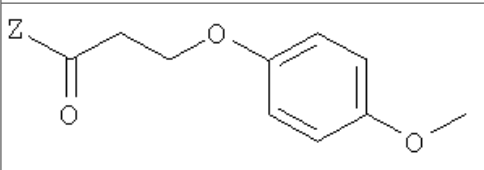
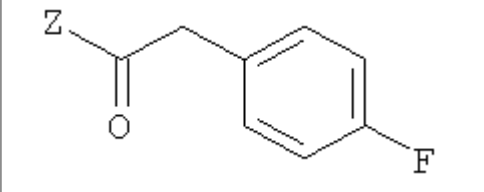
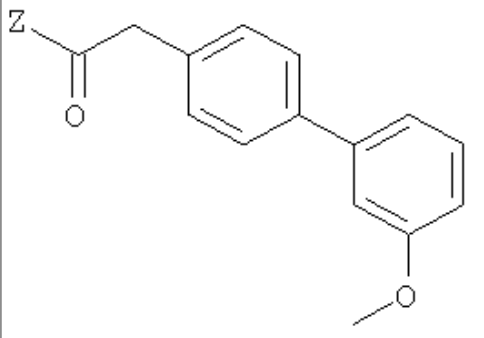
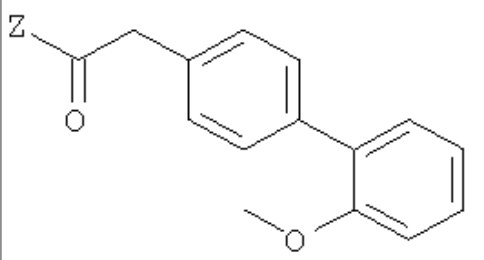
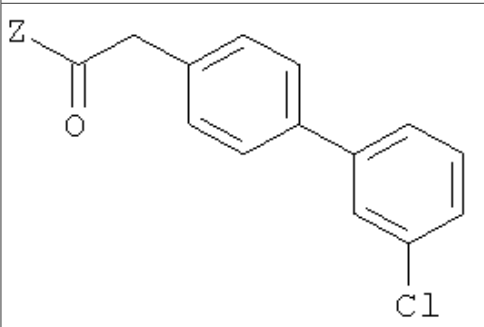
A

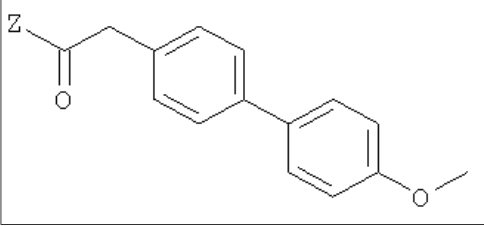
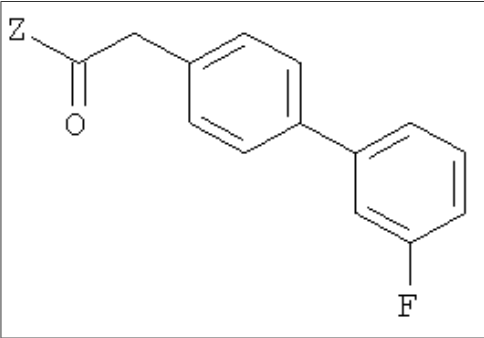
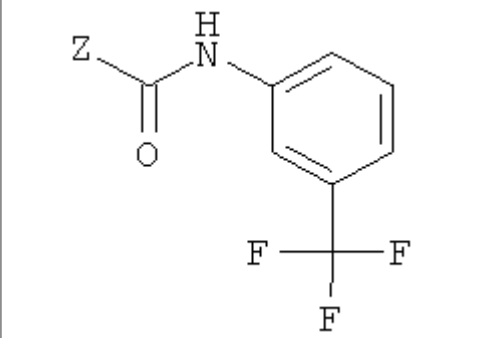
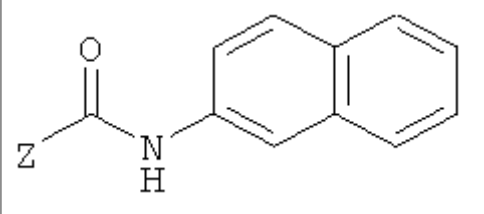
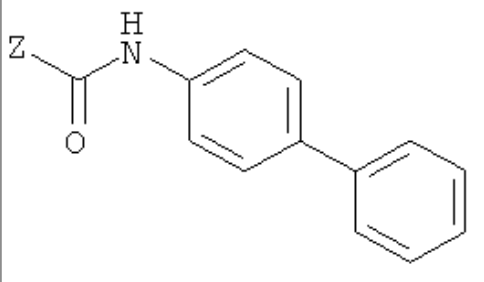
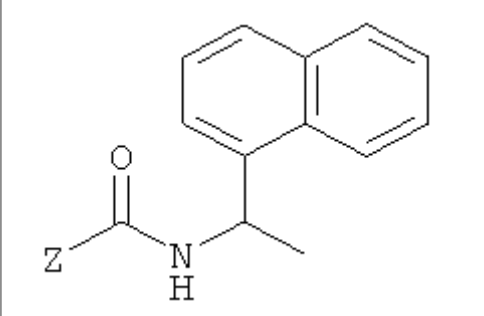


45

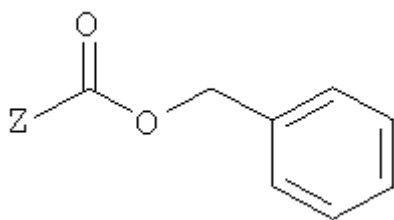
57

A

5		58	B
10		59	A
15		60	A
20		61	A
25		62	B
30		63	A
35		64	A
40		65	A

5		66	A
10		67	A
15			
20		68	B
25			
30		69	B
35		70	A
40			
45		71	B

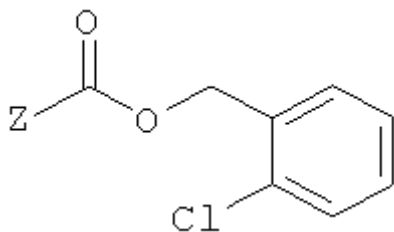
5



72

B

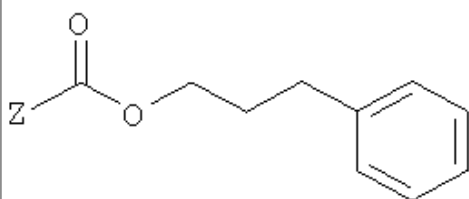
10



73

A

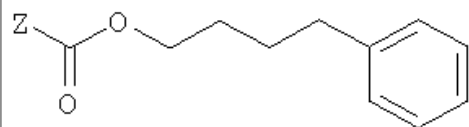
15



74

B

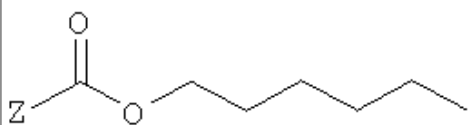
20



75

B

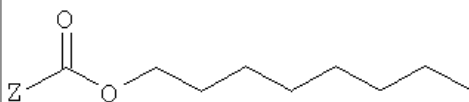
25



76

B

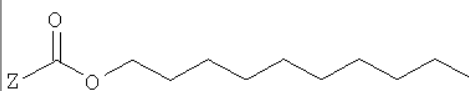
30



77

A

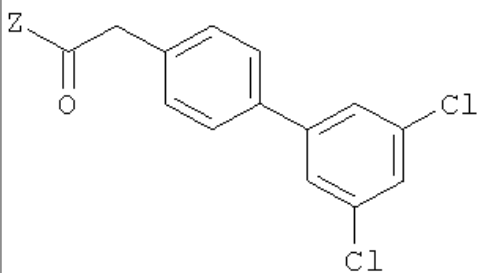
35



78

B

40

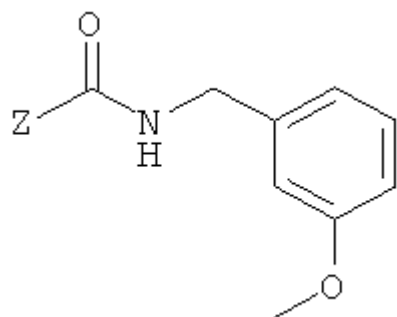


79

A

45

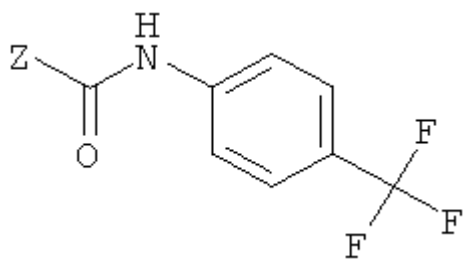
5



80

B

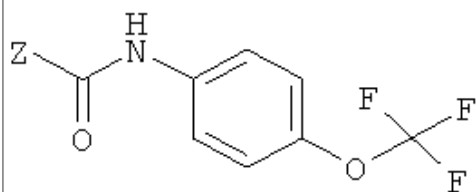
10



81

B

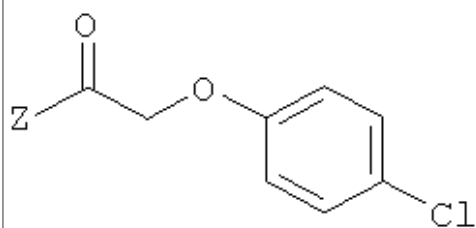
15



82

A

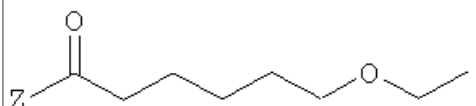
20



83

A

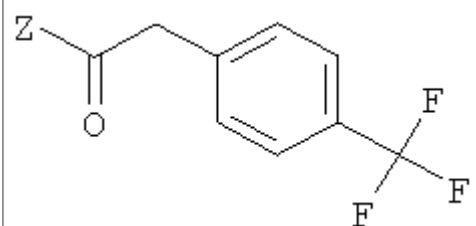
25



84

C

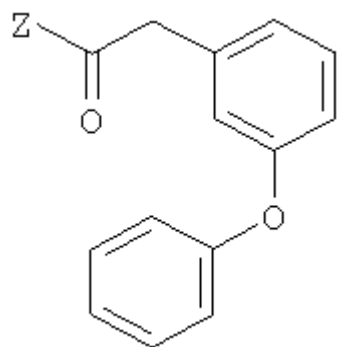
30



85

A

35

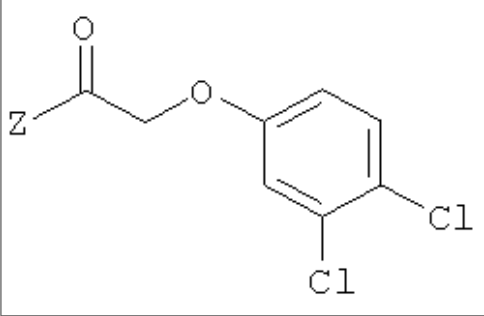
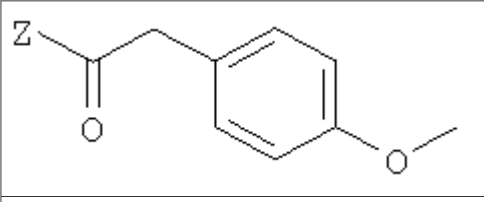
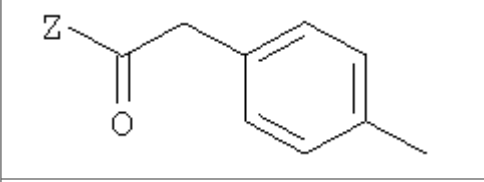
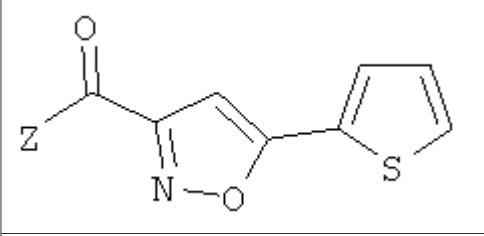
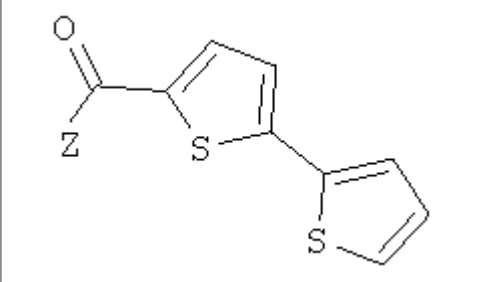
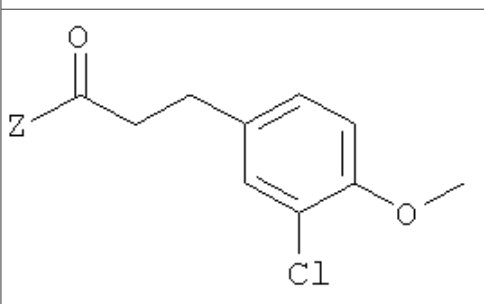
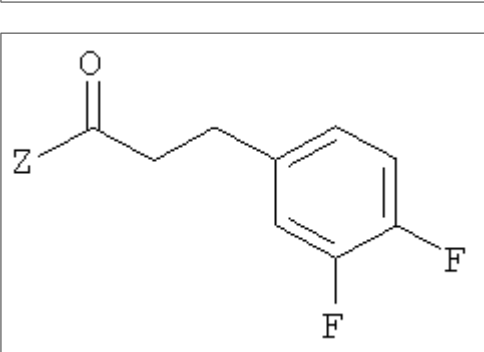


86

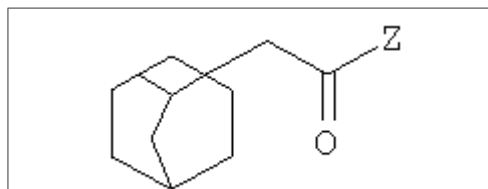
A

40

45

5		87	A
10		88	B
15		89	B
20		90	B
25		91	B
30			
35		92	A
40			
45		93	A

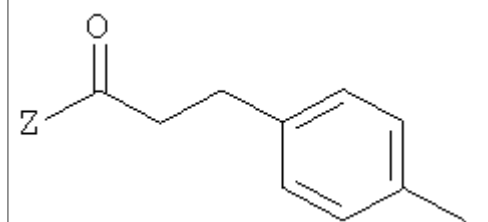
5



94

C

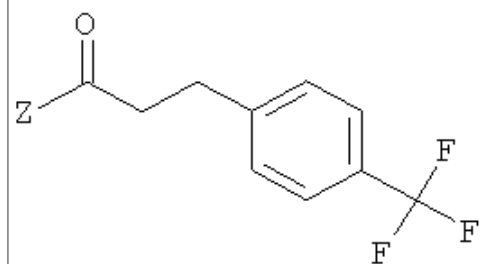
10



95

A

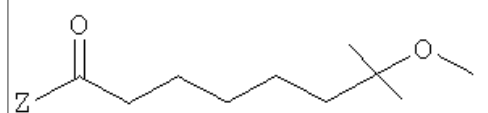
15



96

A

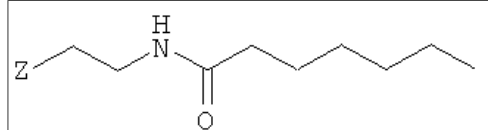
20



97

B

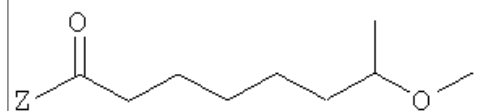
25



98

D

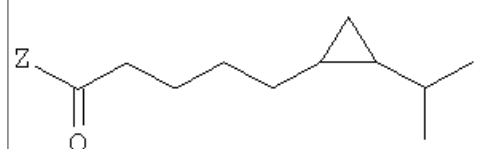
30



99

B

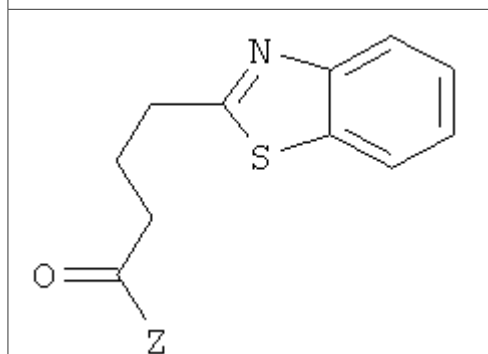
35



100

A

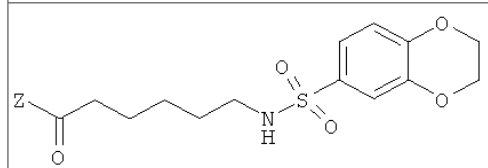
40



101

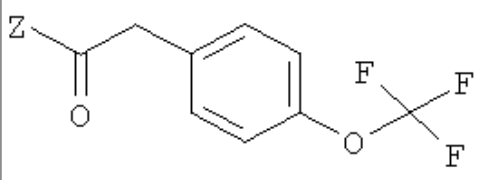
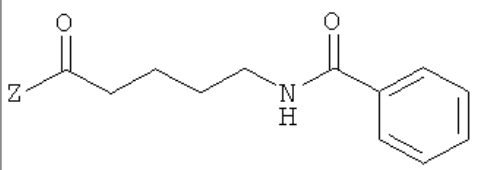
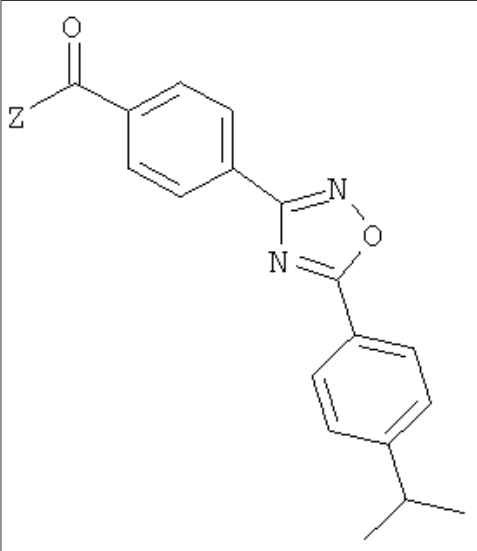
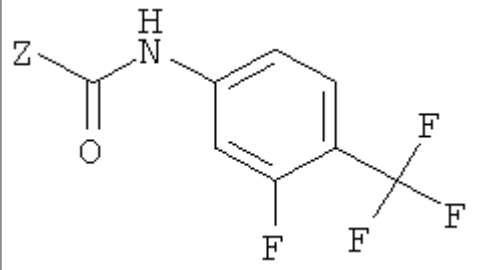
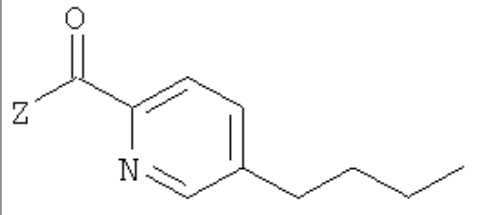
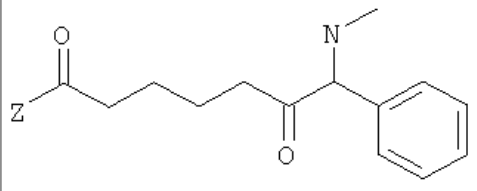
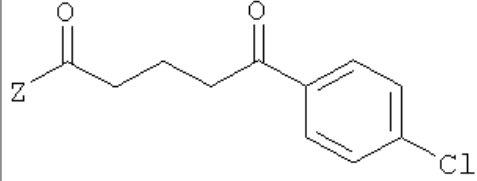
A

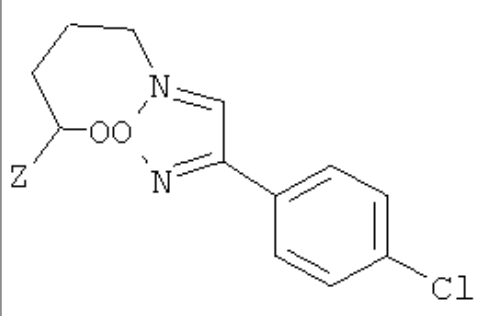
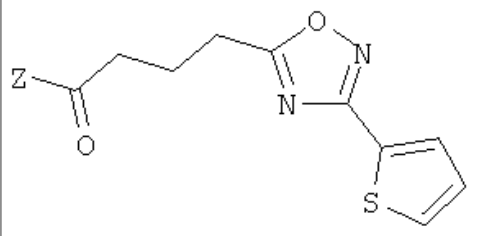
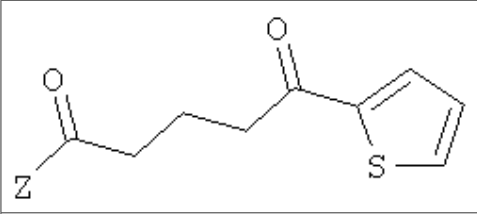
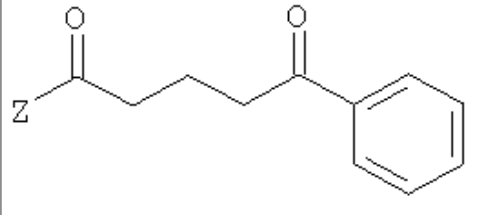
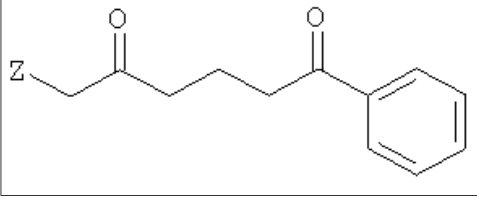
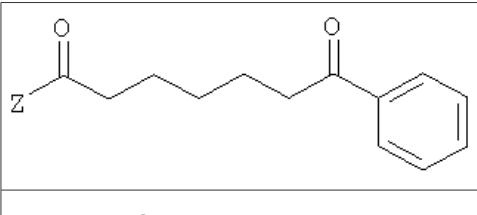
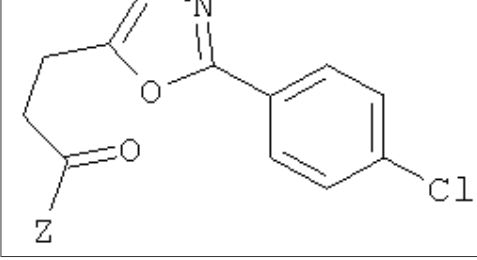
45

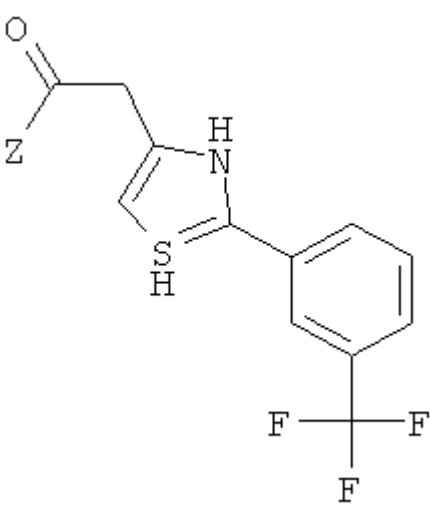
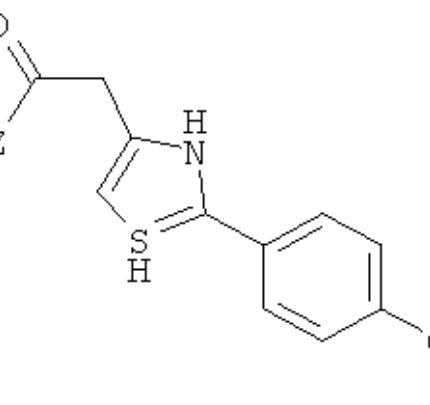
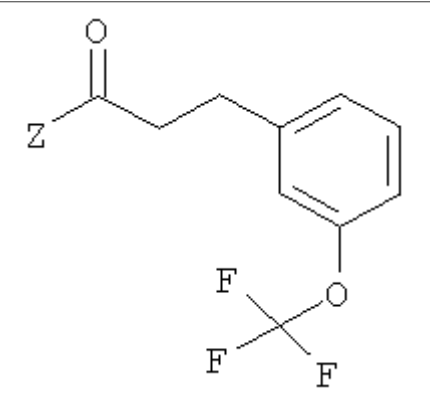
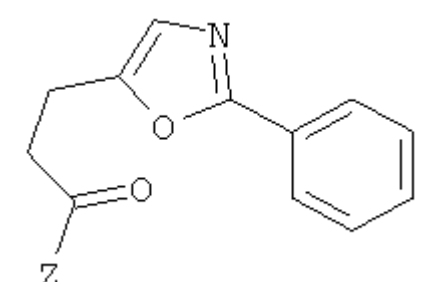


102

C

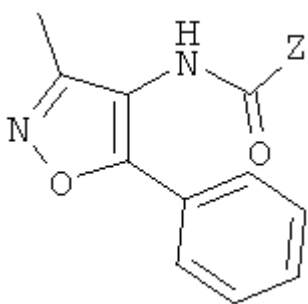
5		103	A
10		104	B
15		105	B
20			
25			
30		106	B
35		107	D
40		108	B
45		109	A

5		110	A
10		111	B
15		112	B
20		113	B
25		114	B
30		115	A
35		116	B
40			
45			

5		117	B
10			
15		118	B
20			
25		119	A
30			
35		120	B
40			

45

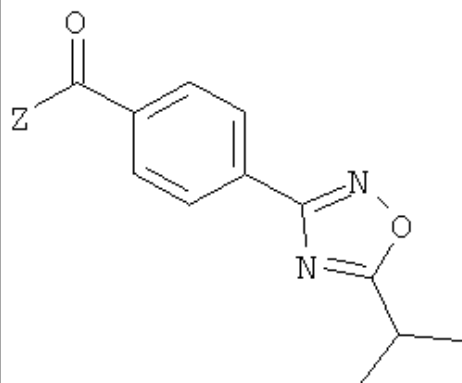
5



121

D

10

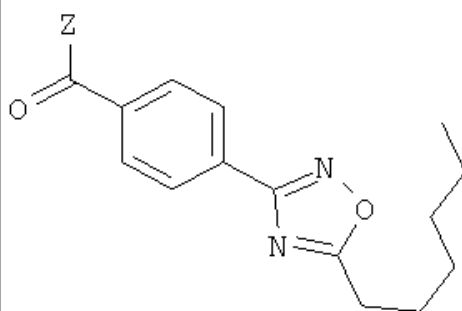


122

D

15

20

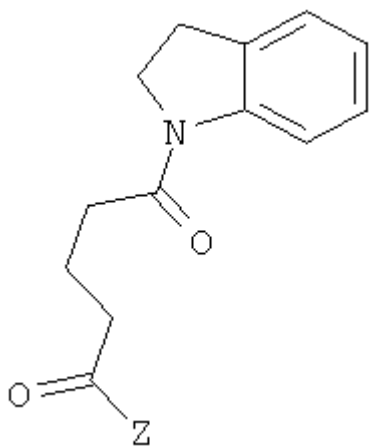


123

C

25

30

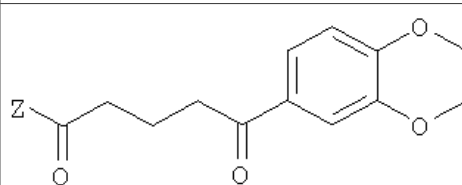


124

C

35

40

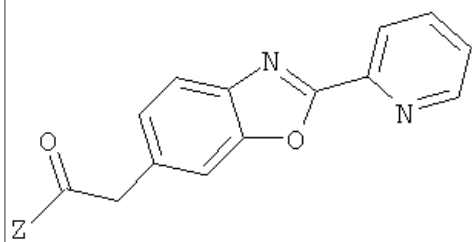


125

B

45

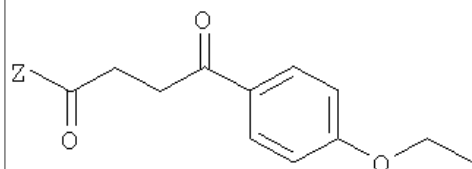
5



126

D

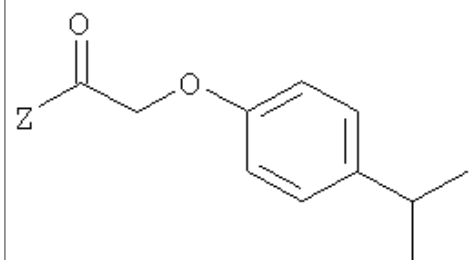
10



127

B

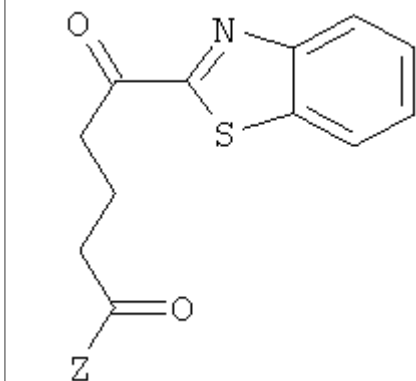
15



128

C

20

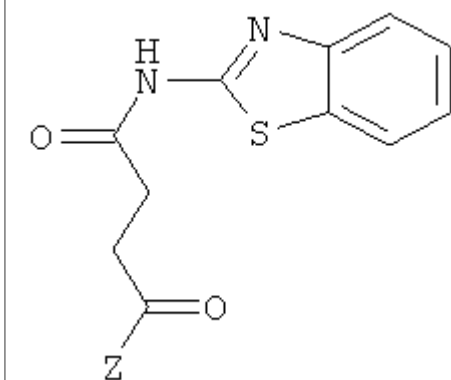


25

129

B

30

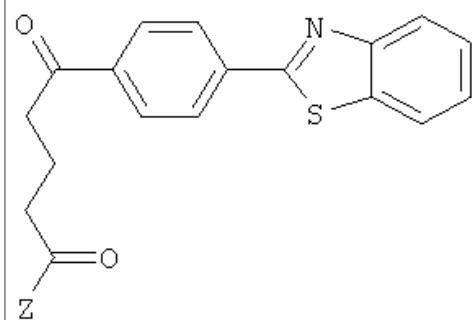


35

130

C

40

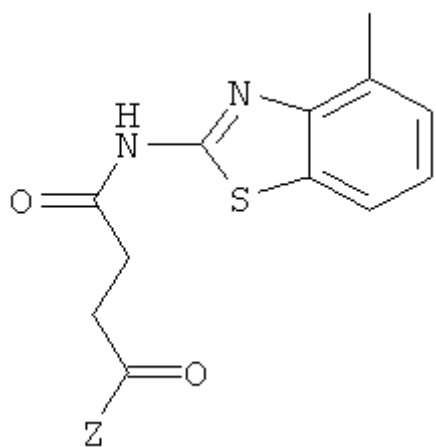


45

131

A

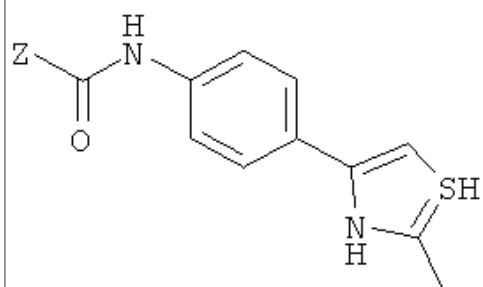
5



132

D

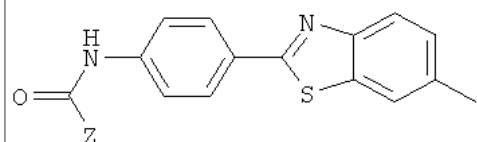
10



133

D

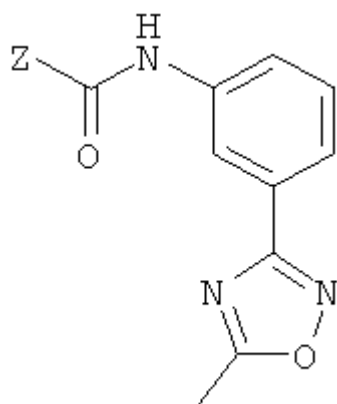
20



134

C

25

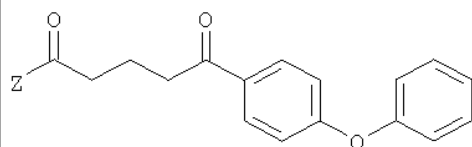


30

135

C

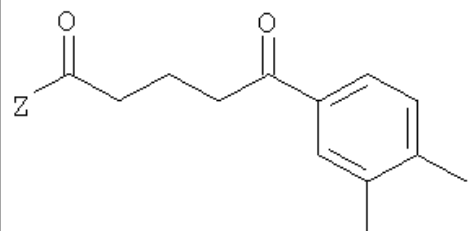
35



136

A

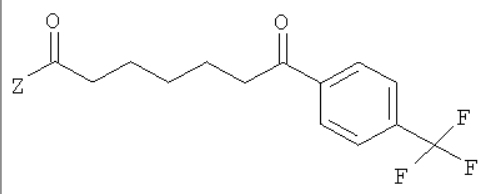
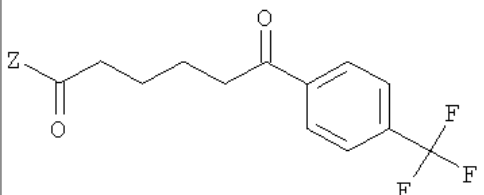
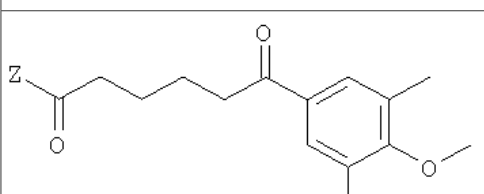
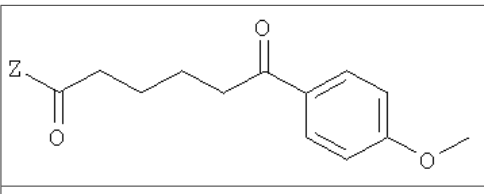
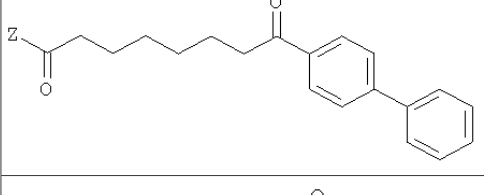
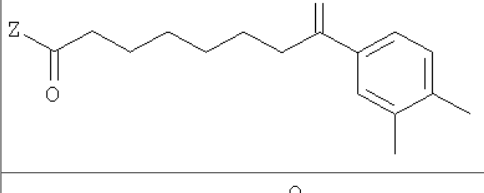
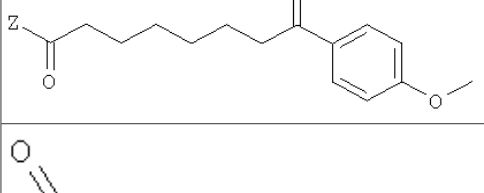
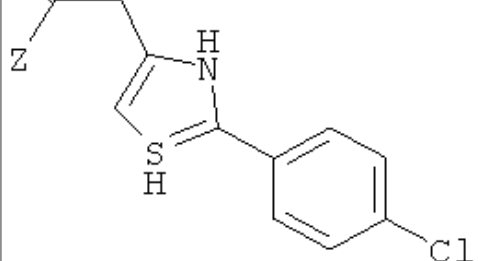
40



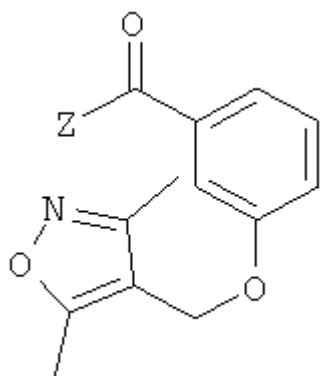
137

A

45

5		138	A
10		139	A
15		140	A
20		141	A
25		142	A
30		143	A
35		144	A
40		145	B
45			

5

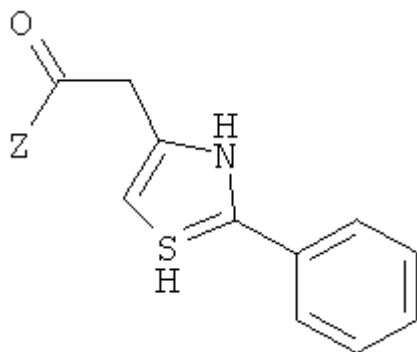


146

B

10

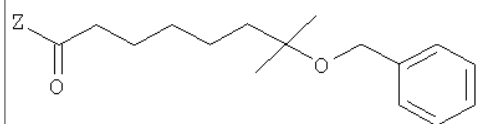
15



147

B

20

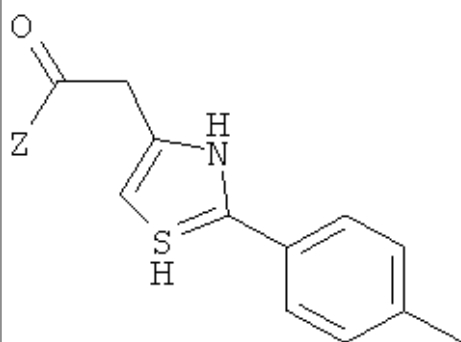


148

A

25

30

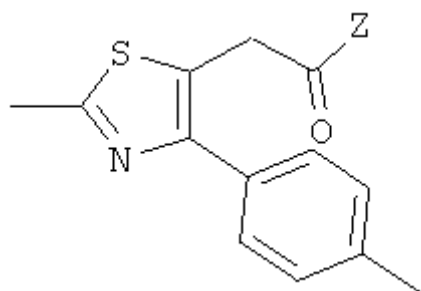


149

B

35

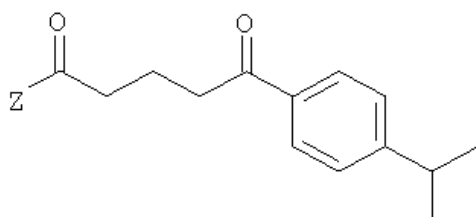
40



150

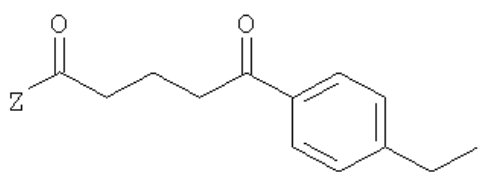
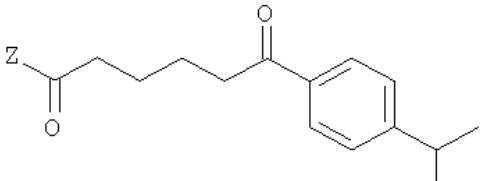
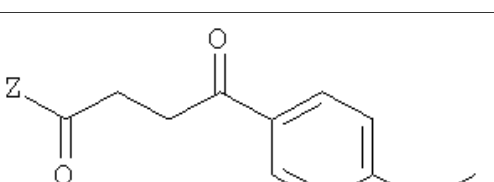
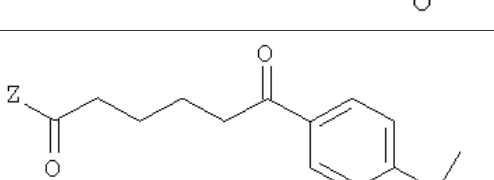
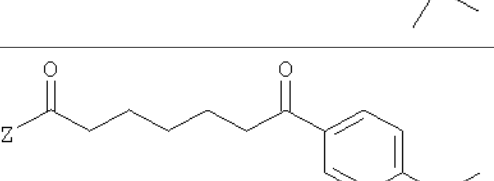
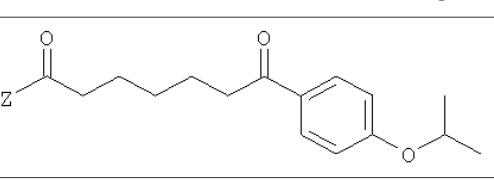
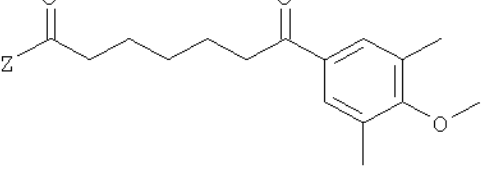
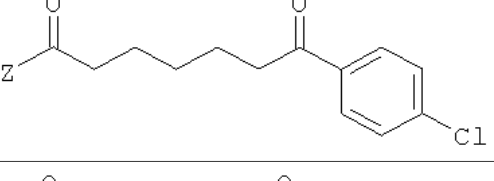
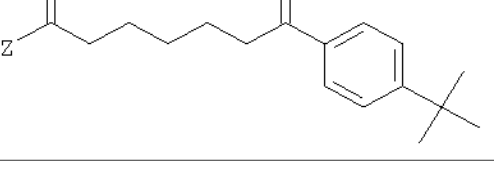
C

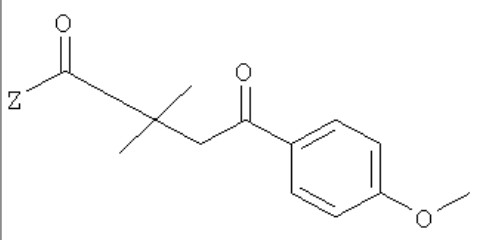
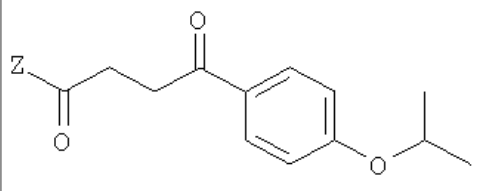
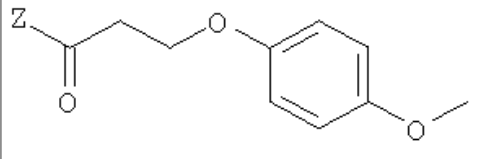
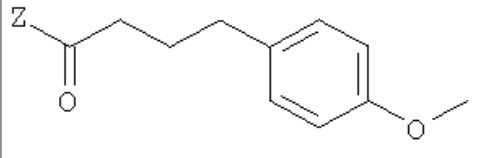
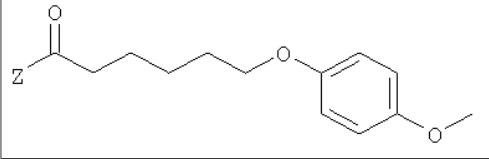
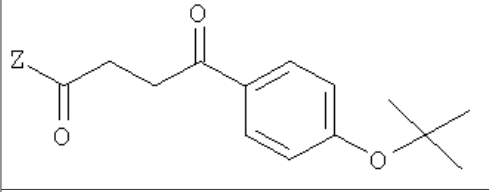
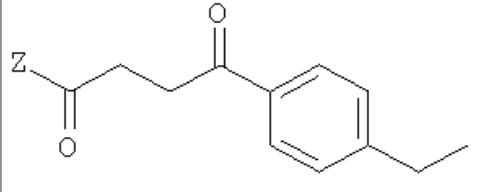
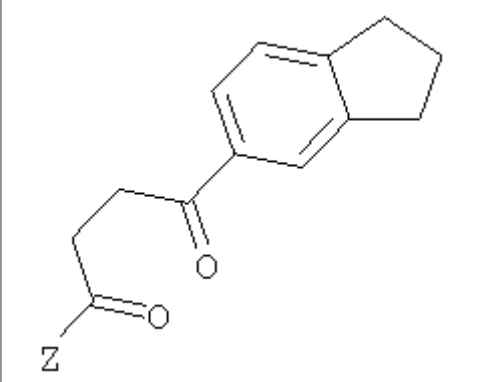
45

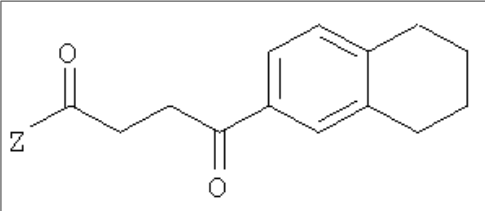
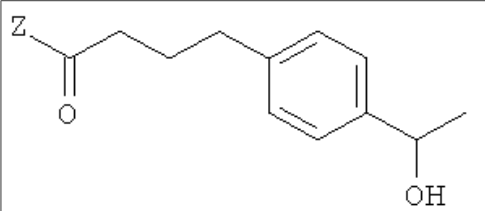
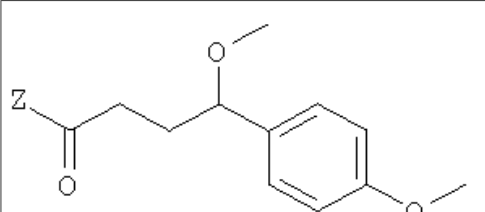
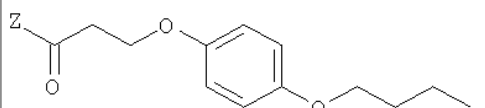
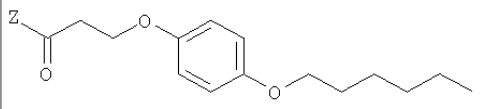
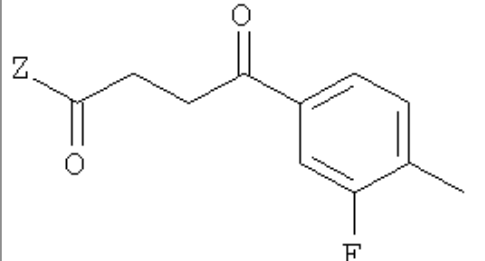
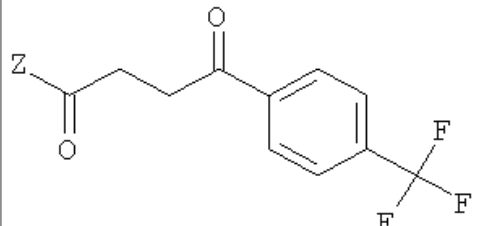
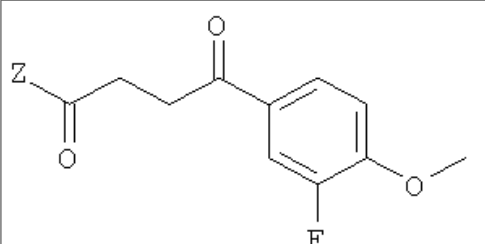


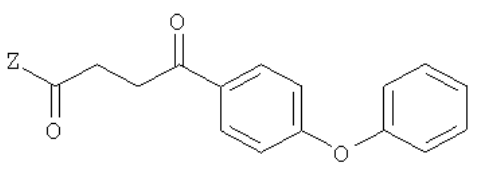
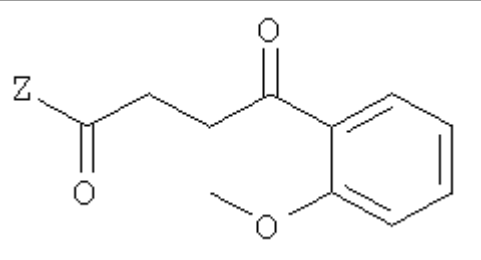
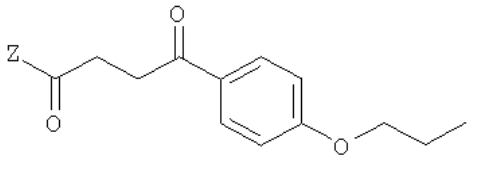
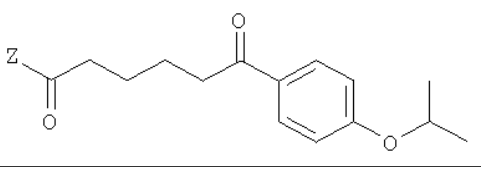
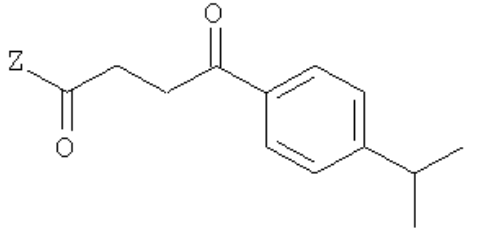
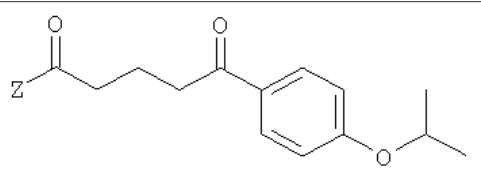
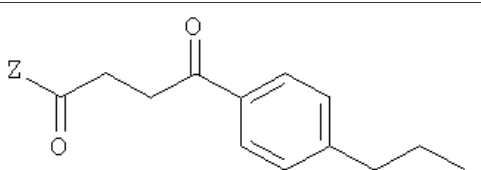
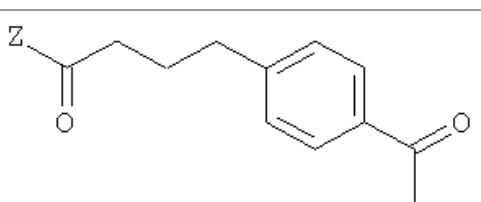
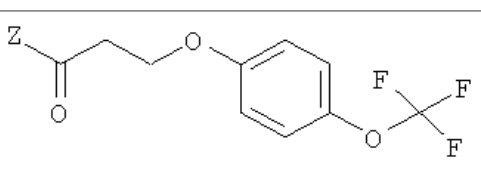
151

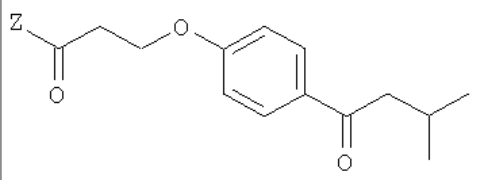
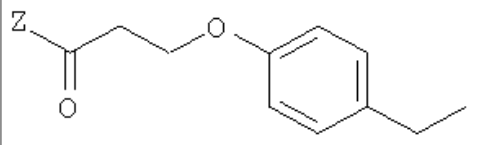
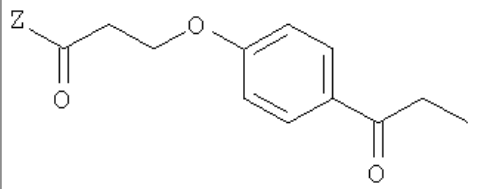
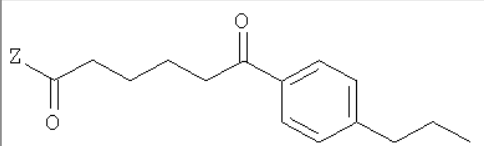
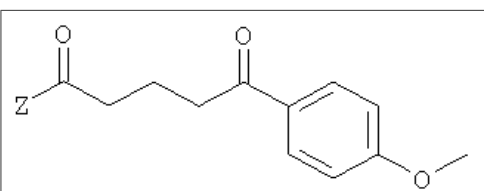
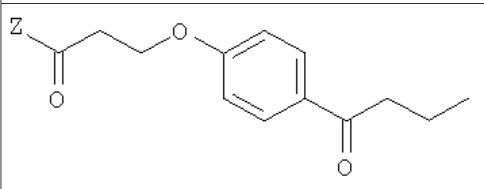
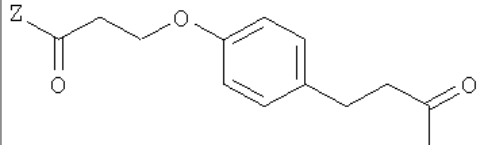
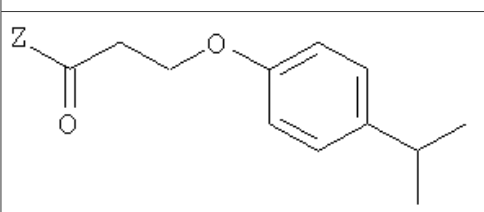
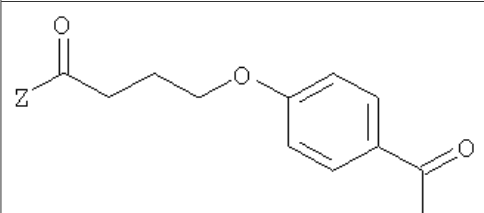
B

5		152	A
10		153	B
15		154	B
20		155	B
25		156	A
30		157	A
35		158	A
40		159	A
45		160	B

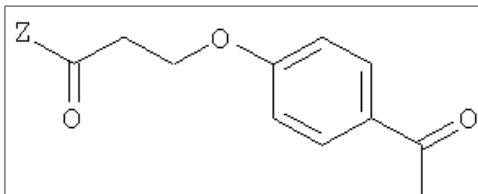
5		161	B
10		162	A
15		163	A
20		164	A
25		165	A
30		166	A
35		167	A
40		168	A
45			

5		169	A
		170	B
10		171	C
15		172	B
20		173	A
25		174	A
30		175	A
35		176	A
40		177	B
45			

5		178	A
10		179	A
15		180	B
20		181	A
25		182	B
30		183	A
35		184	B
40		185	B
45		186	A

5		187	B
10		188	B
15		189	B
20		190	A
25		191	A
30		192	B
35		193	B
40		194	B
45		195	B

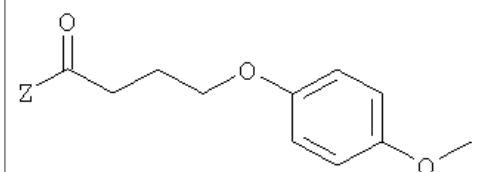
5



196

C

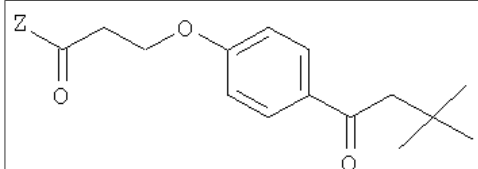
10



197

A

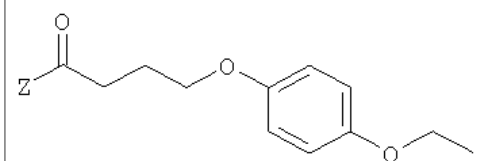
15



198

B

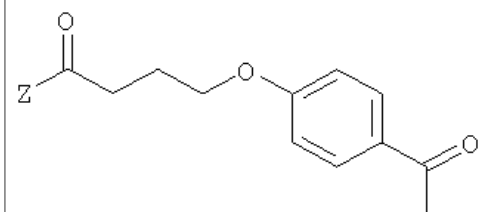
20



199

A

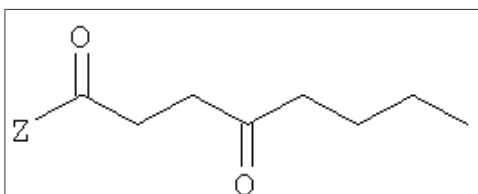
25



200

B

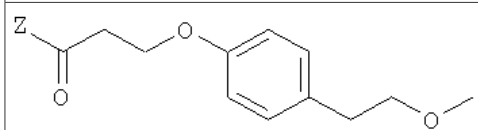
30



201

C

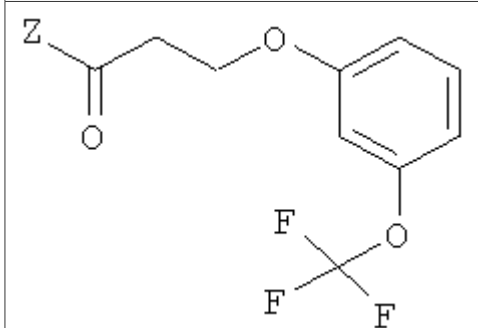
35



202

B

40

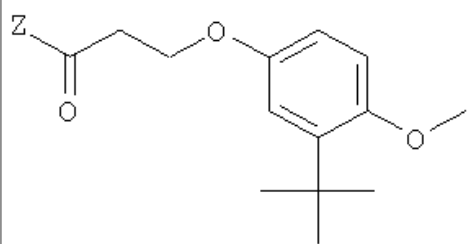


203

A

45

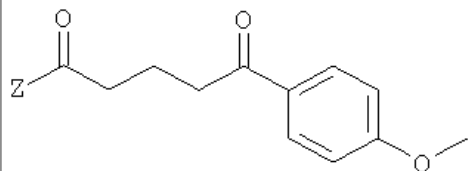
5



204

B

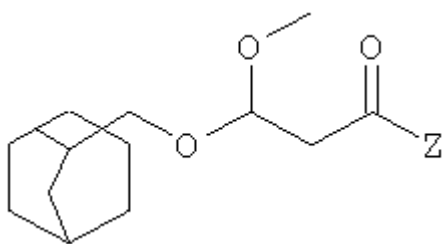
10



205

A

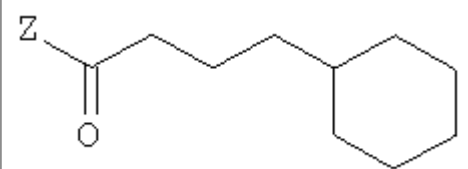
15



206

B

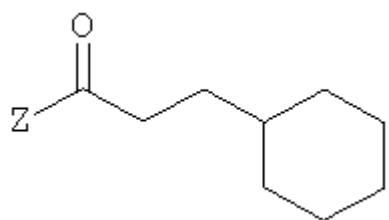
20



207

A

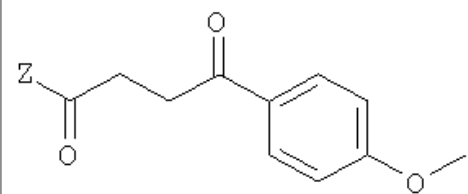
25



208

B

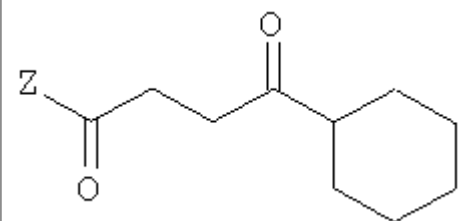
30



209

A

35

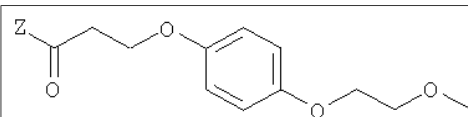


210

B

40

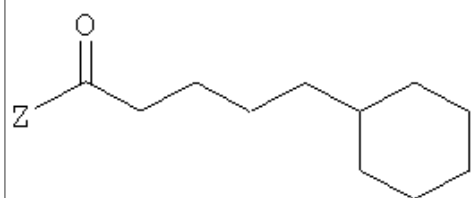
45



211

B

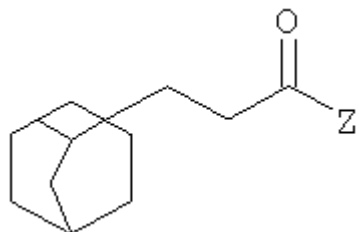
5



212

D

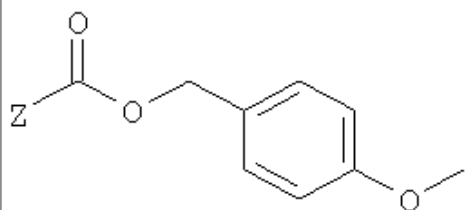
10



213

B

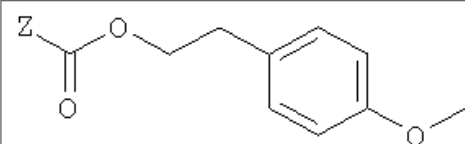
15



214

D

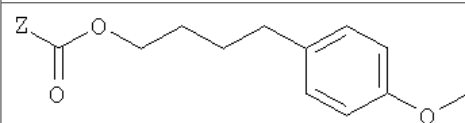
20



215

B

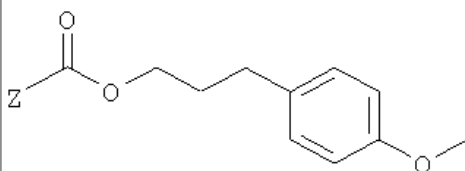
25



216

C

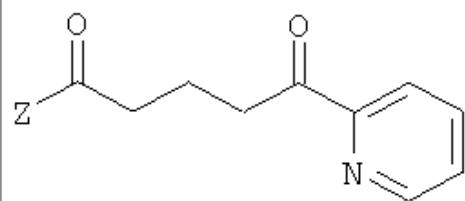
30



217

A

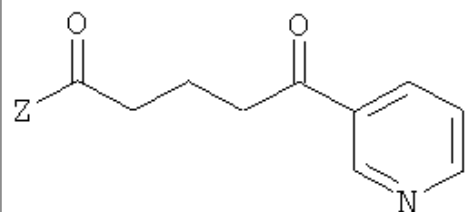
35



218

D

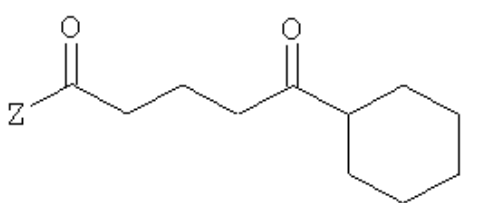
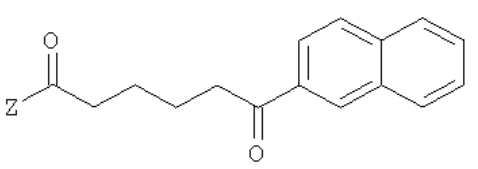
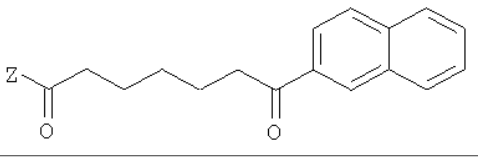
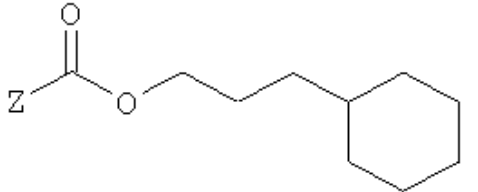
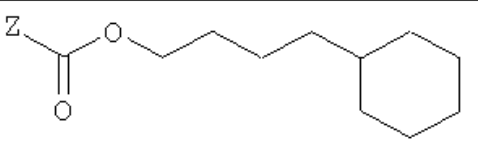
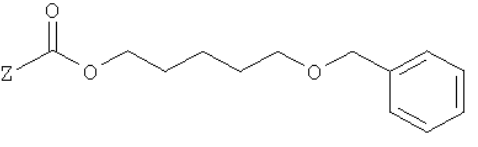
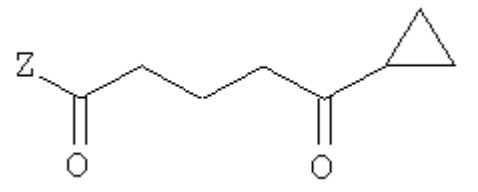
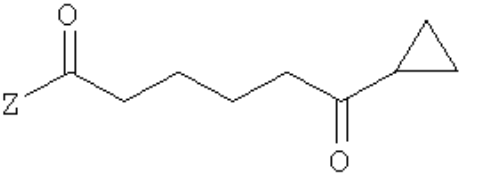
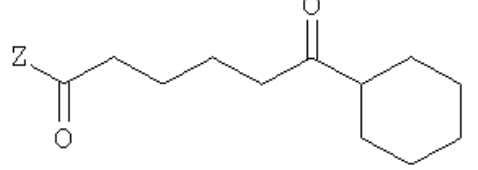
40

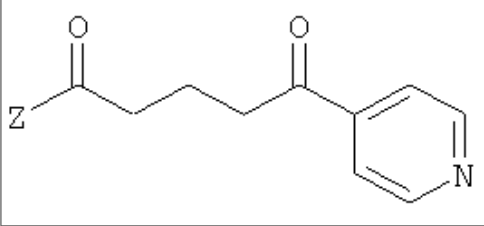
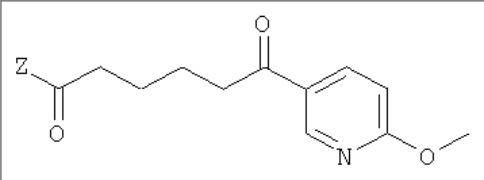
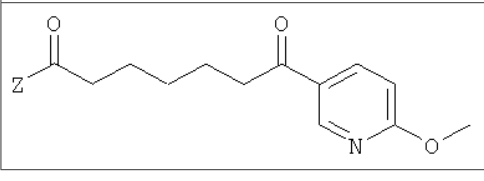
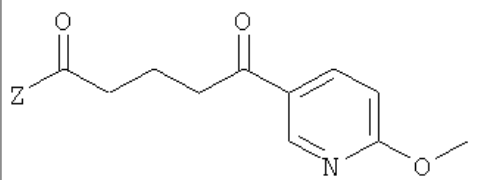
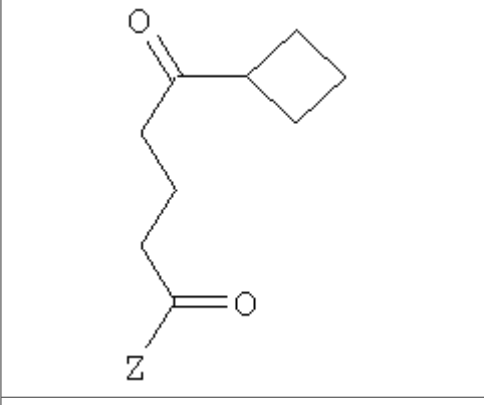
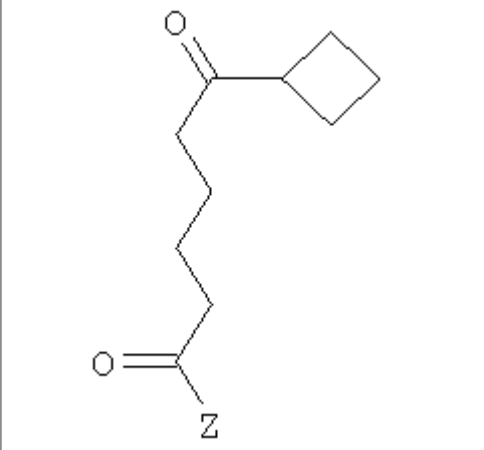
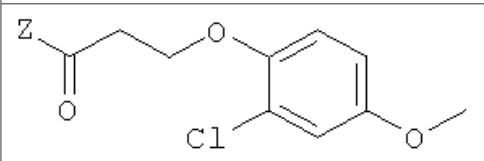


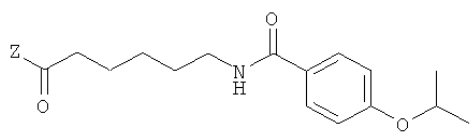
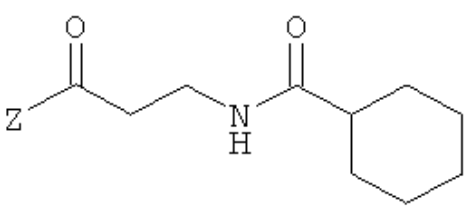
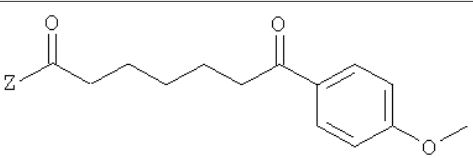
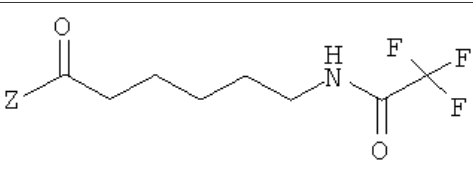
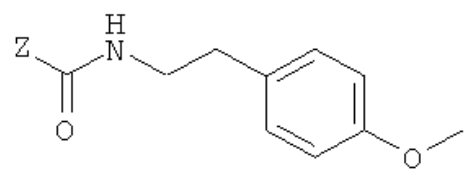
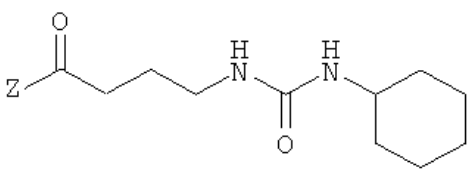
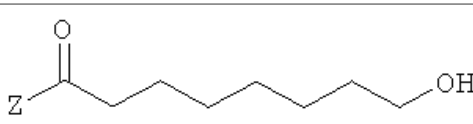

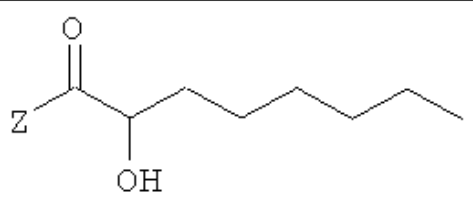
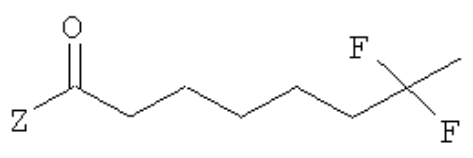
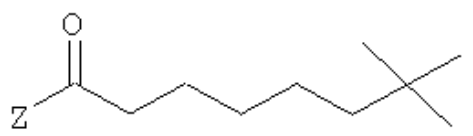
219

D

45

5		220	B
10		221	A
15		222	A
20		223	A
25		224	B
30		225	A
35		226	D
40		227	C
45		228	B

5		229	c
10		230	B
15		231	A
20		232	C
25		233	C
35		234	B
45		235	B

		236	A
5		237	A
10		238	A
15		239	D
20		240	C
25		241	A
30		291	C
		292	C
35		293	B
40		294	B
45		295	A

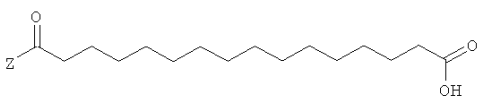
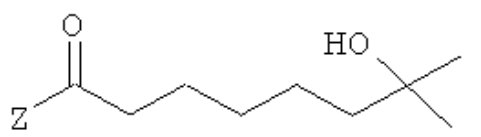
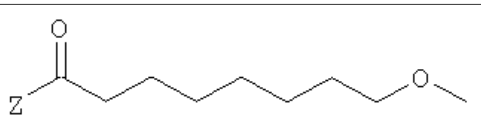
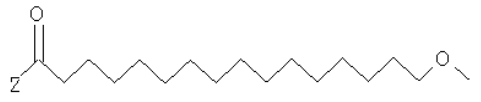
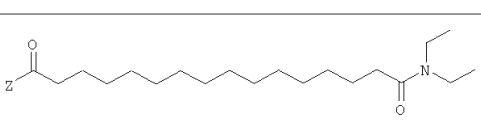
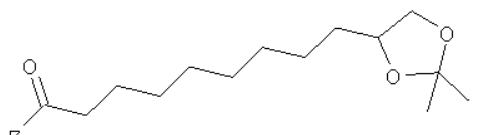
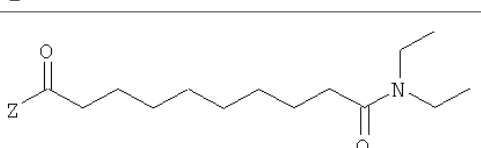
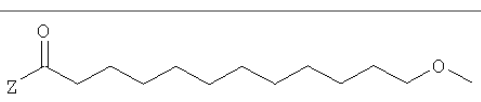
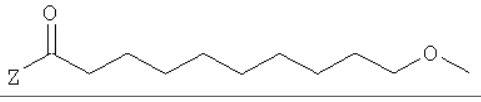
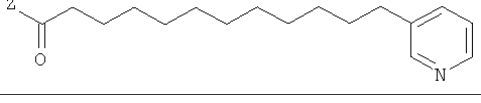
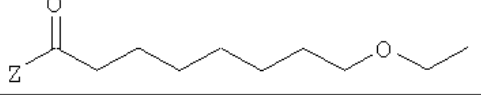
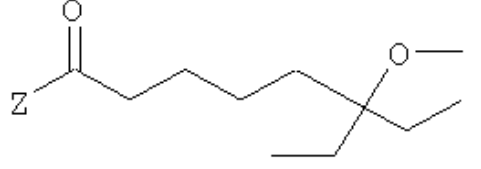
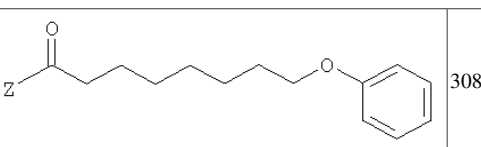
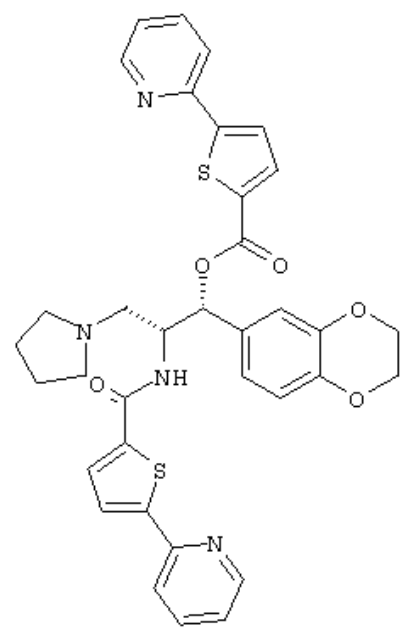
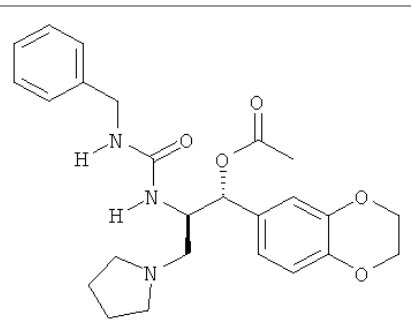
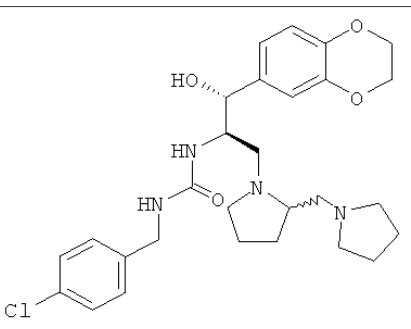
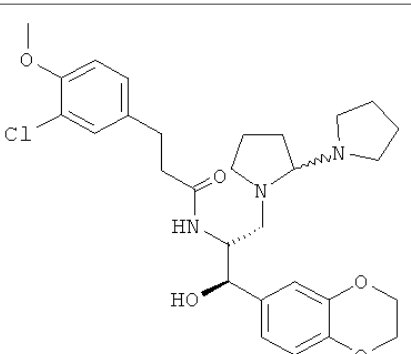
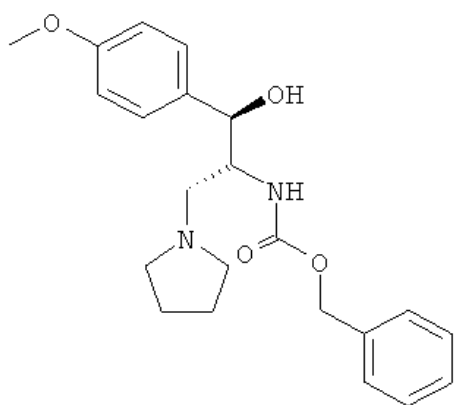
		296	B
5		297	C
10		298	B
		299	A
15		300	A
20		301	A
25		302	A
		303	A
30		304	A
		305	A
35		306	B
40		307	A
45		308	A

Таблица 2.
IC50 значения из анализа Elisa GM3

Структура	Соединение	IC50_мкм_Среднее
-----------	------------	------------------

	242	D
	243	A
	244	A
	245	D

5



246

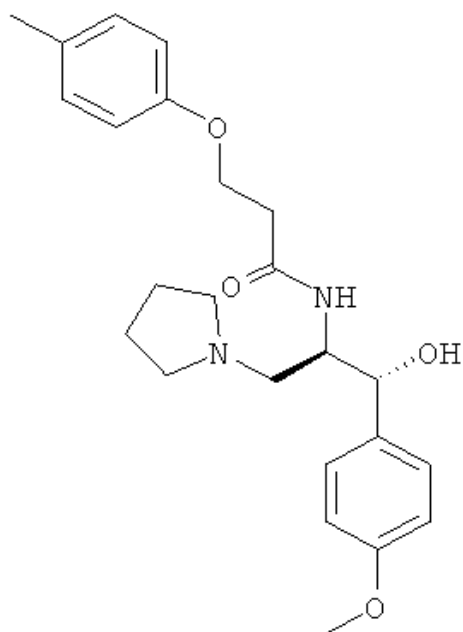
C

10

15

20

25



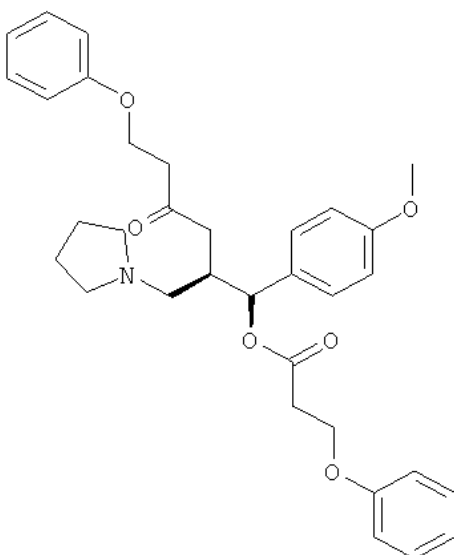
247

A

30

35

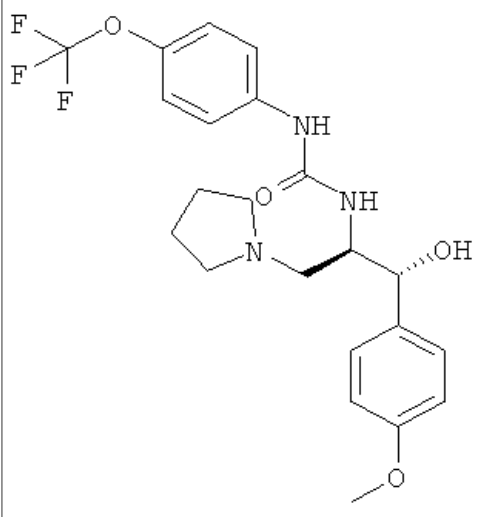
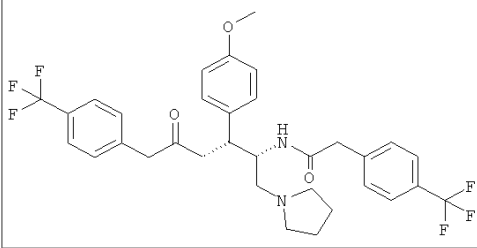
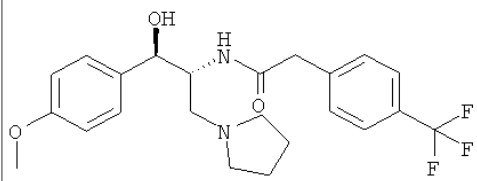
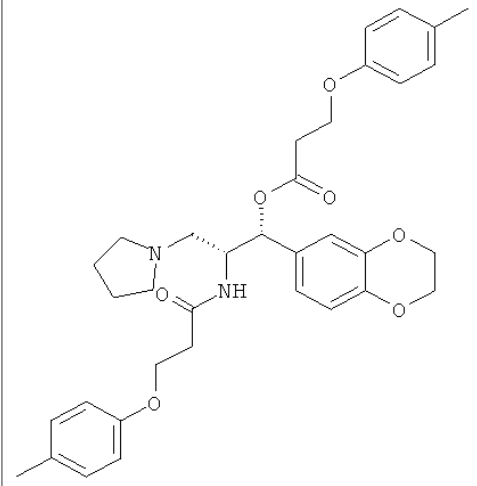
40



248

B

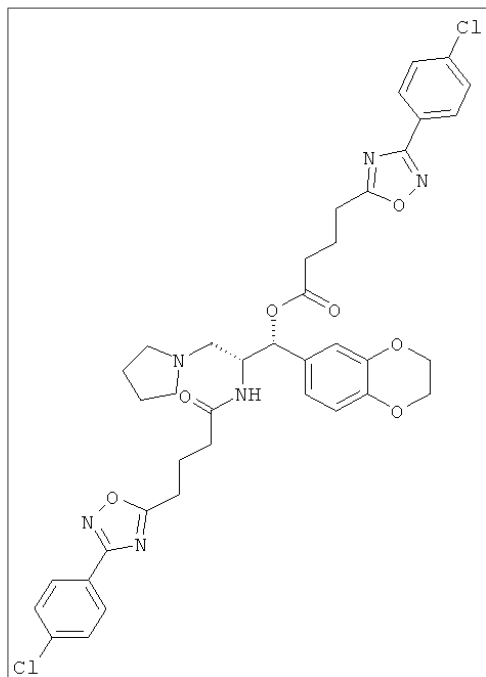
45

5		C
10		
15		B
20		
25		B
30		B
35		
40		
45		

5

10

15



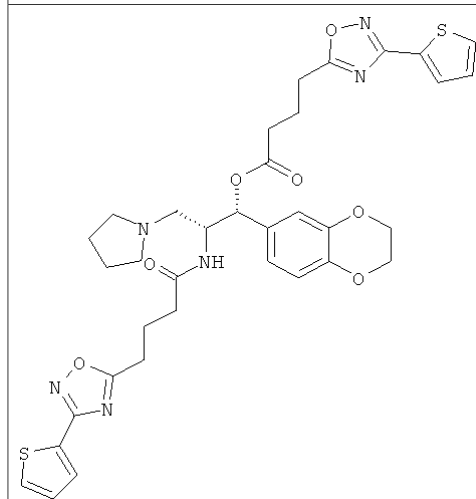
253

B

20

25

30



254

B

35

40

45

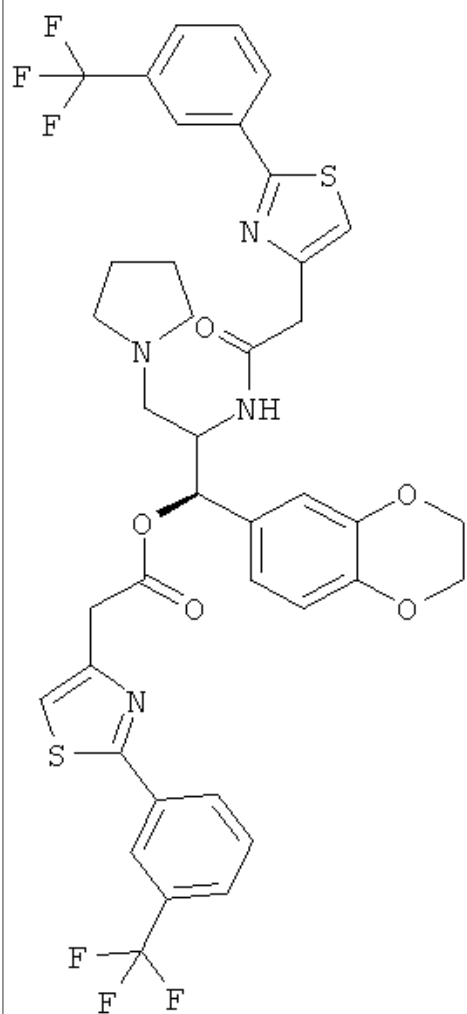
5

10

15

20

25

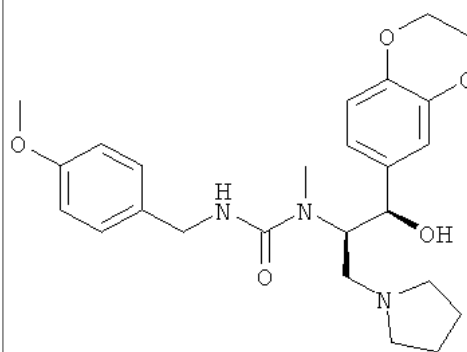


255

C

30

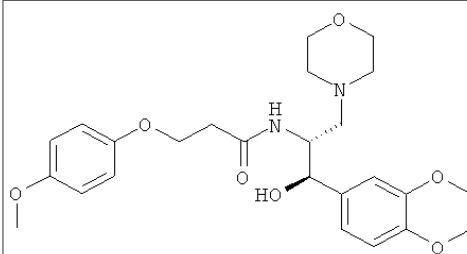
35



256

B

40

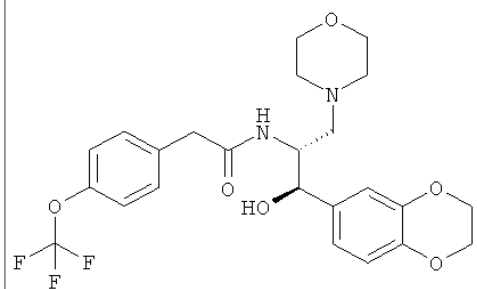


257

D

45

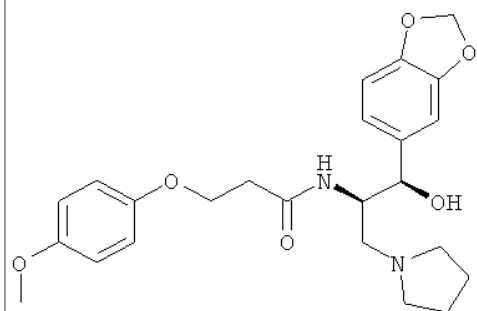
5



258

D

10



259

A

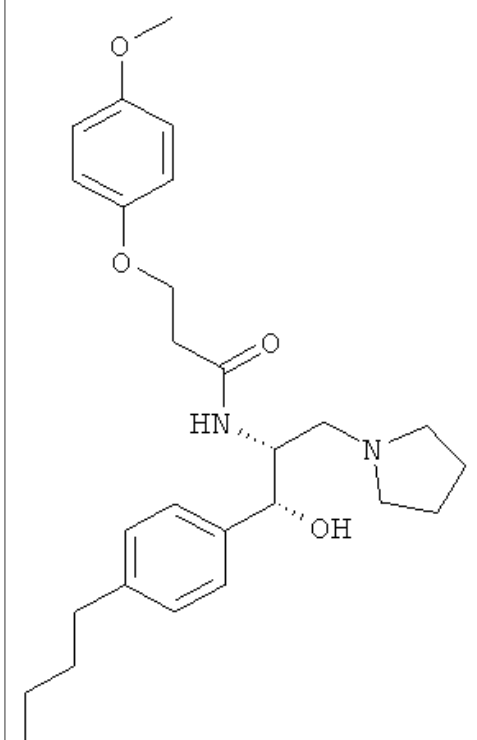
15

20

25

30

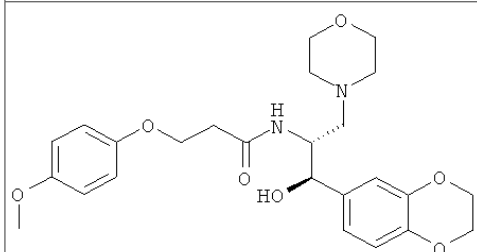
35



260

A

40



261

B

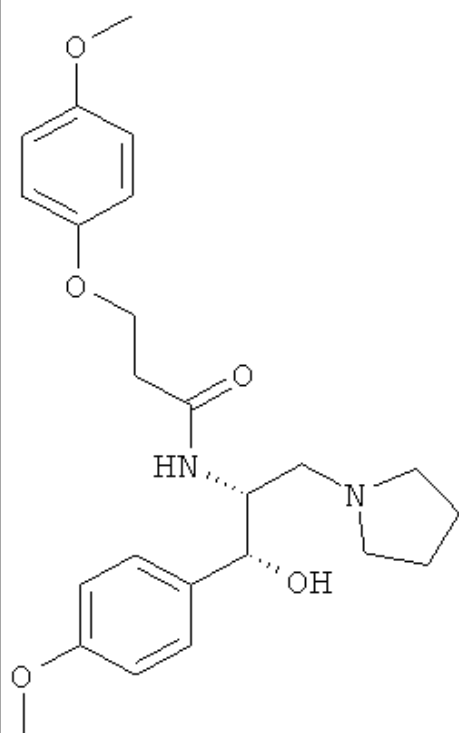
45

5

10

15

20



262

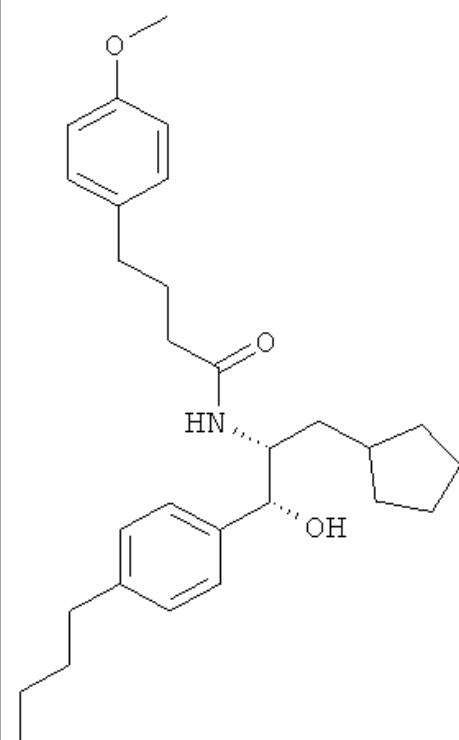
A

25

30

35

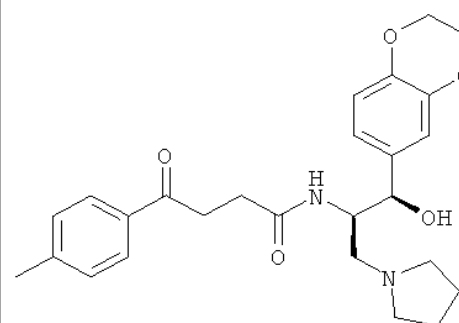
40



263

B

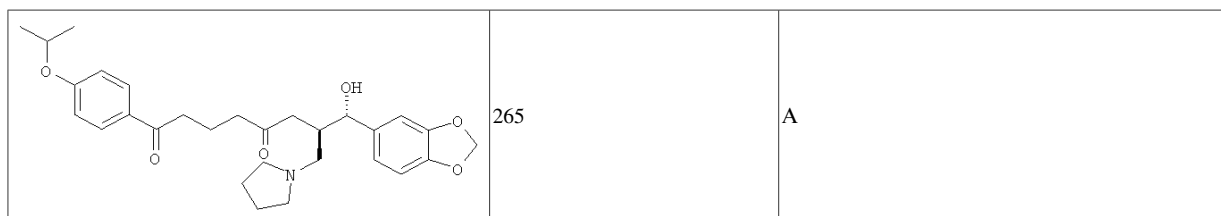
45



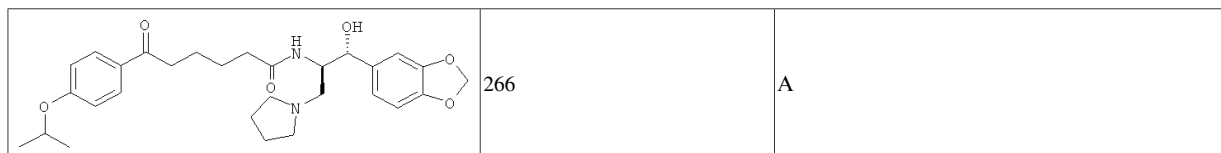
264

A

5



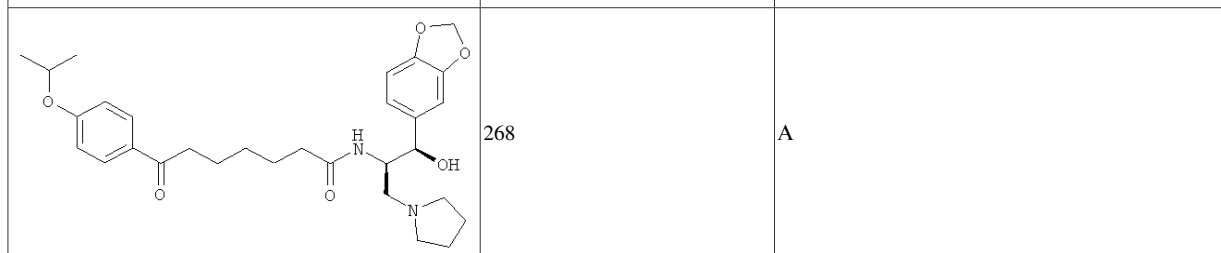
10



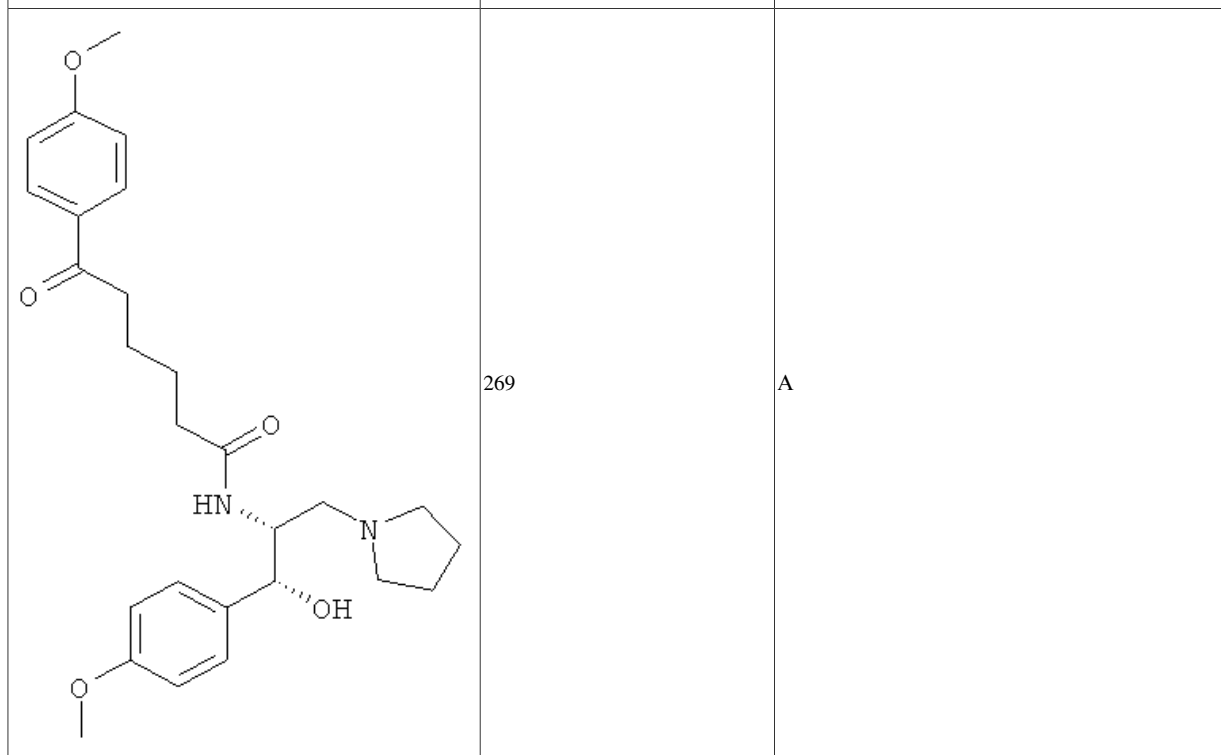
15



20



25



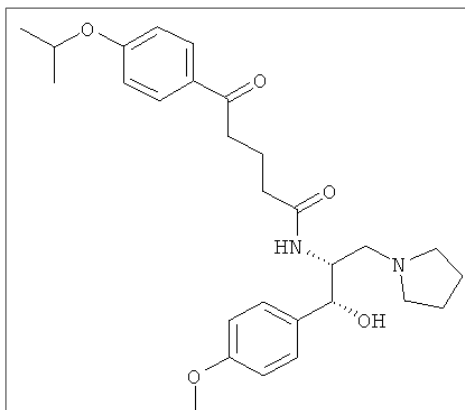
35

40

45

5

10

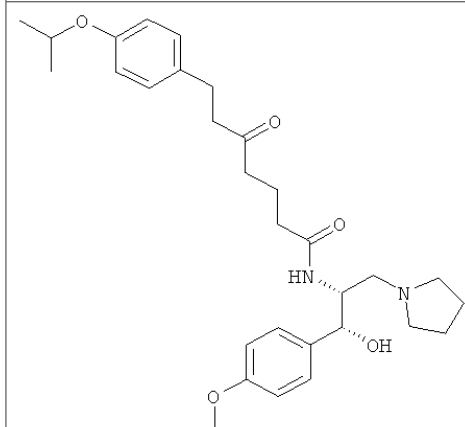


270

A

15

20



271

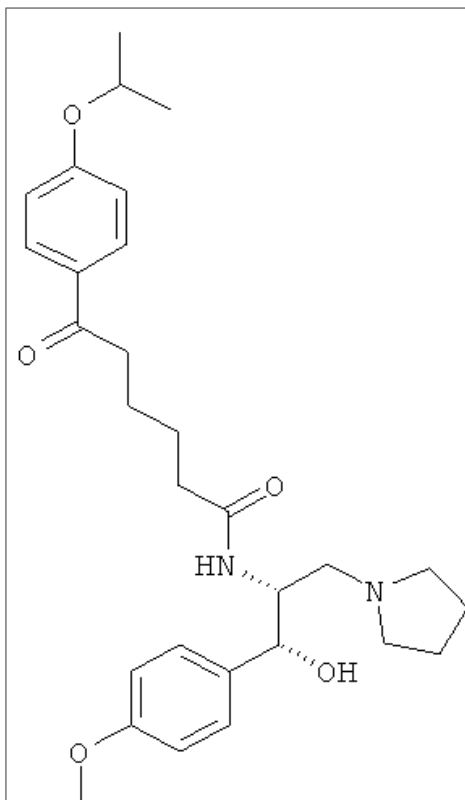
A

25

30

35

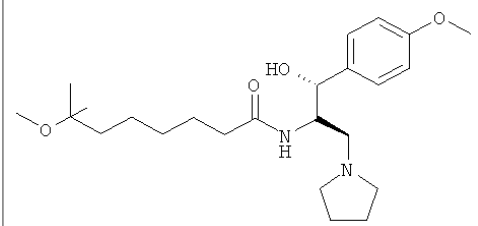
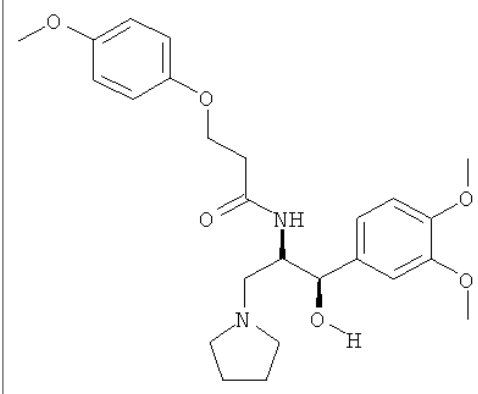
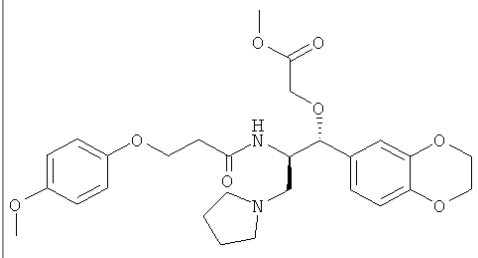
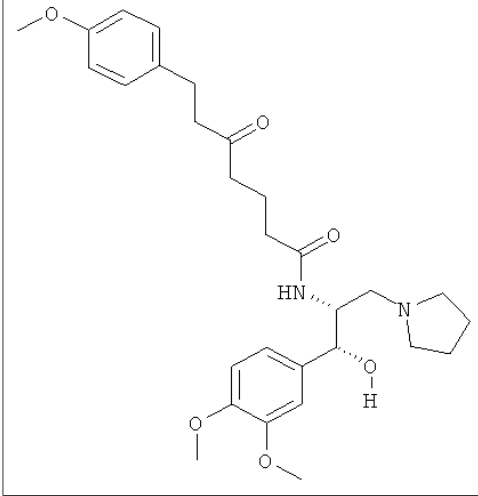
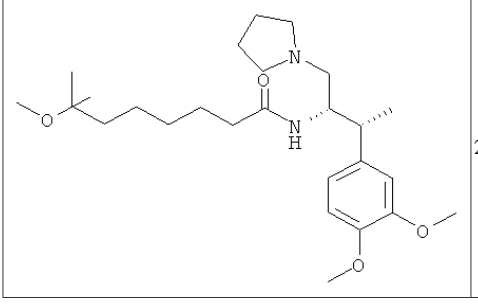
40



272

A

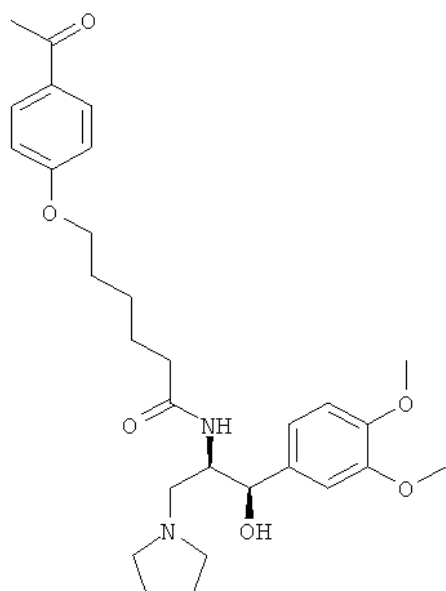
45

5	 273	B
10 15	 274	C
20	 275	A
25 30 35	 276	B
40 45	 277	D

5

10

15



278

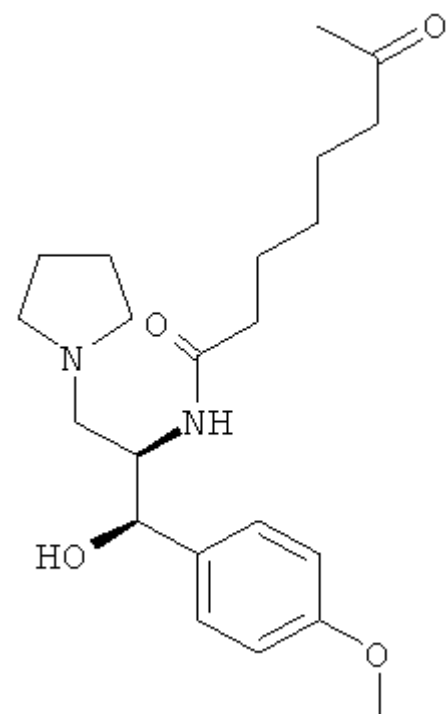
C

20

25

30

35

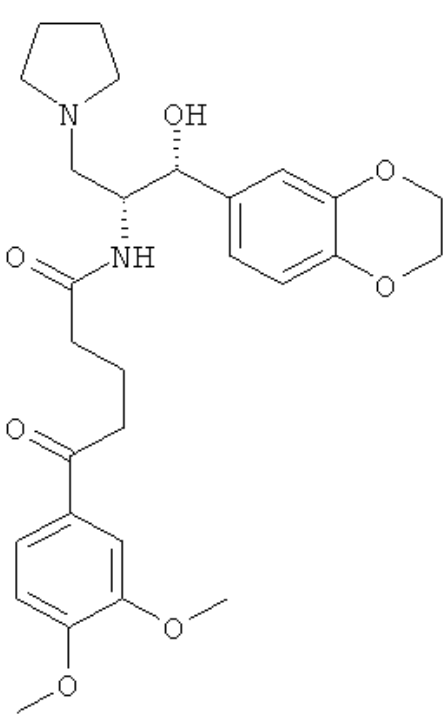
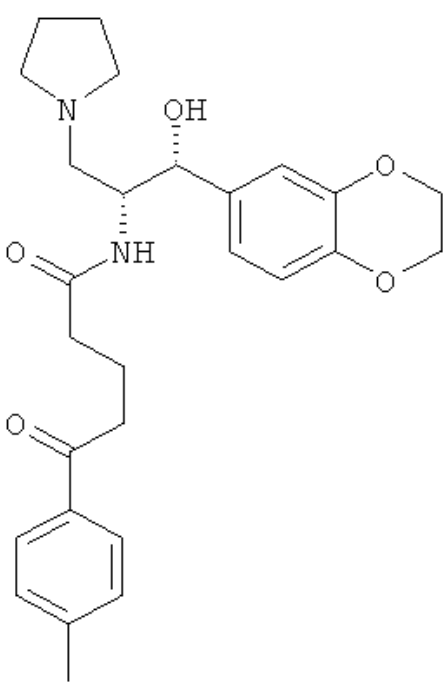
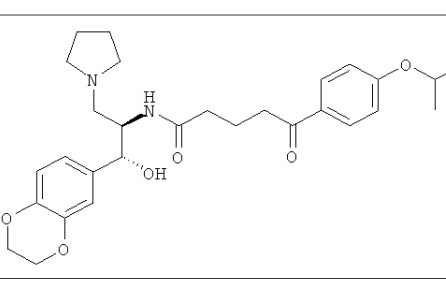


279

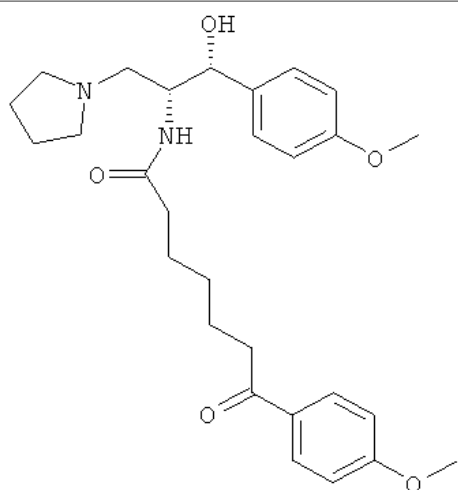
C

40

45

5 10 15		282	C
20 25 30 35		283	A
40 45		284	A

5

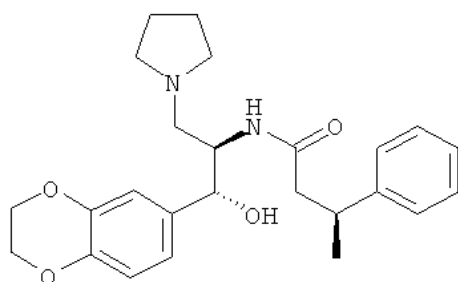


285

A

10

15

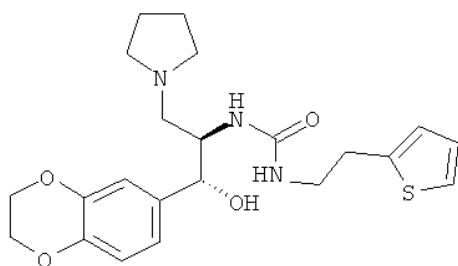


286

D

20

25



287

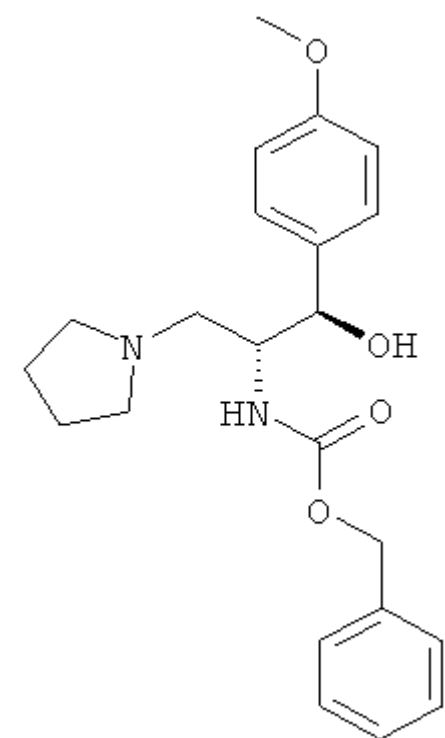
^

30

35

40

45



289

B

5

10

15

20

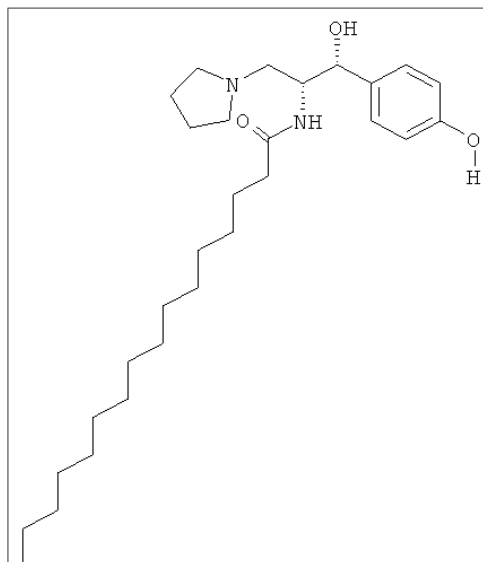
25

30

35

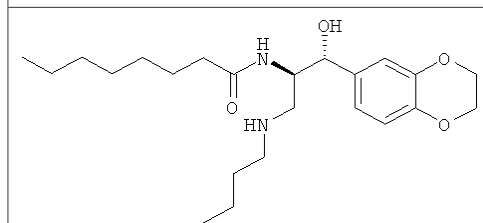
40

45



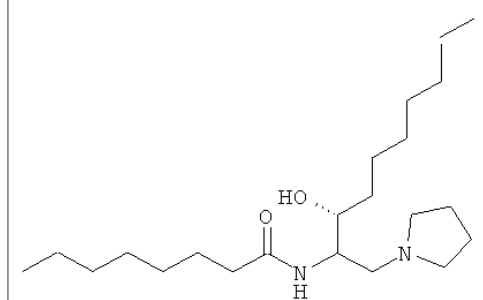
309

A



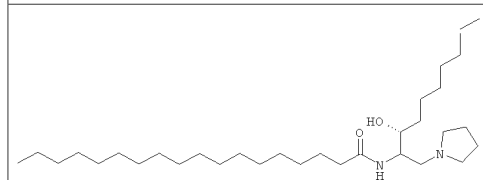
310

C



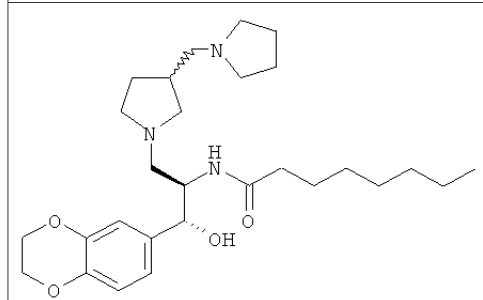
311

C



312

B



313

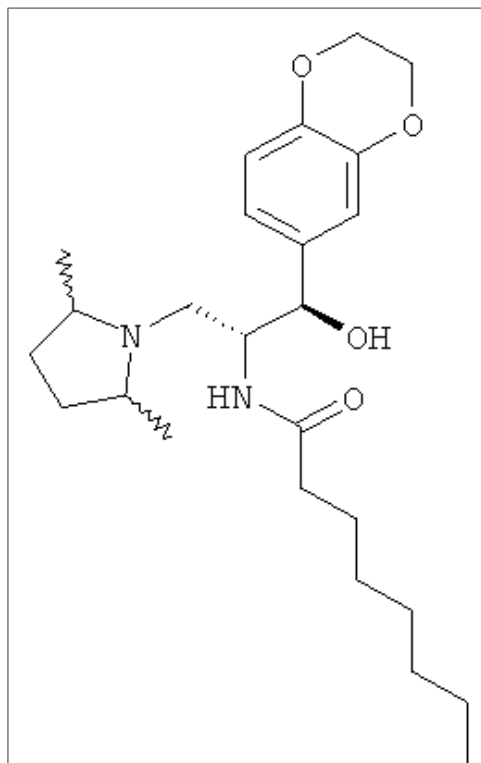
A

5

10

15

20



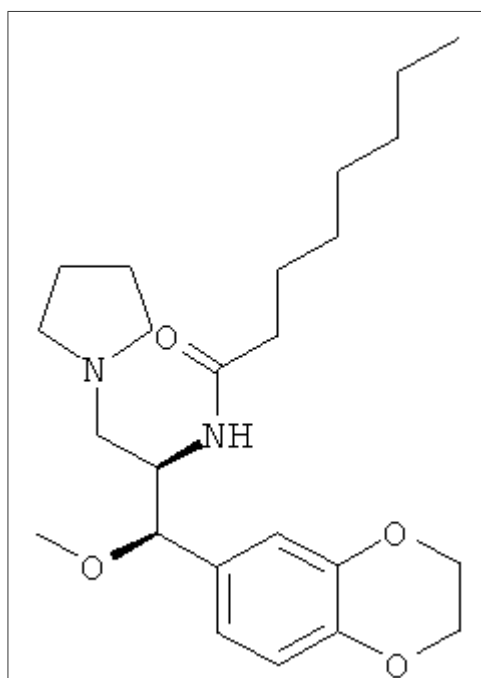
314

C

25

30

35

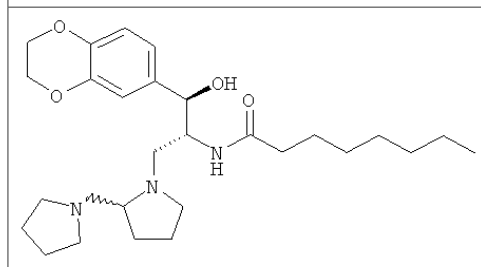


315

B

40

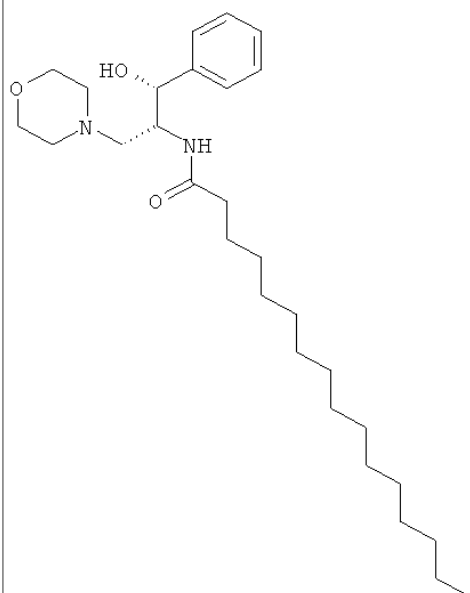
45



316

D

5



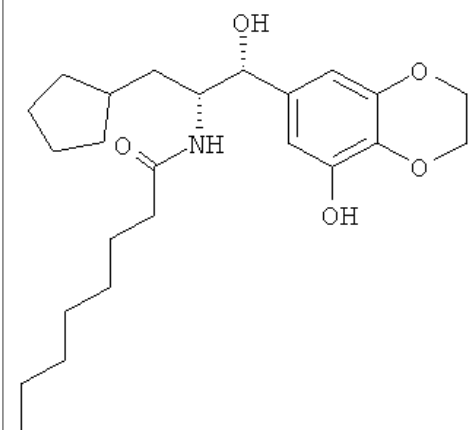
10

15

317

B

20

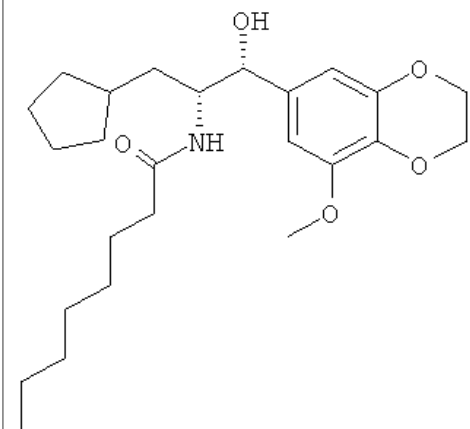


25

318

B

30



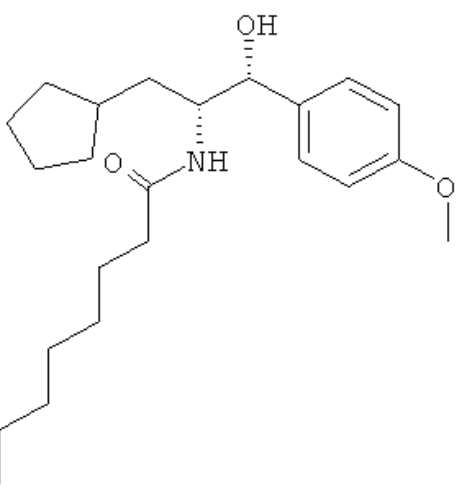
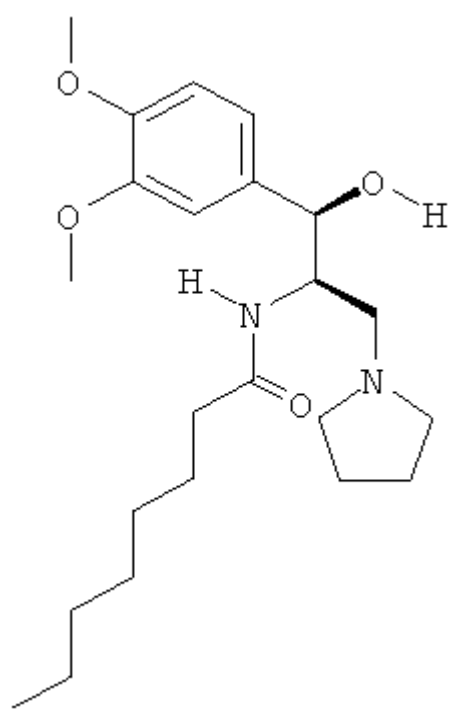
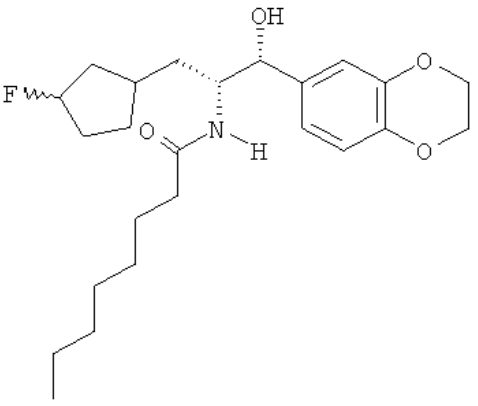
35

319

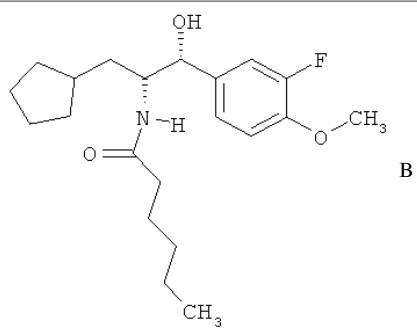
B

40

45

5		320	A
10			
15		321	C
20			
25			
30			
35		322	B
40			
45	Таблица 3: IC50 значения Структура	IC50_мкм_среднее	Соединение

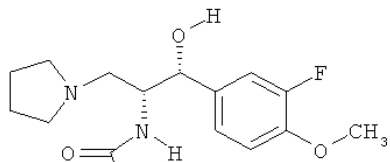
5



B

340

10

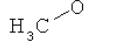


A

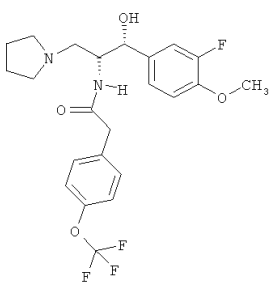
341

15

20



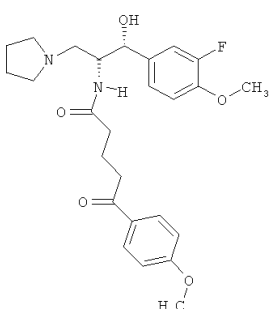
25



B

342

30

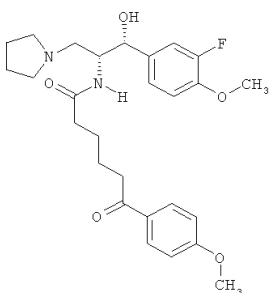


B

343

35

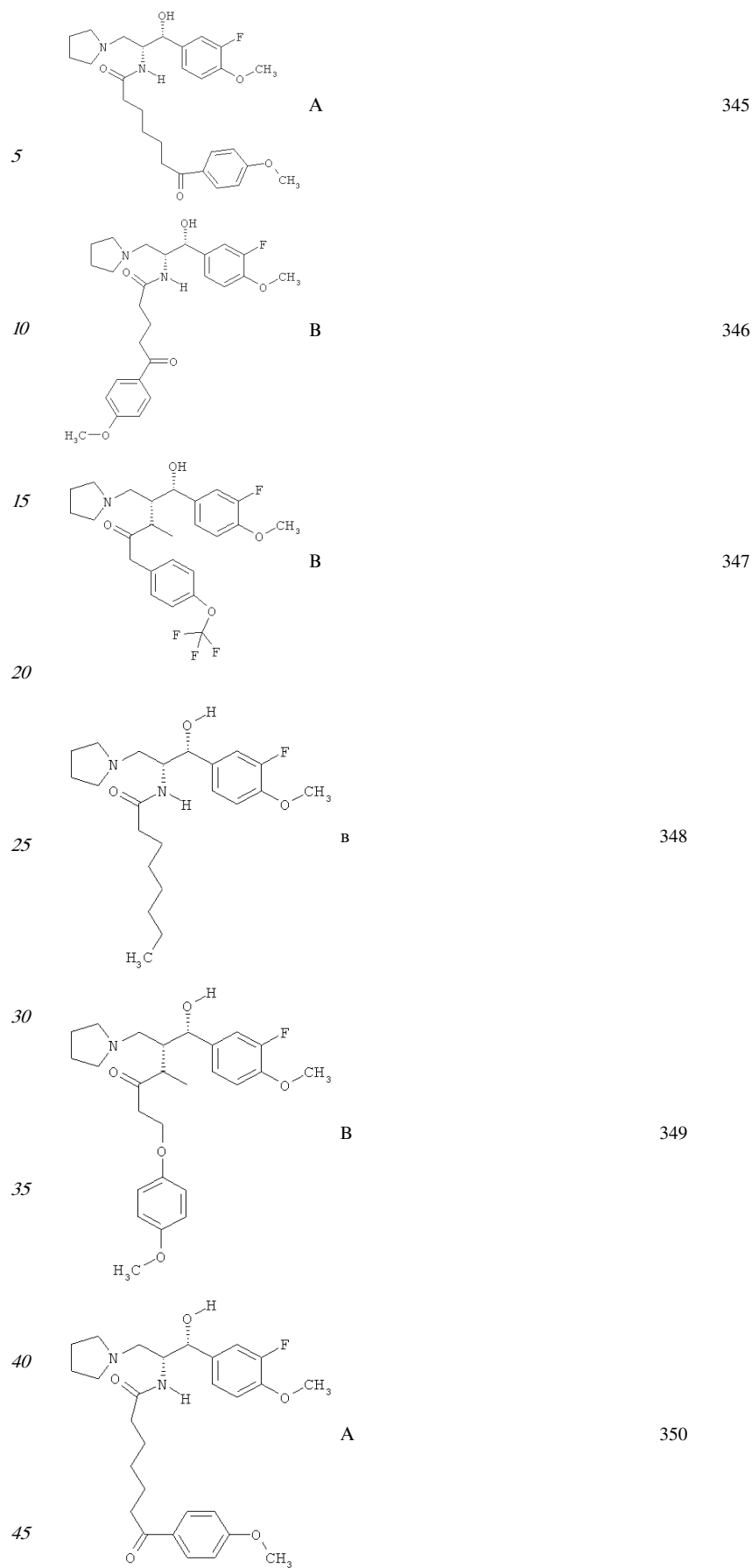
40

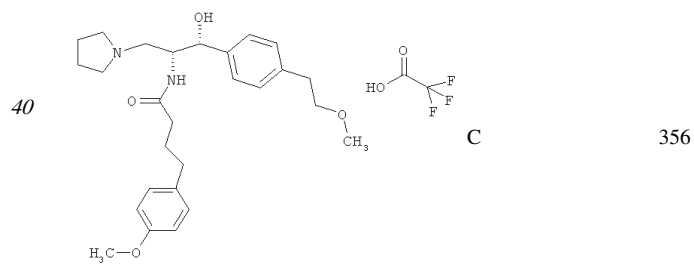
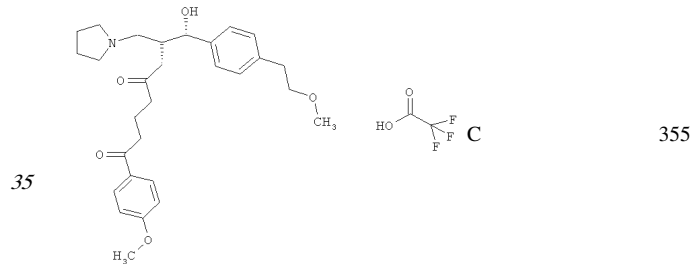
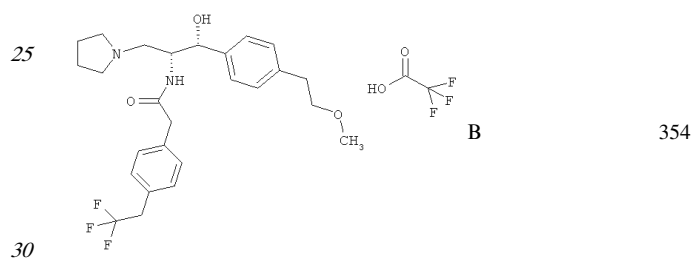
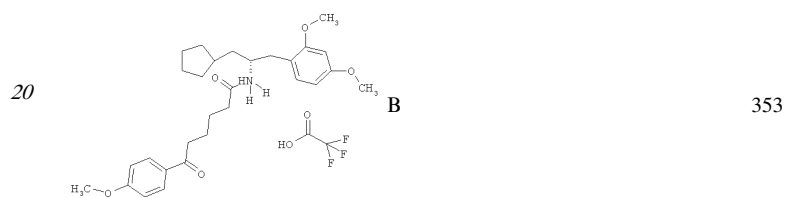
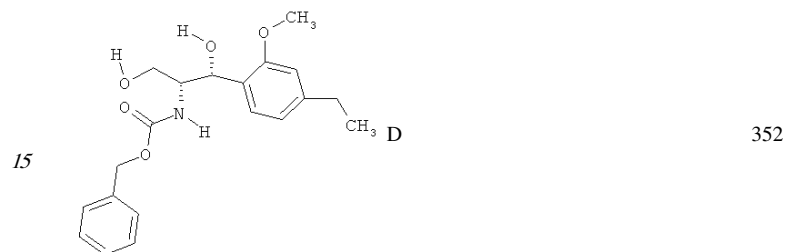
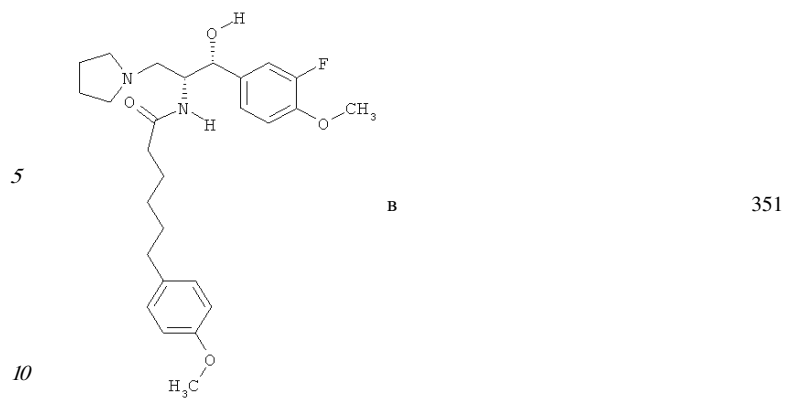


A

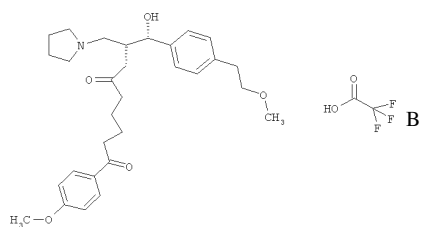
344

45

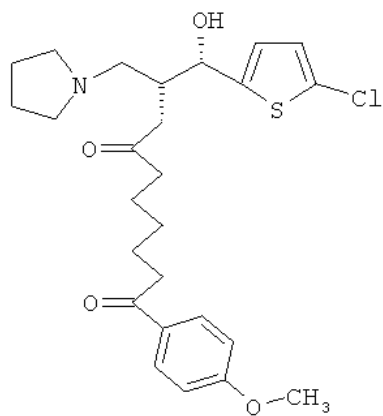




45

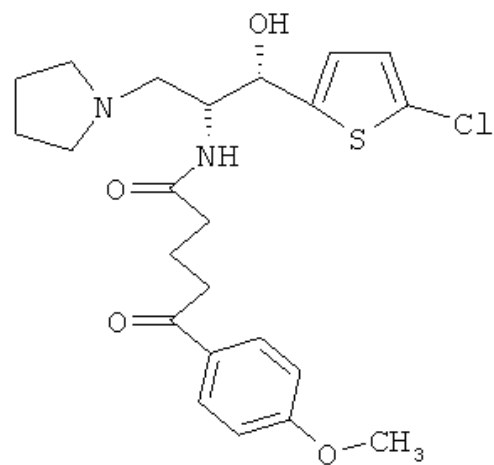


357



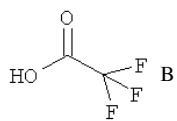
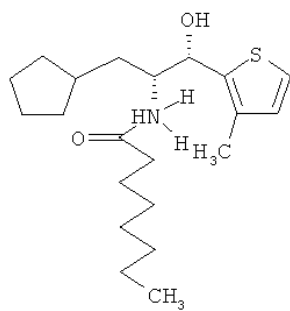
A

358



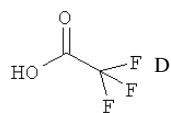
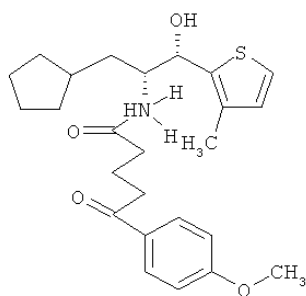
B

359



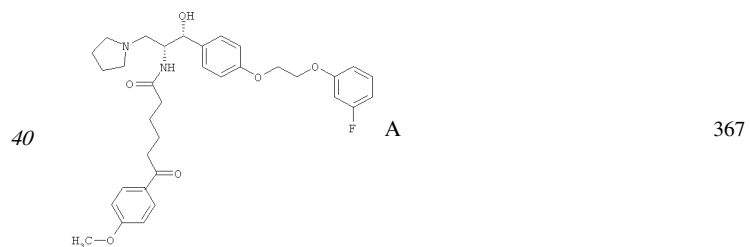
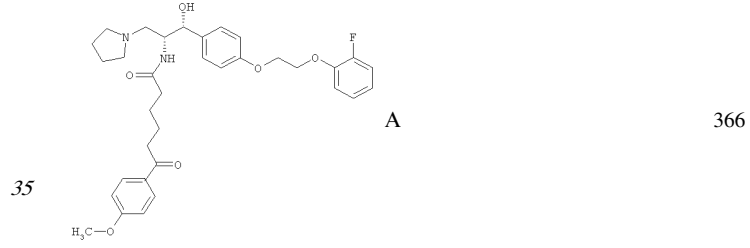
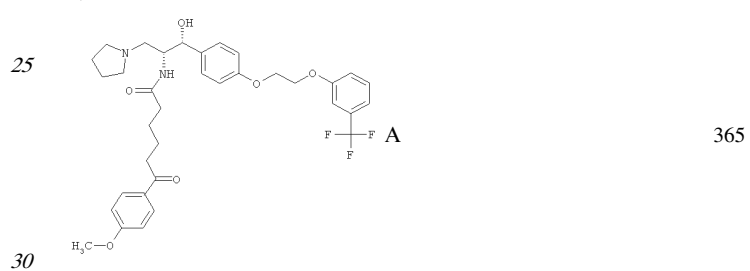
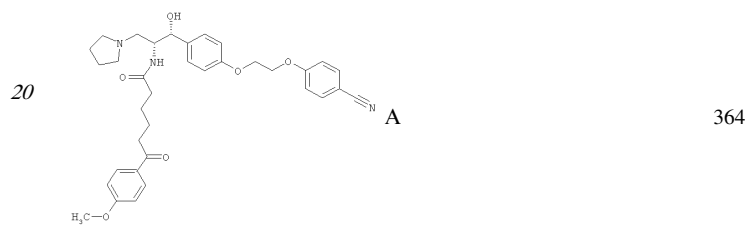
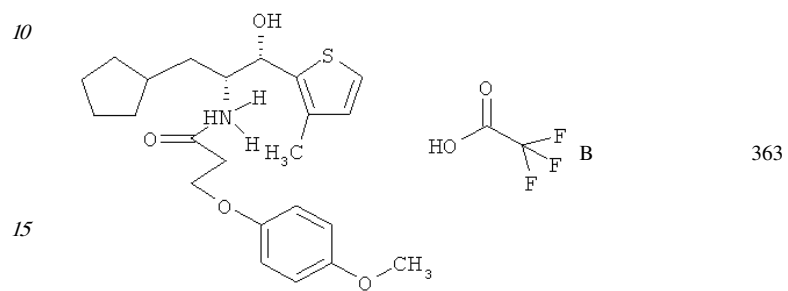
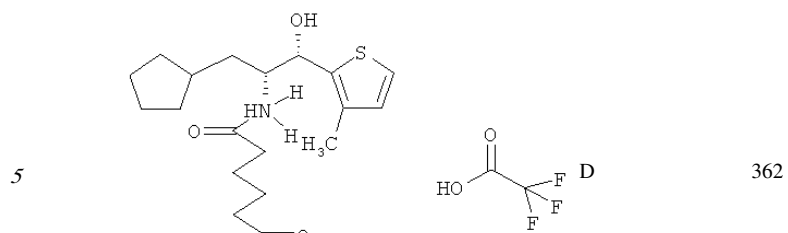
B

360

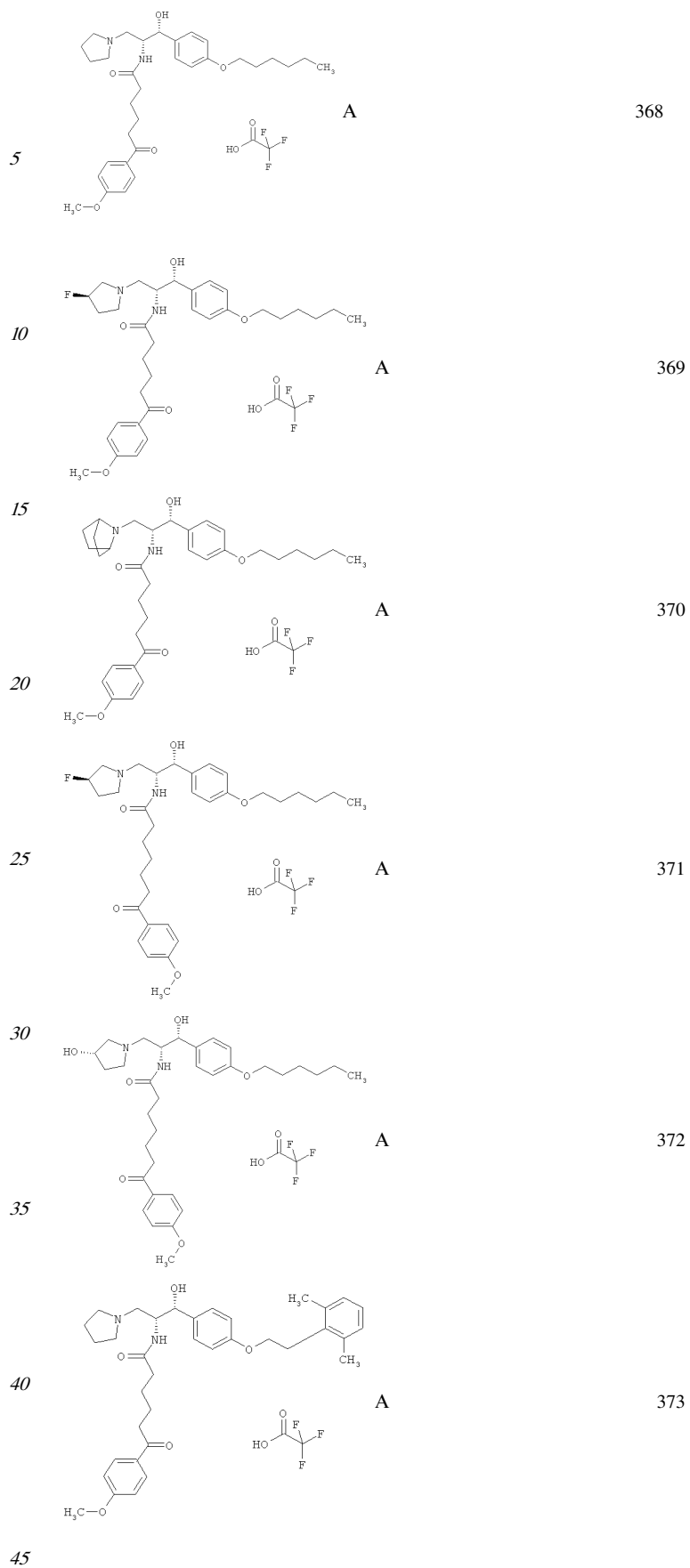


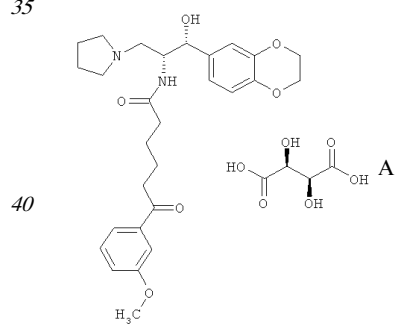
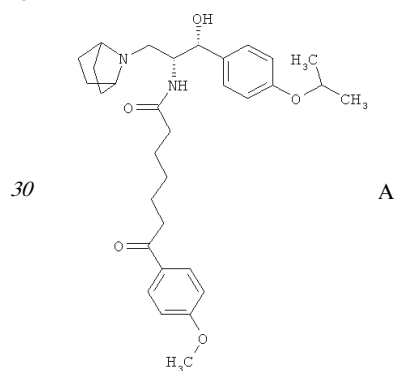
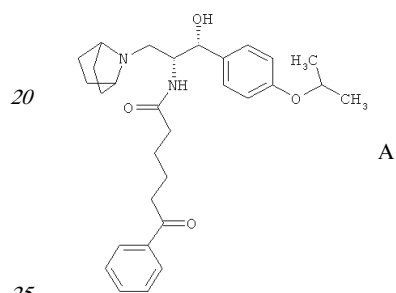
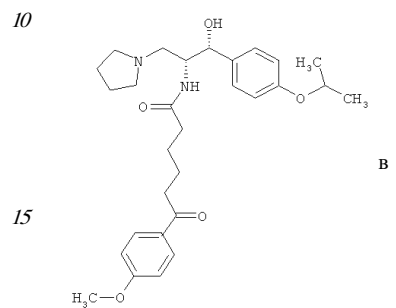
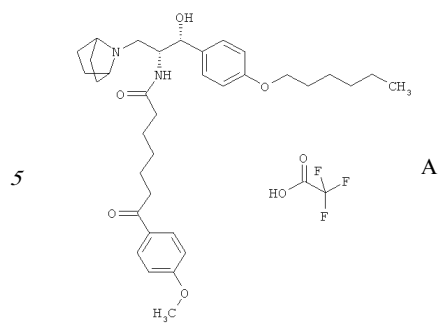
D

361

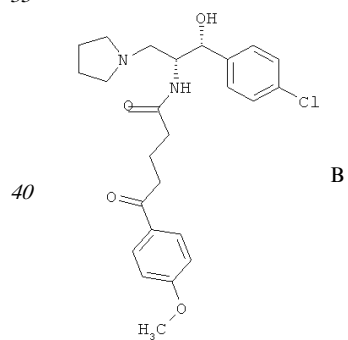
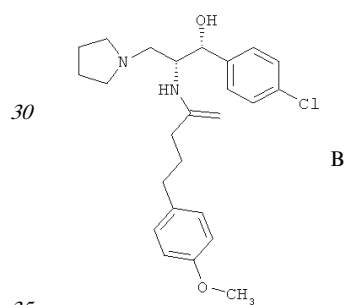
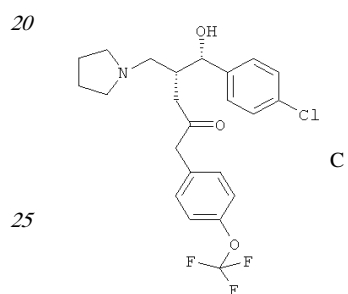
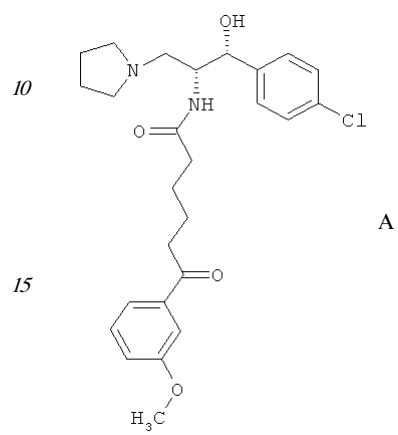
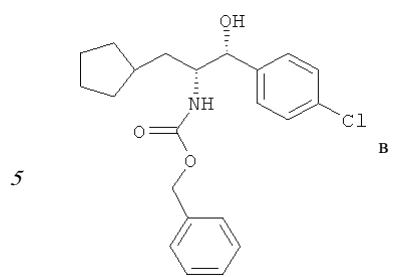


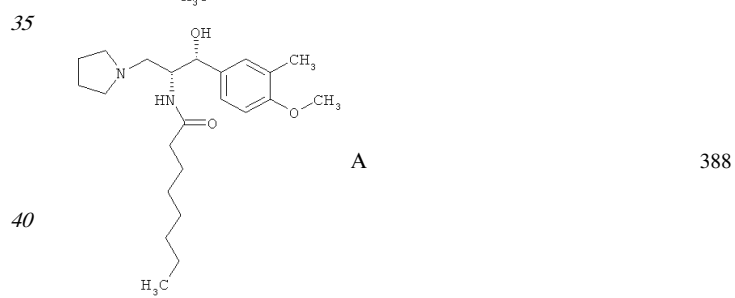
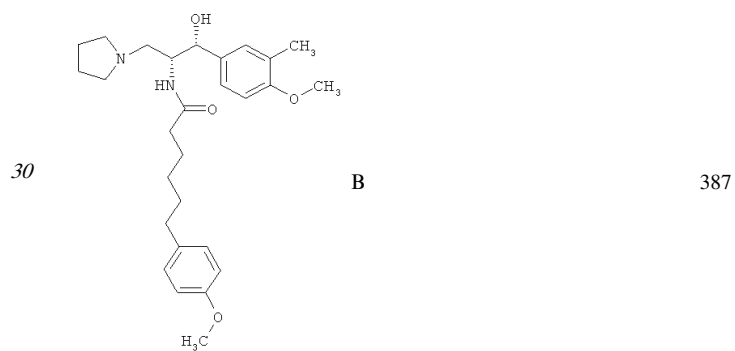
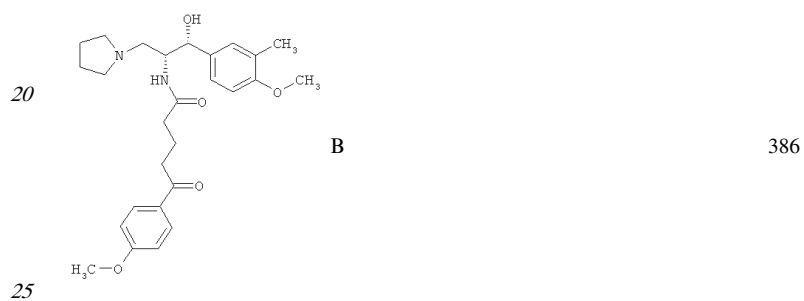
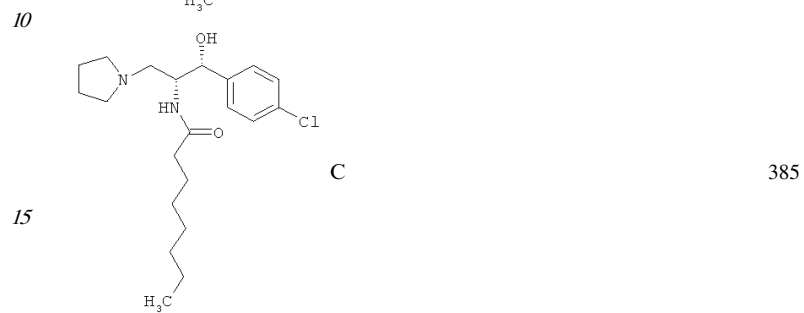
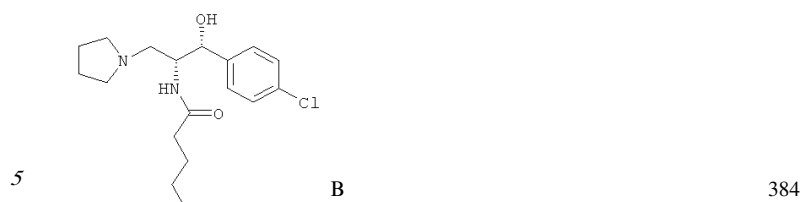
45



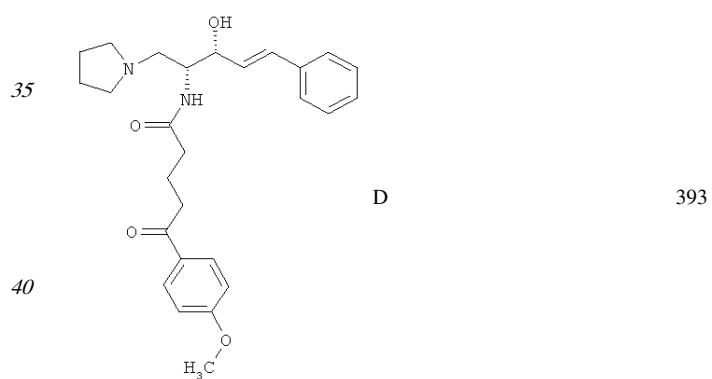
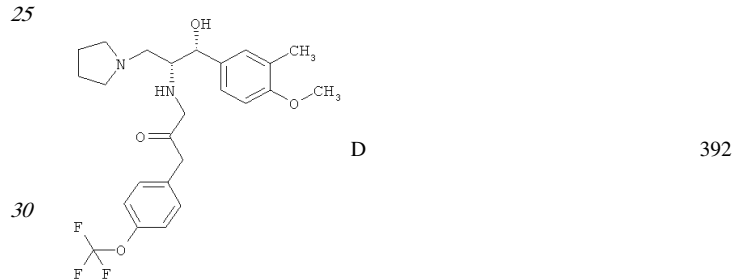
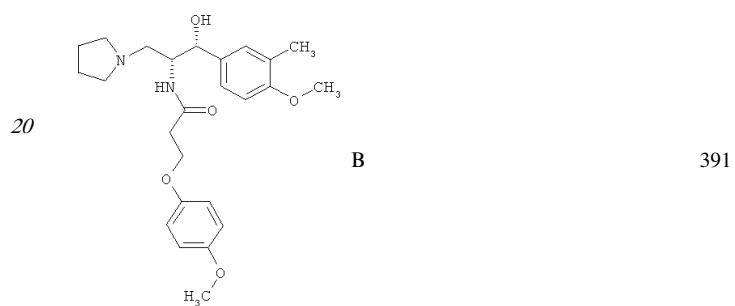
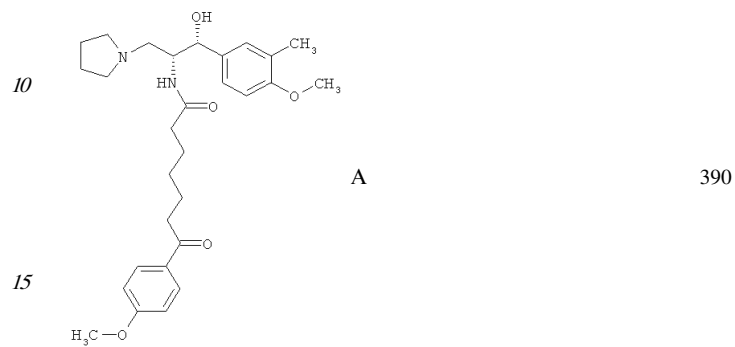
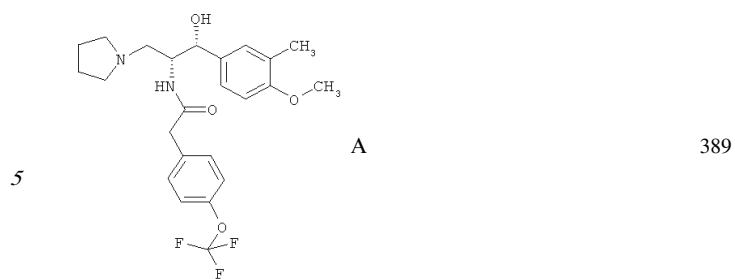


45

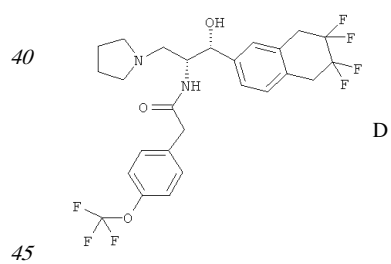
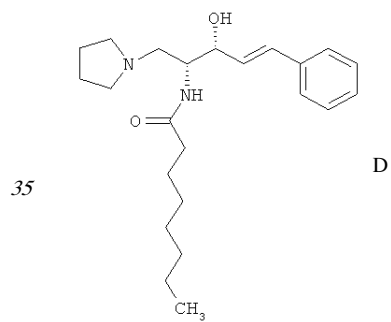
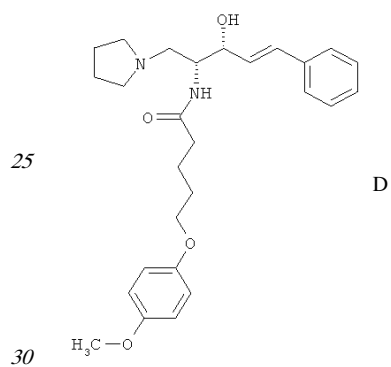
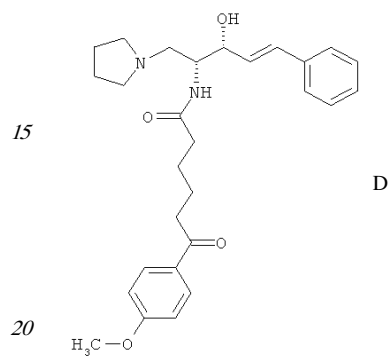
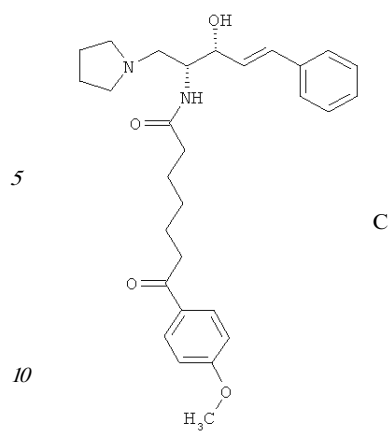


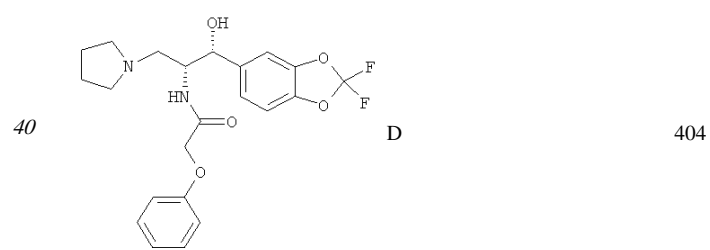
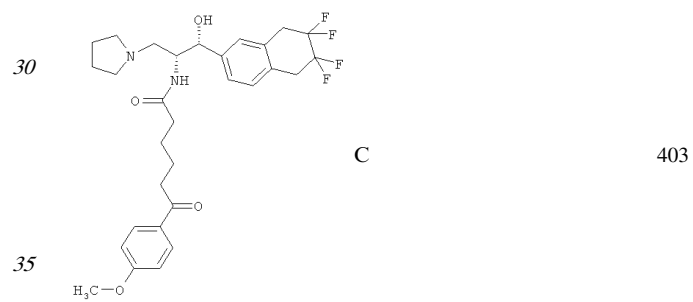
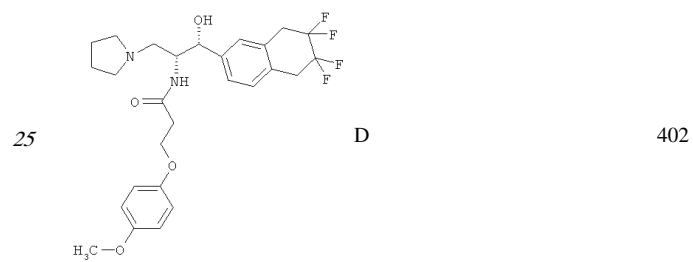
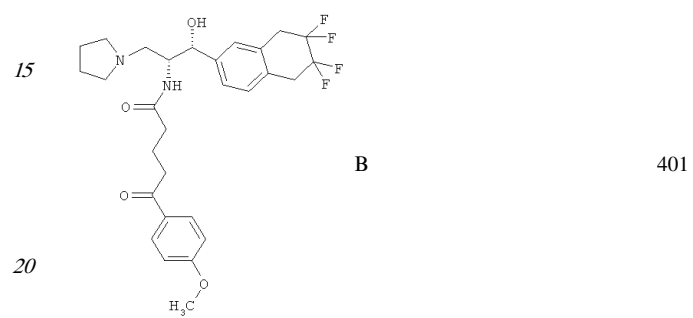
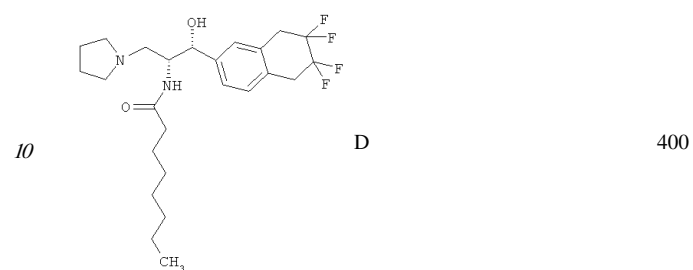
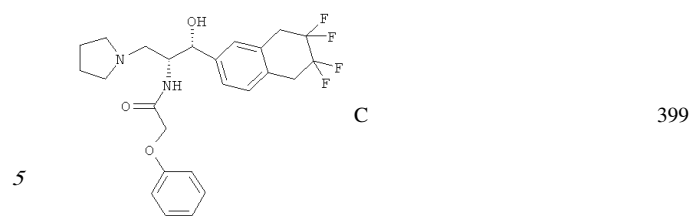


45

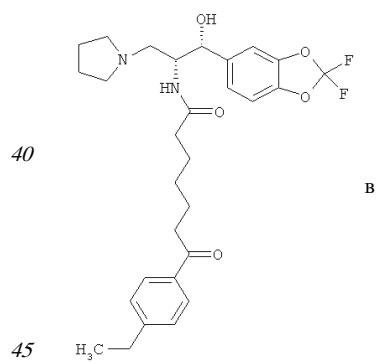
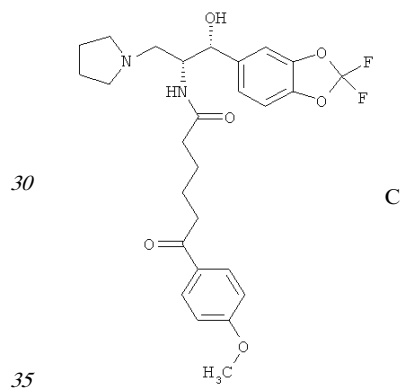
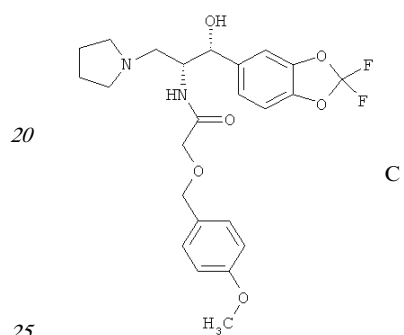
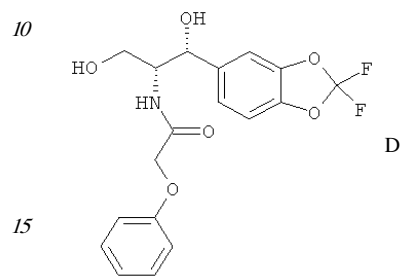
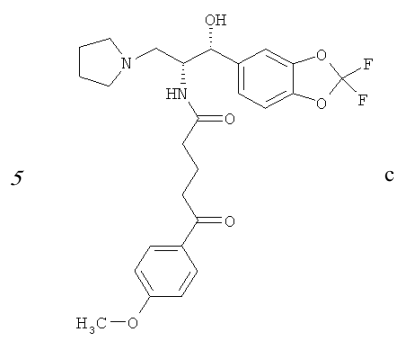


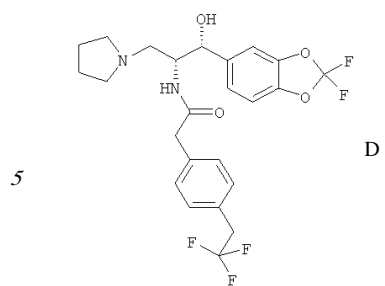
45



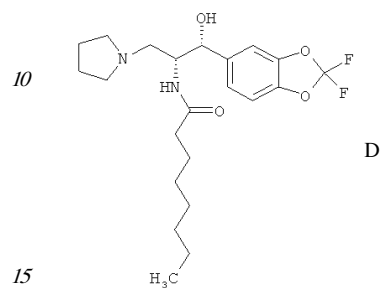


45

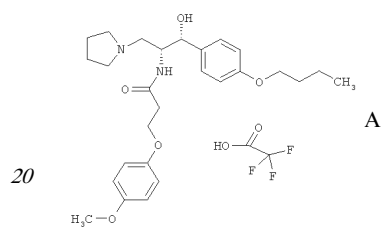




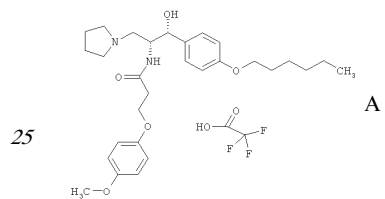
410



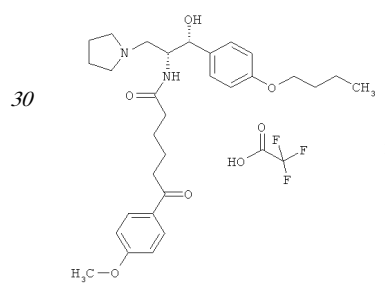
411



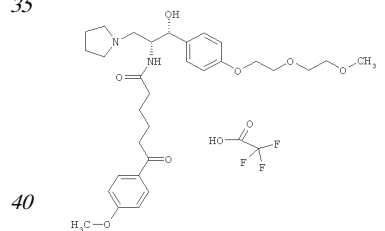
412



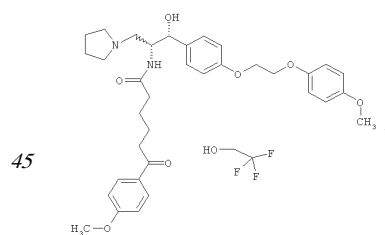
413



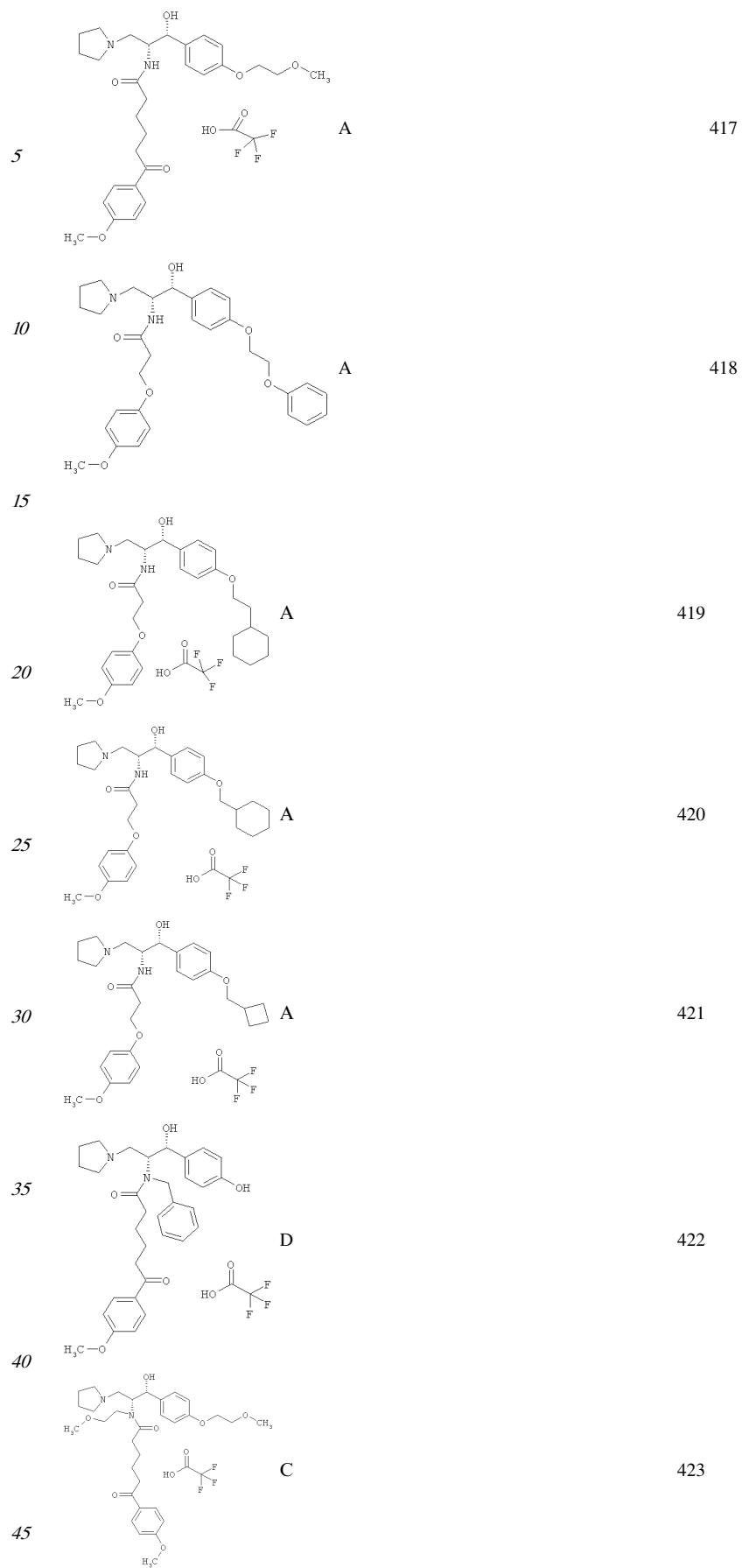
414

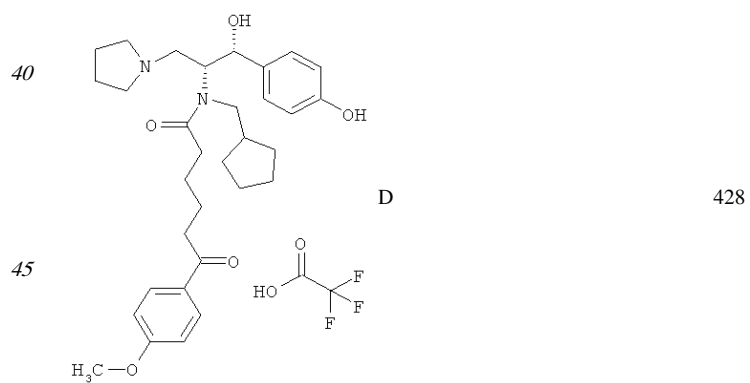
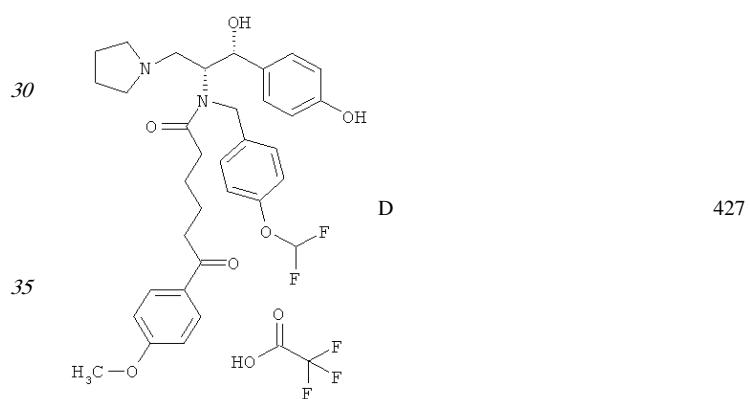
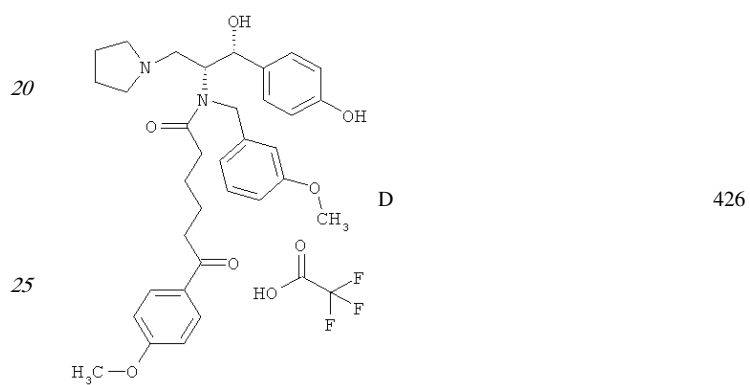
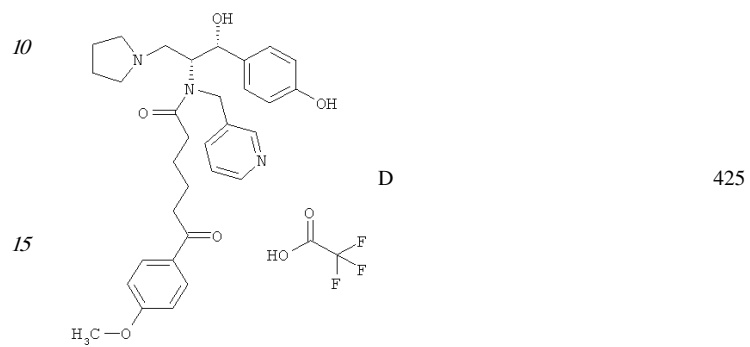
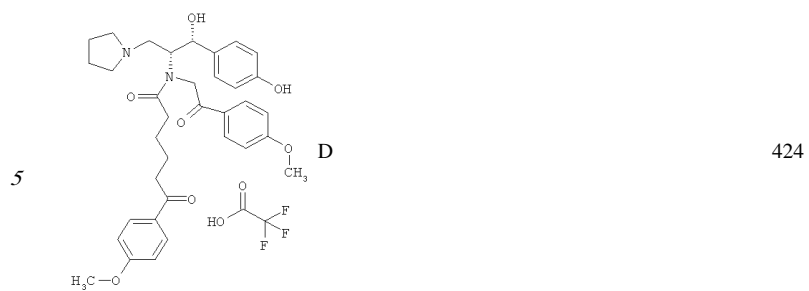


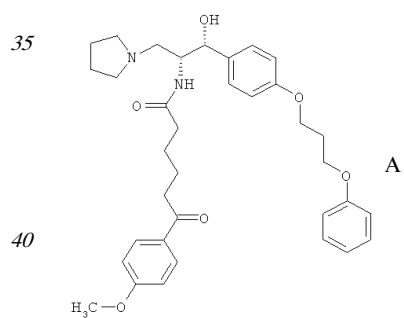
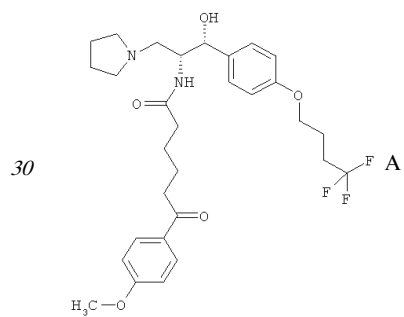
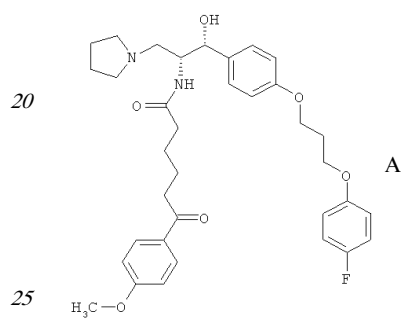
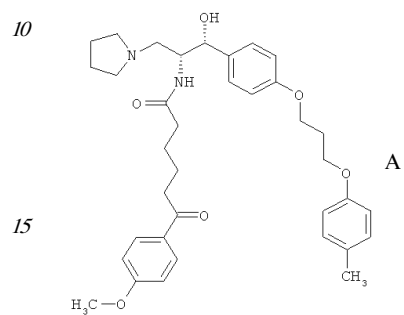
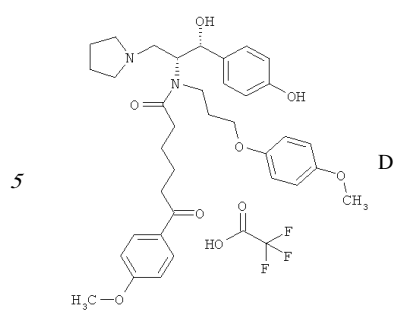
415

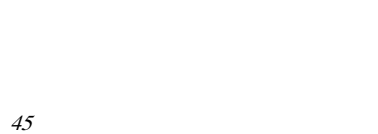
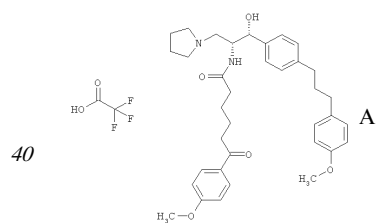
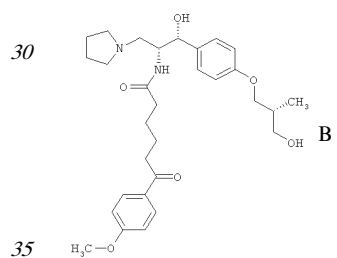
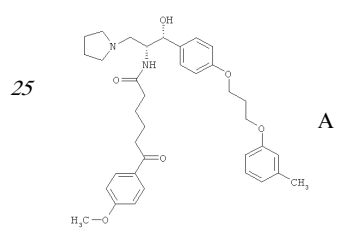
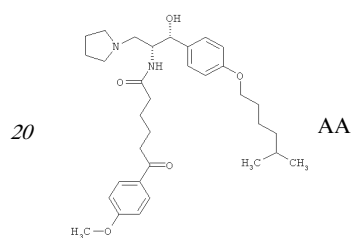
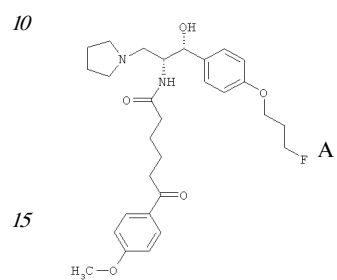
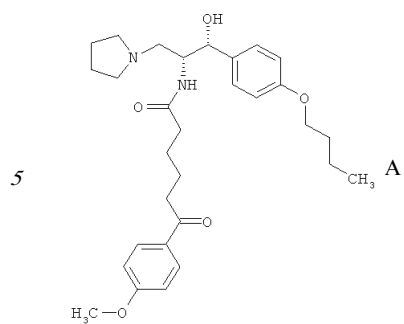


416

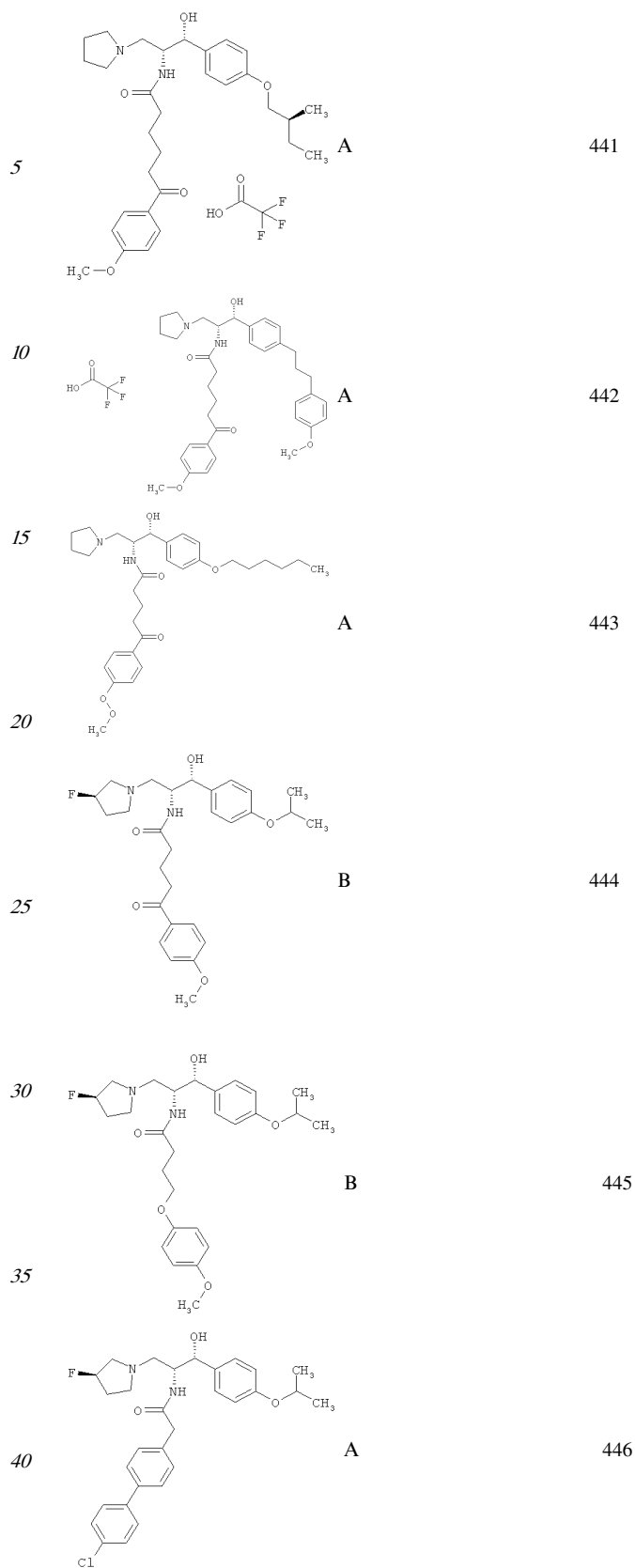


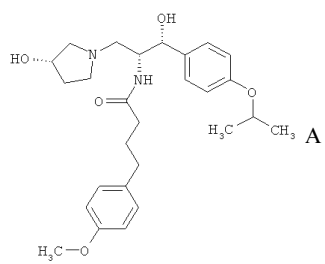




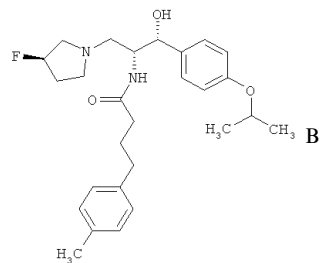


45

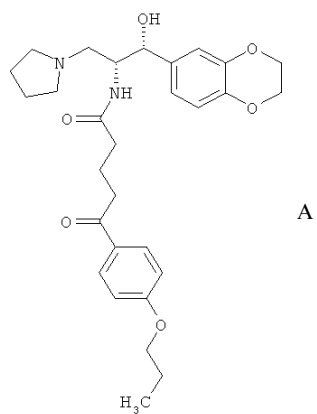




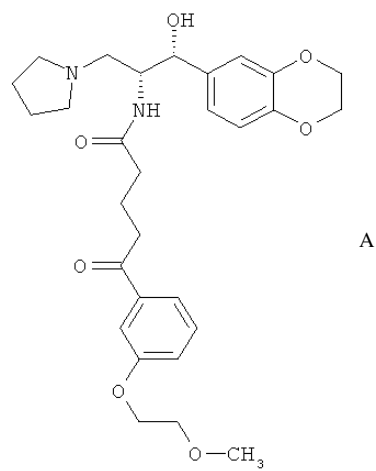
447



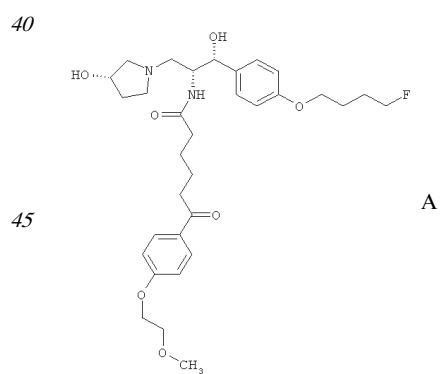
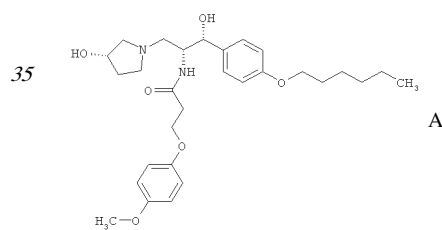
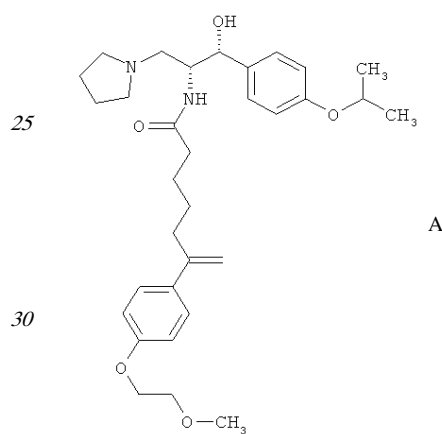
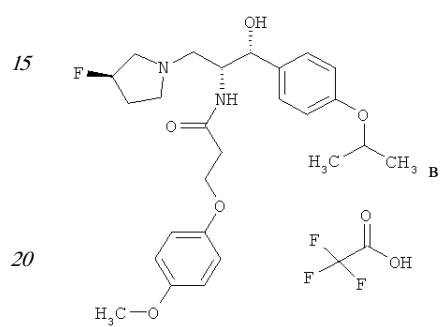
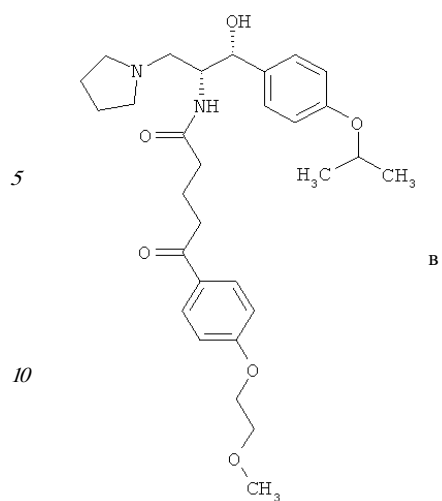
448

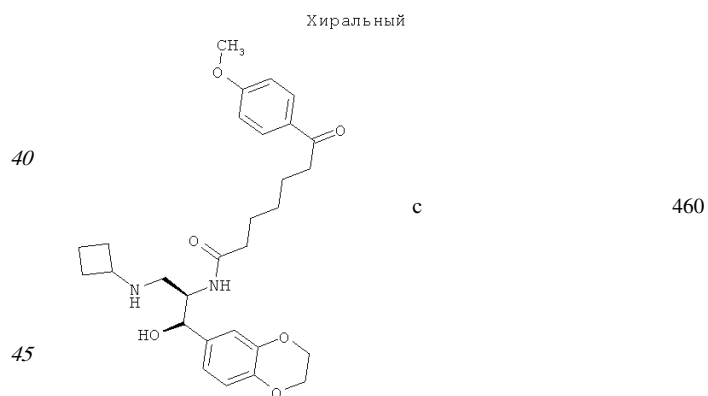
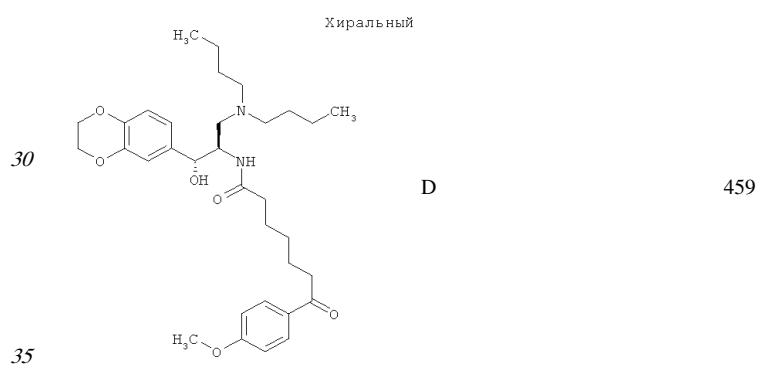
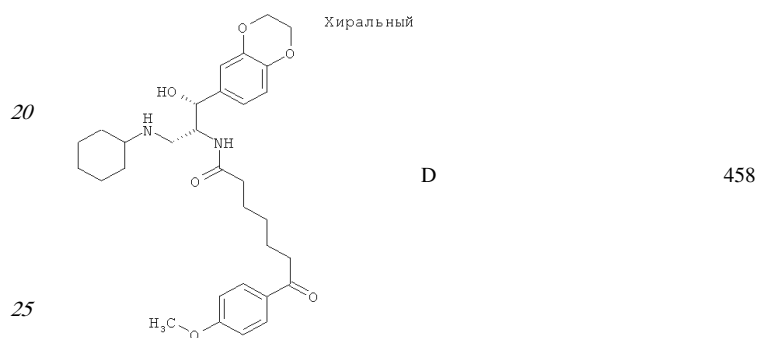
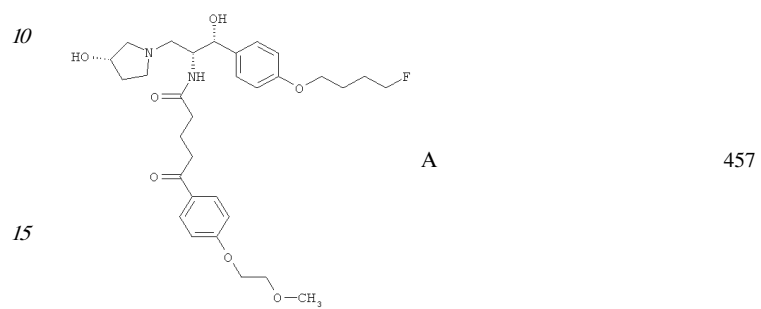
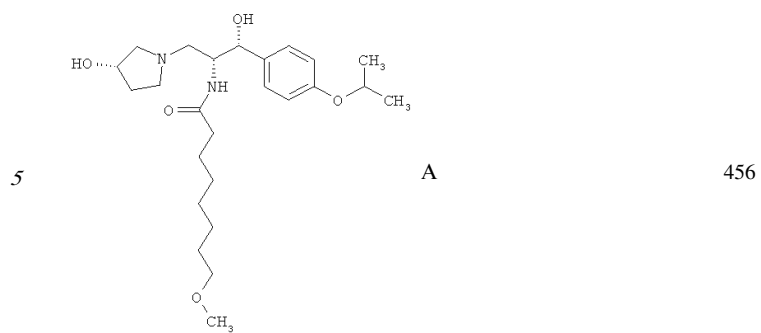


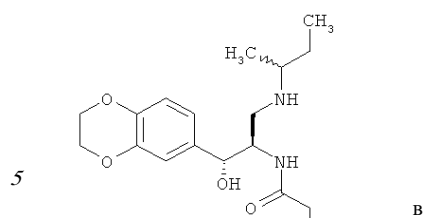
449



450

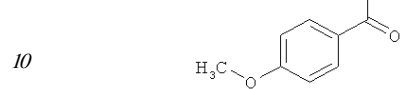




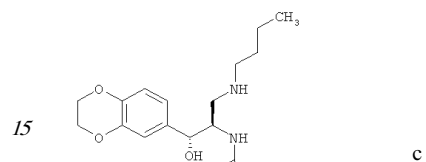


B

461

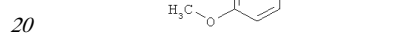


Хиральный

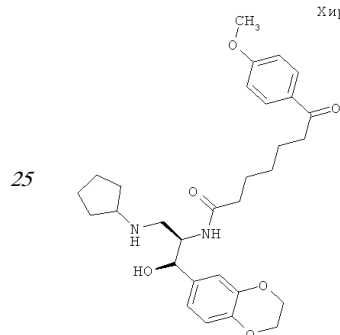


C

462

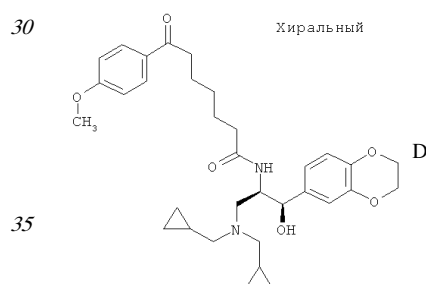


Хиральный



B

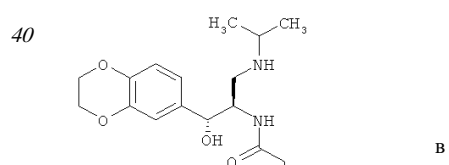
463



Хиральный

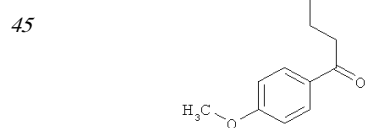
D

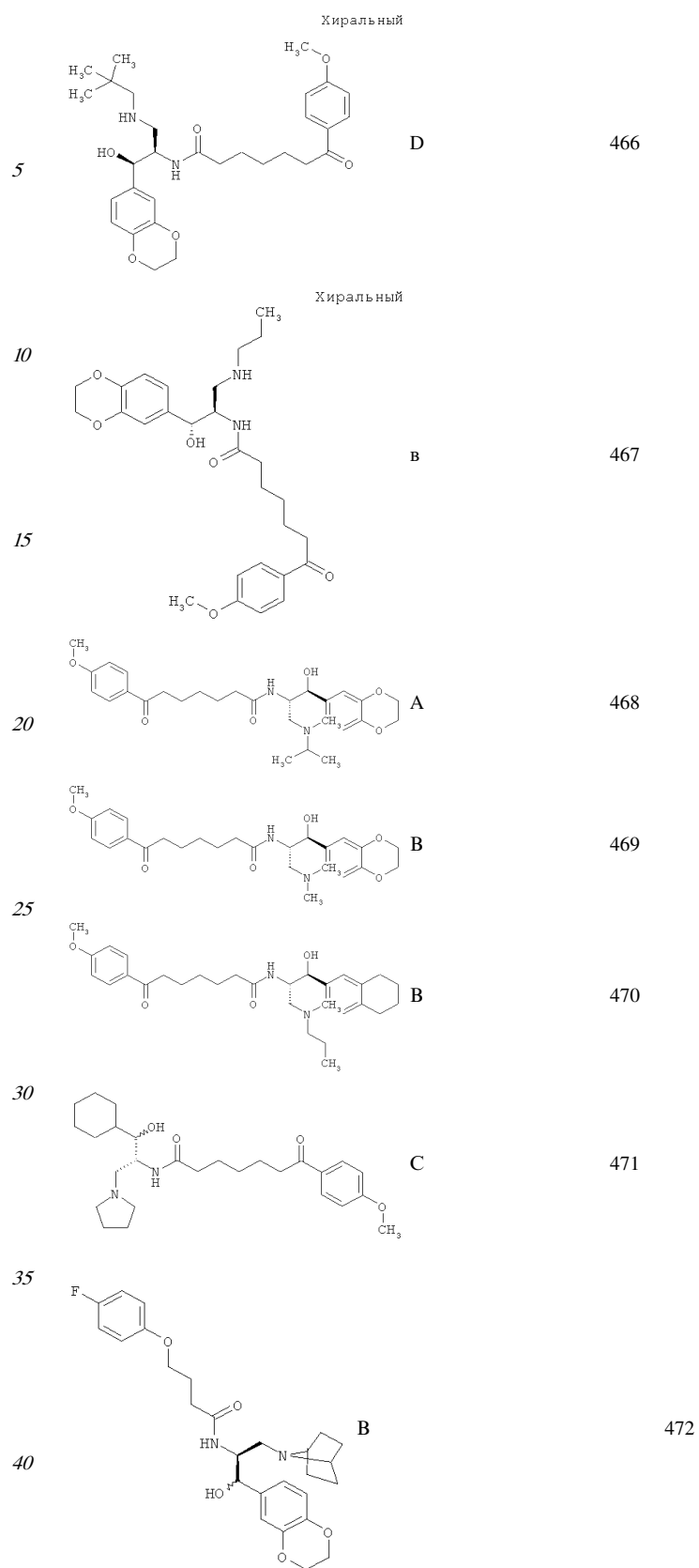
464

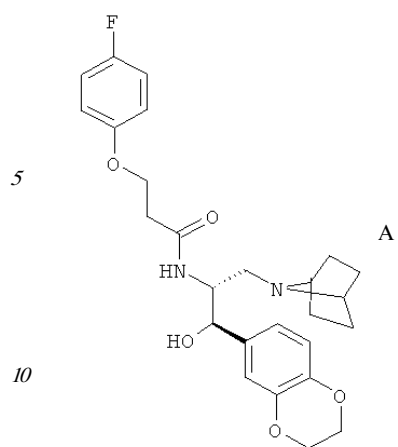


B

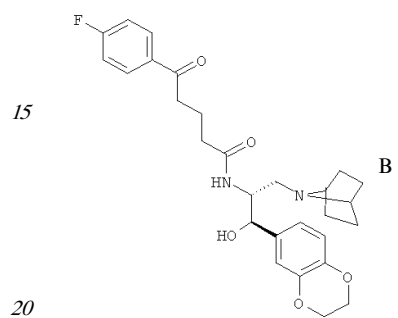
465



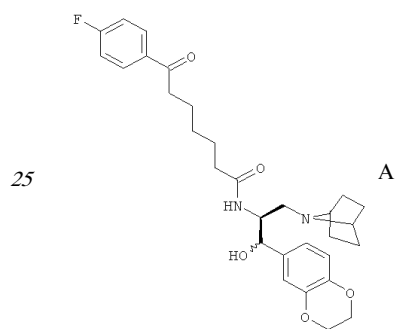




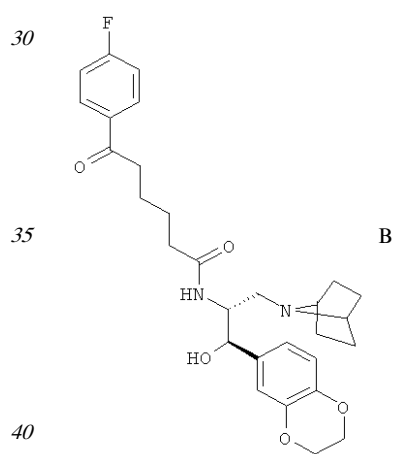
473



474

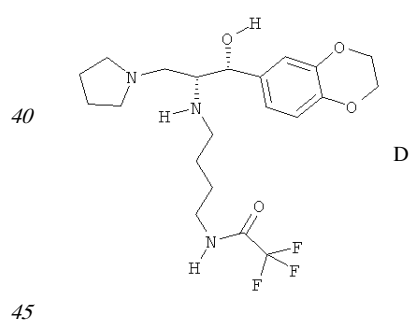
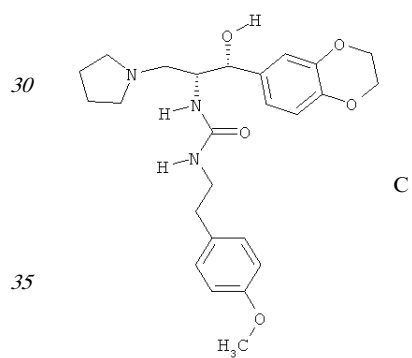
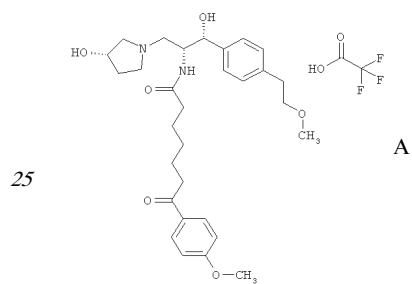
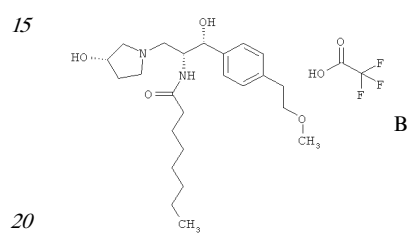
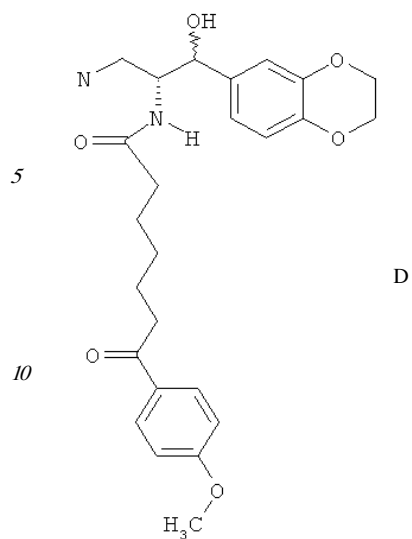


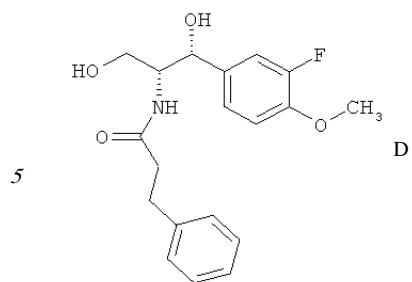
475



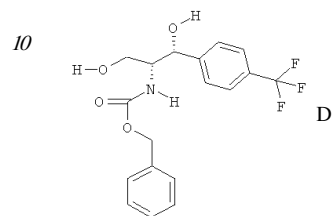
476

45

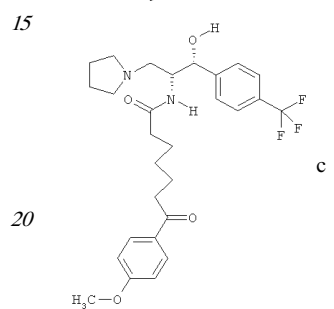




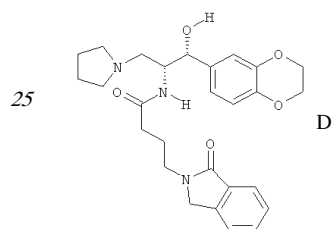
482



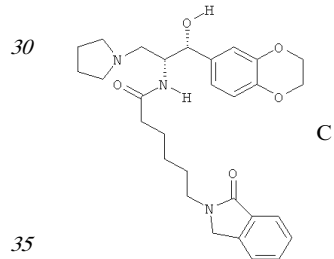
483



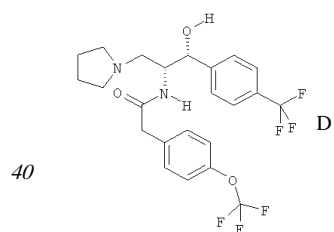
484



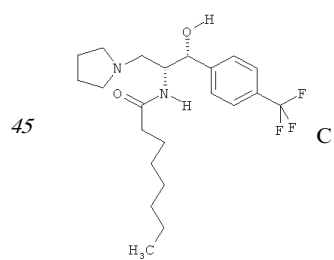
485



486



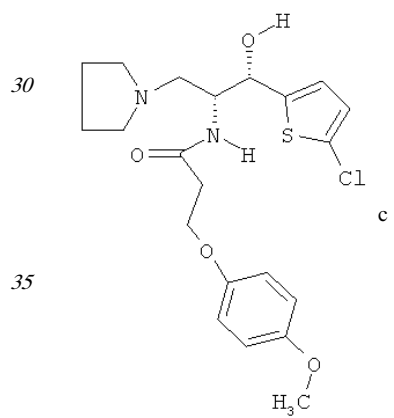
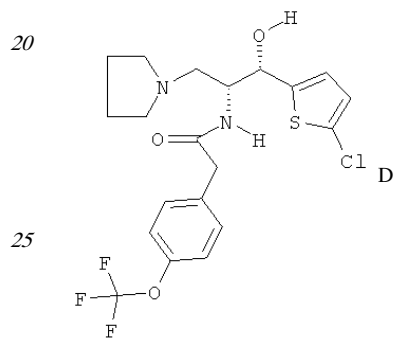
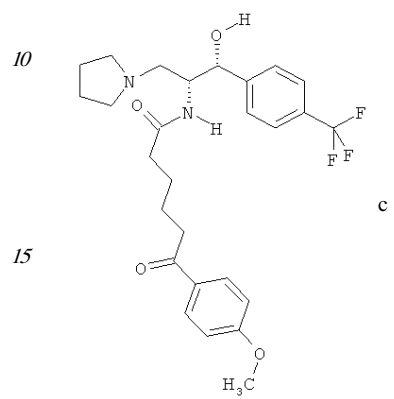
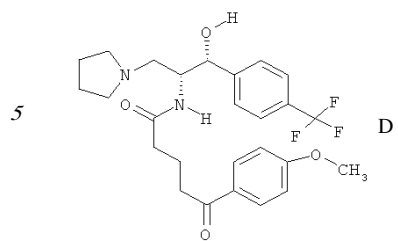
487



488

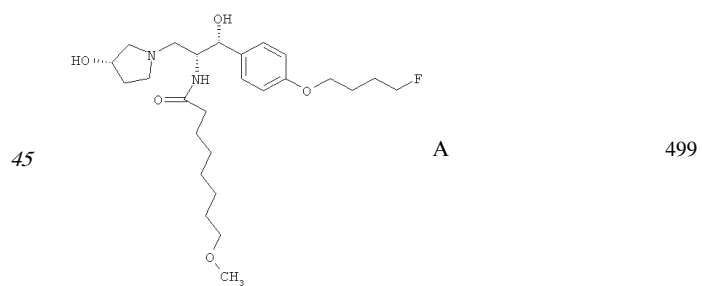
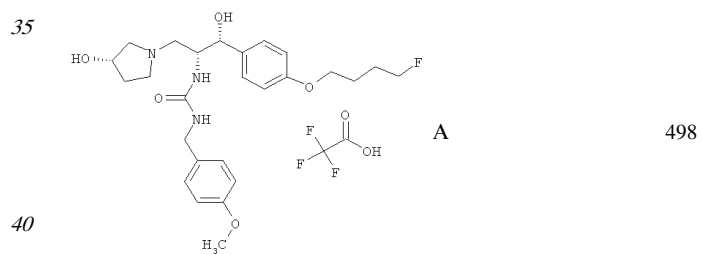
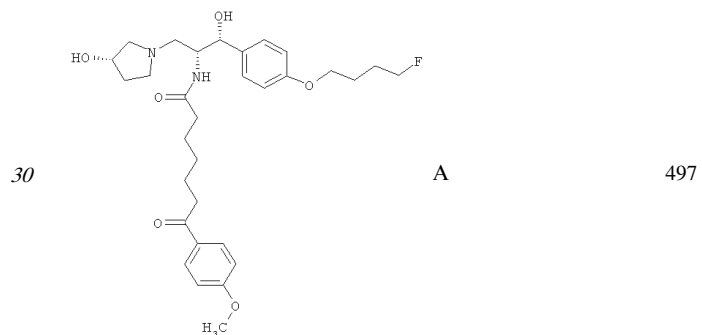
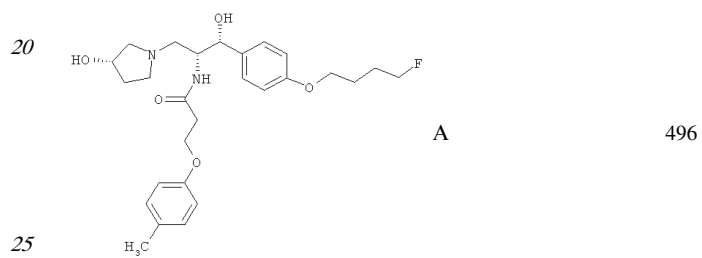
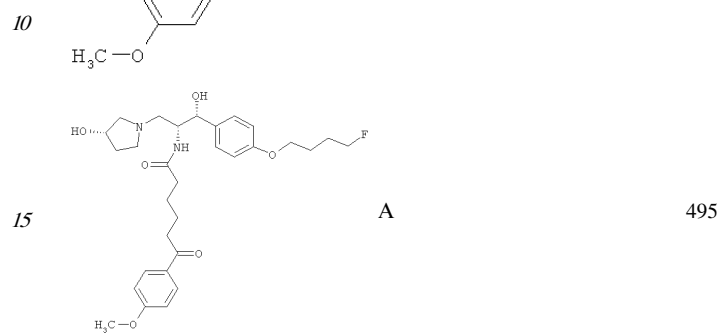
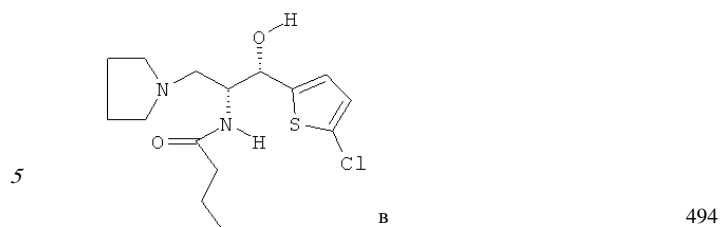
D

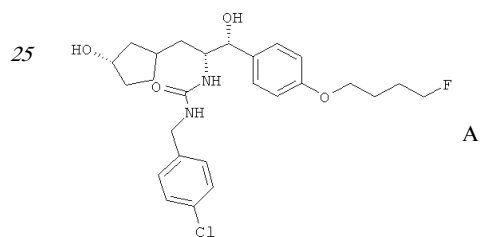
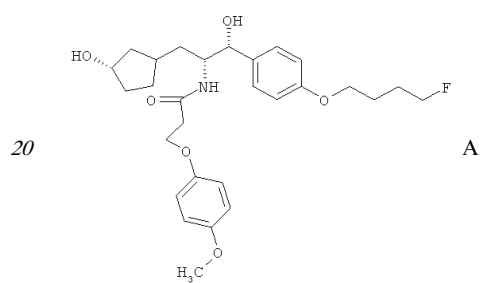
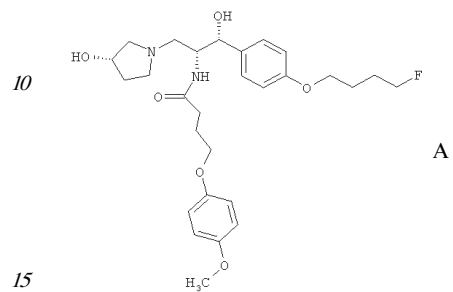
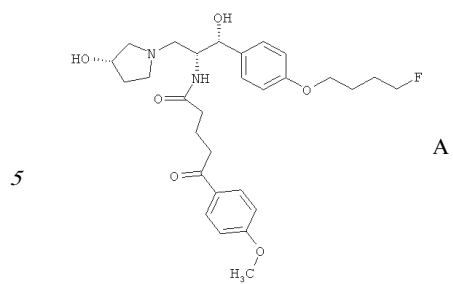
489



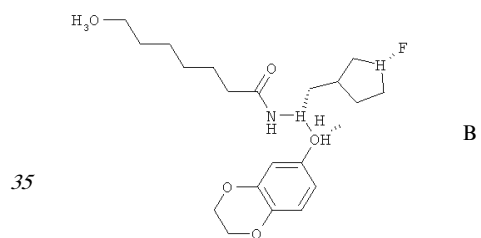
40

45

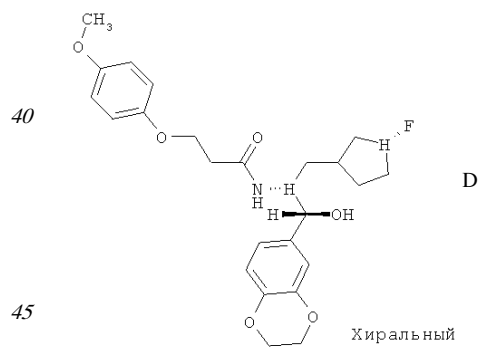




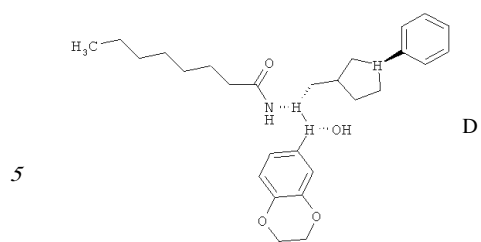
Хиральный



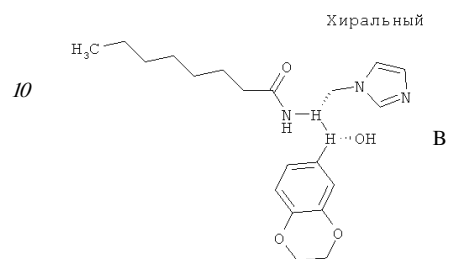
Хиральный



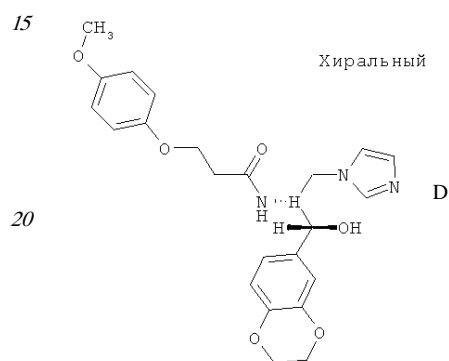
Хиральный



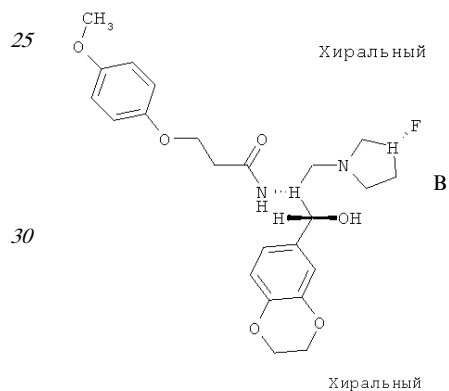
506



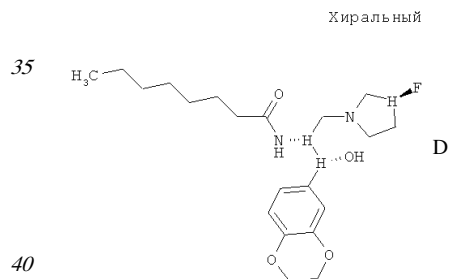
507



508

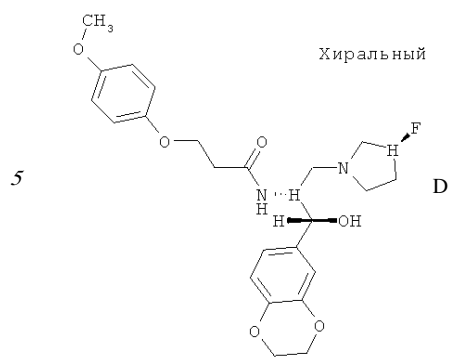


509

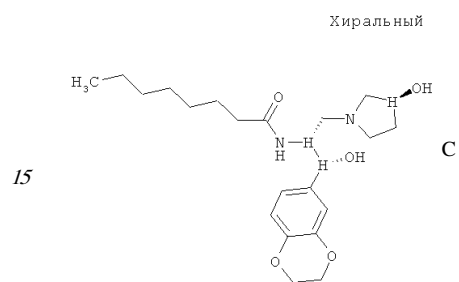


510

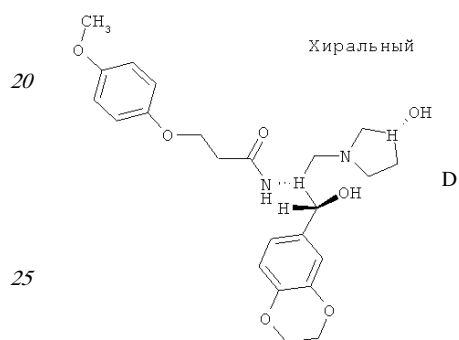
45



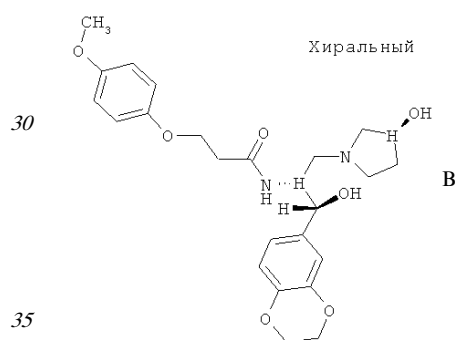
511



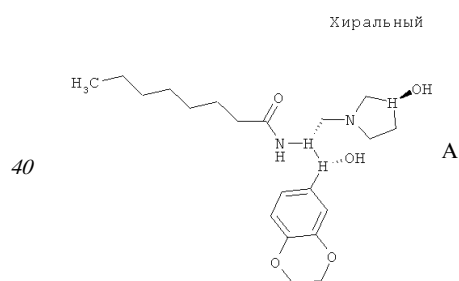
512



513

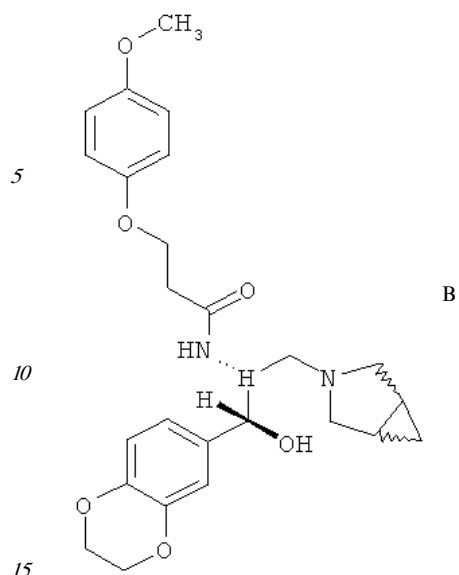


514

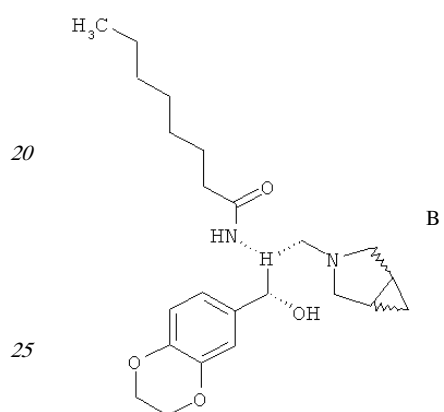


515

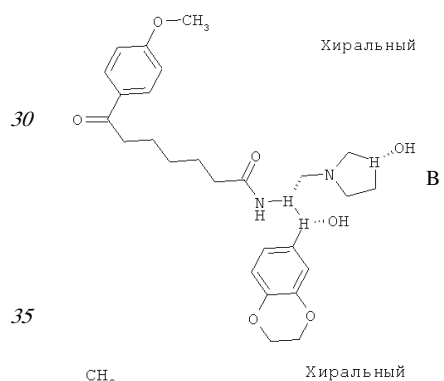
45



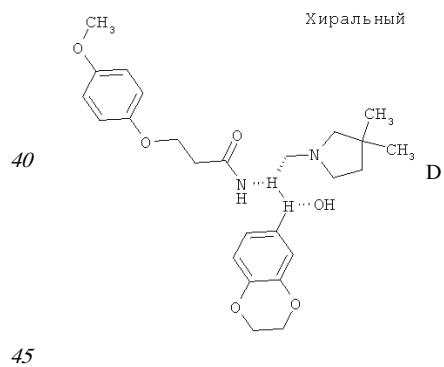
516



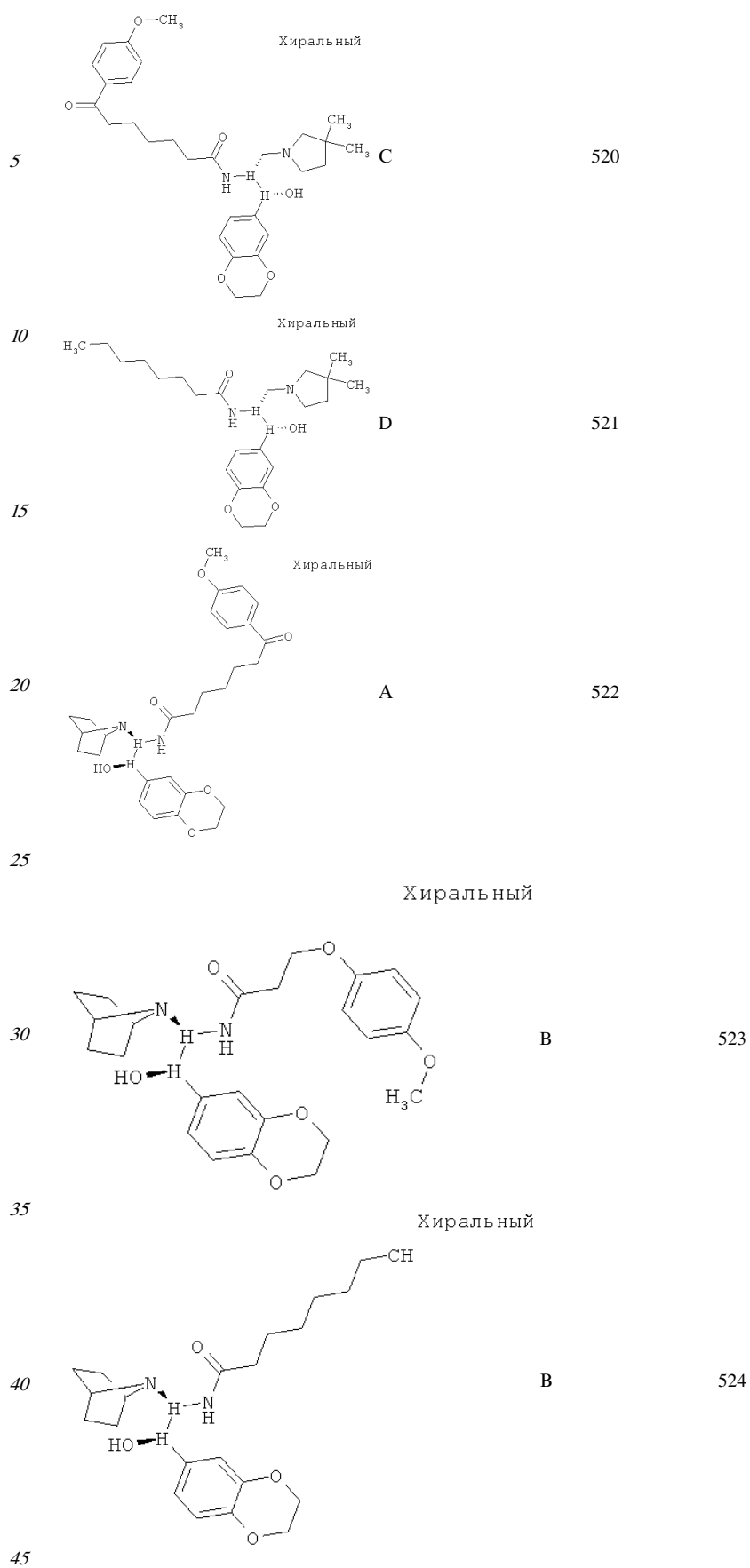
517

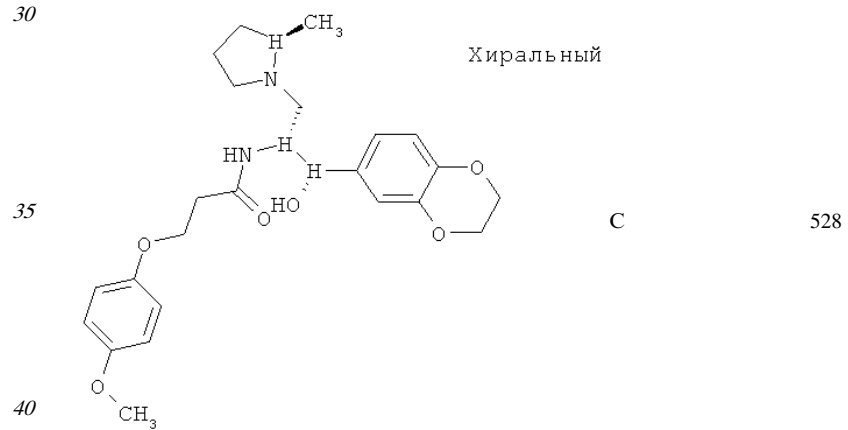
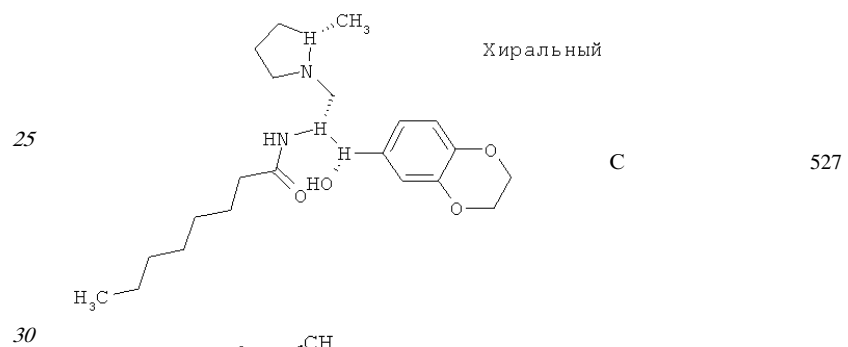
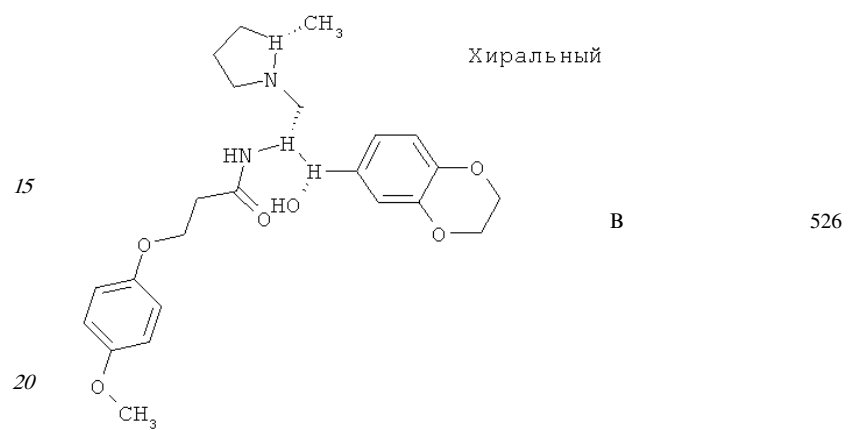
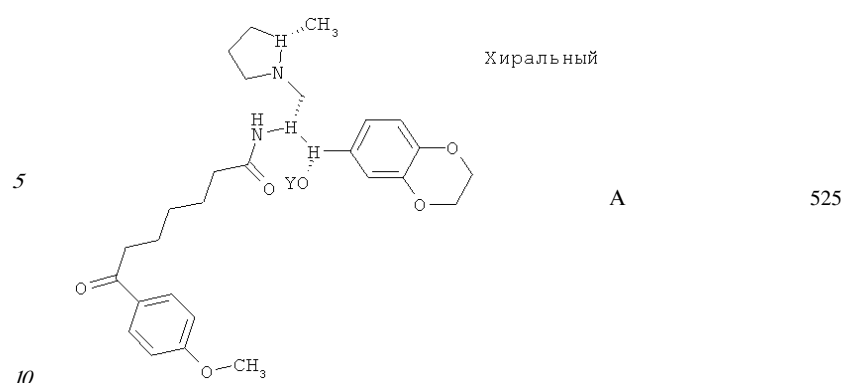


518

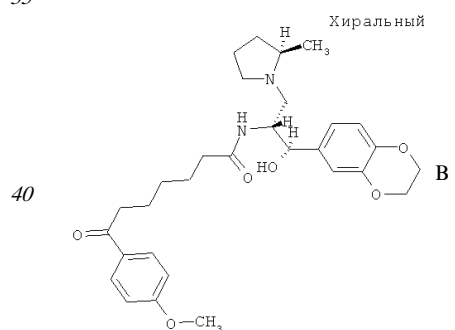
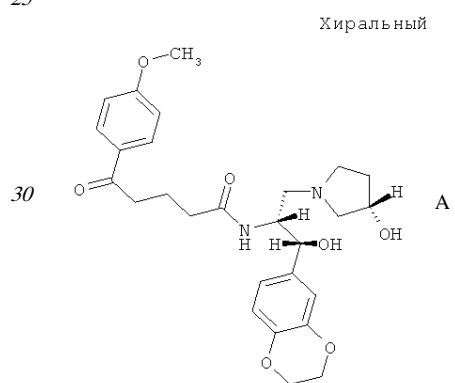
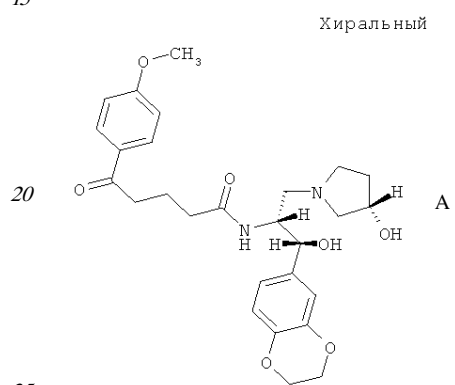
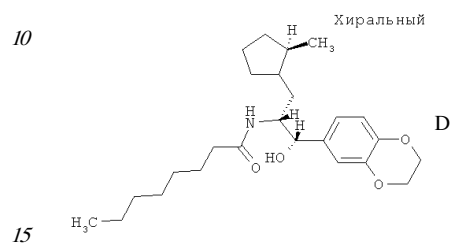
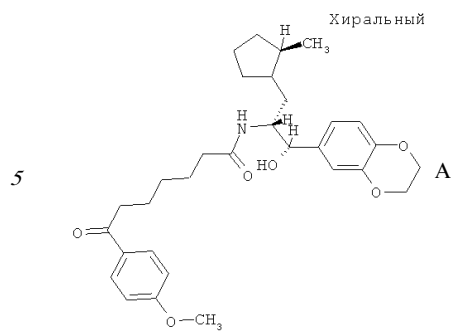


519

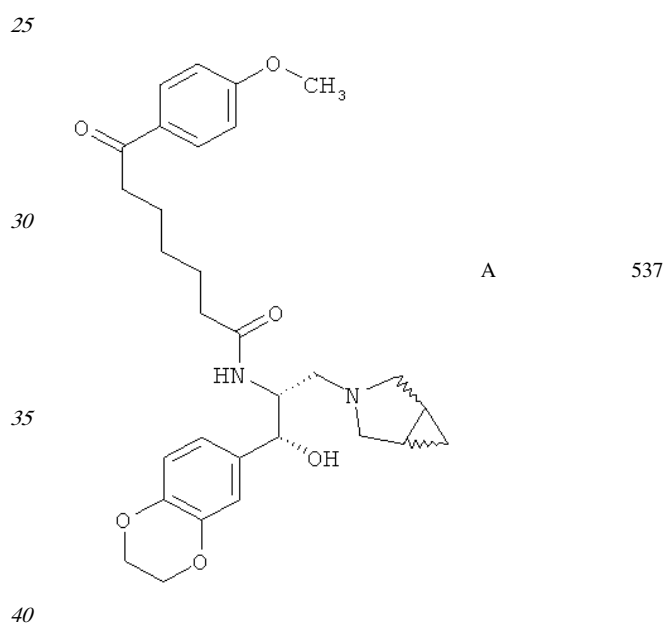
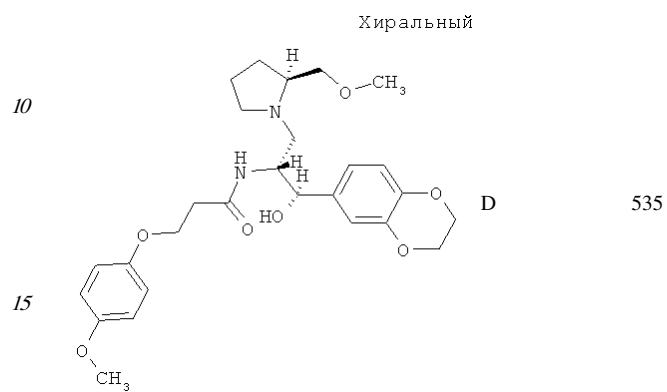
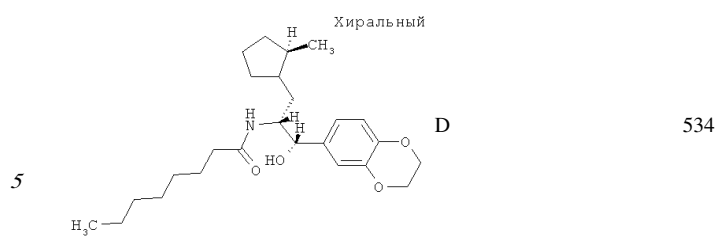




45

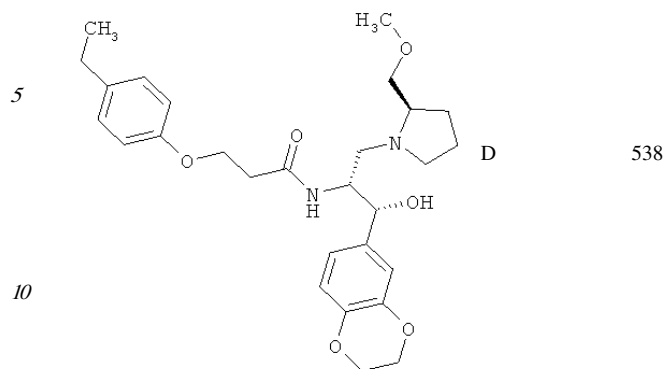


45

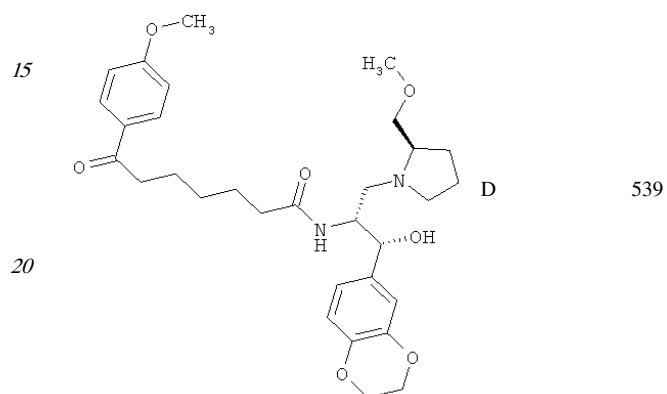


45

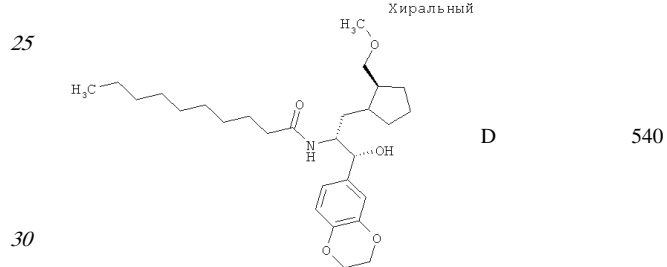
Хиральный



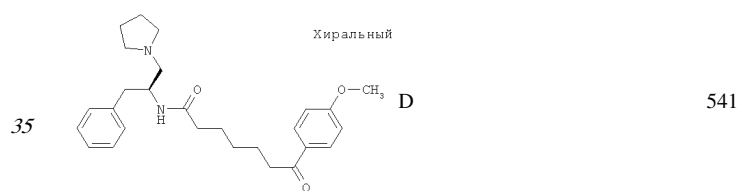
Хиральный



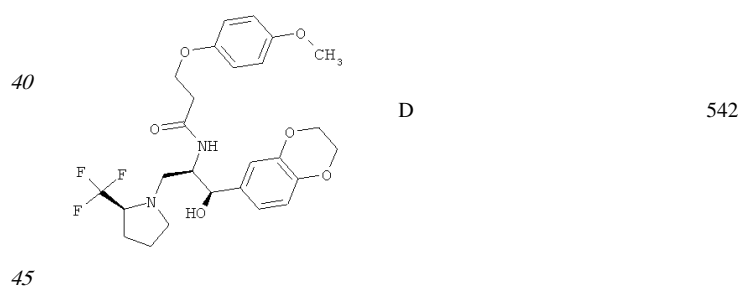
Хиральный

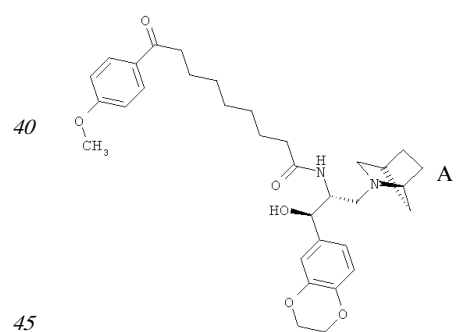
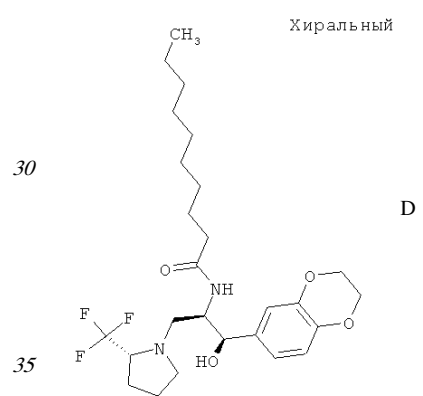
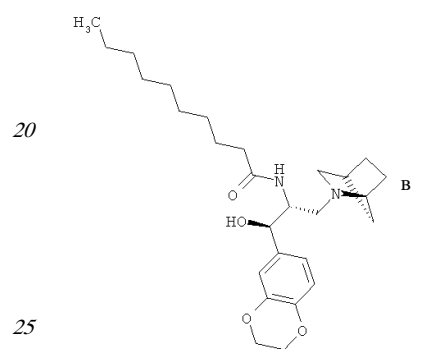
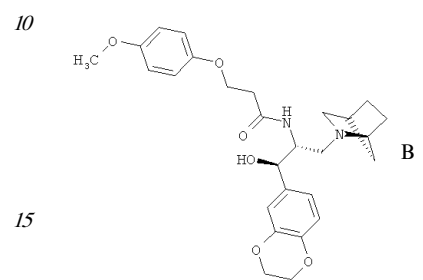
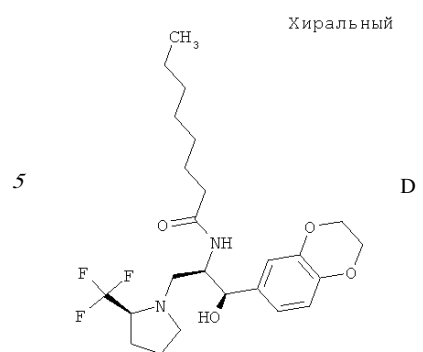


Хиральный



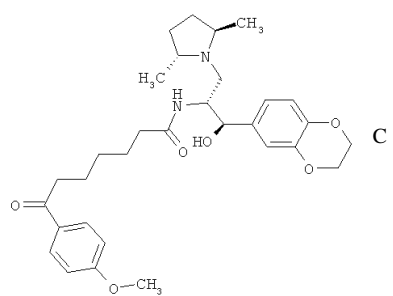
Хиральный





Хиральный

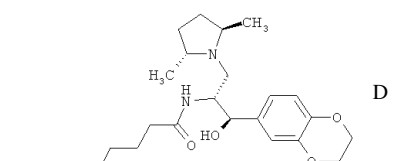
5



548

Хиральный

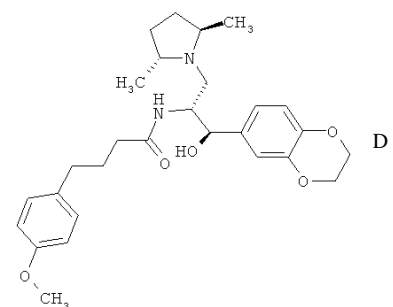
10



549

Хиральный

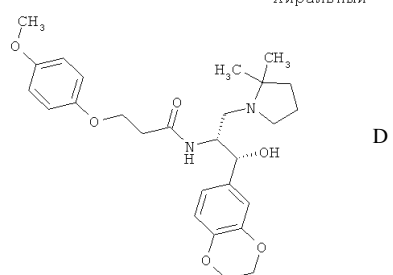
15



550

Хиральный

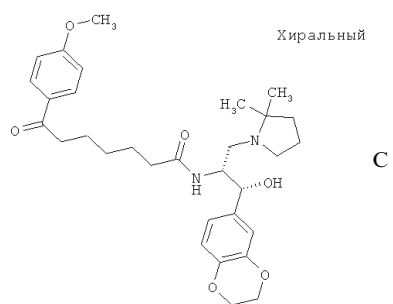
25



551

Хиральный

35

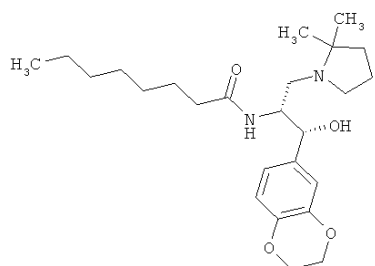


552

40

45

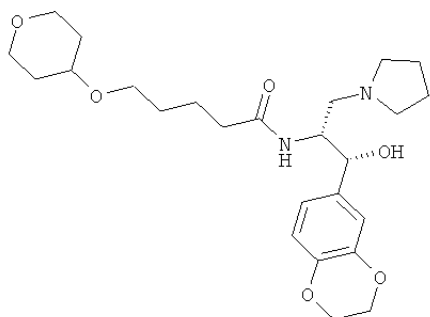
Хиральный



D

553

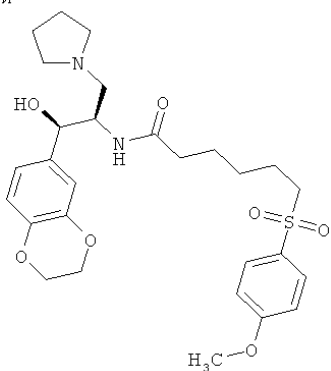
Хиральный



D

554

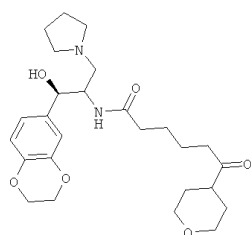
Хиральный



B

555

Хиральный

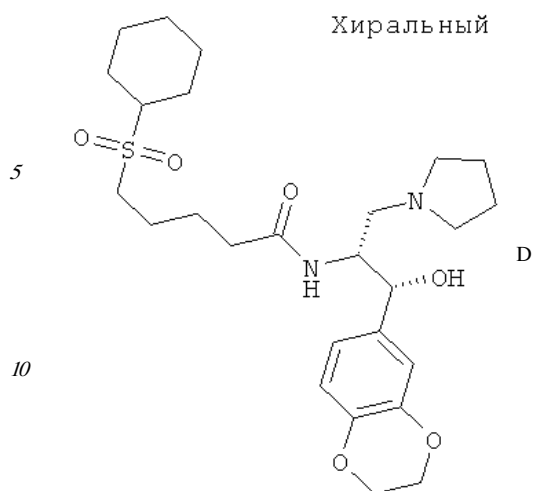


С1Н

D

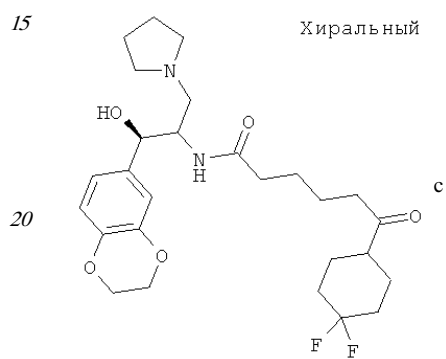
556

Хиральный



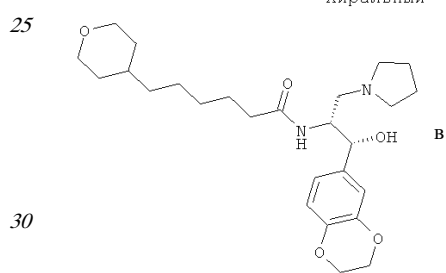
557

Хиральный



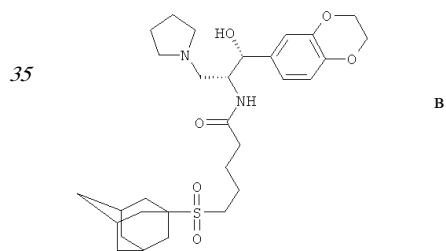
558

Хиральный



559

Хиральный

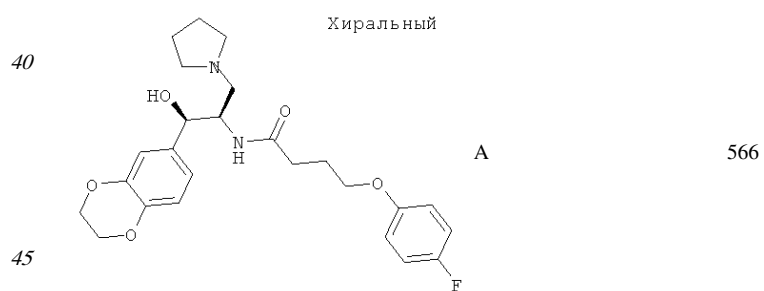
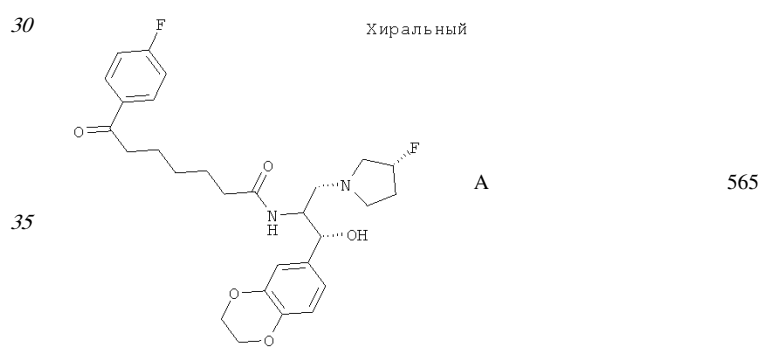
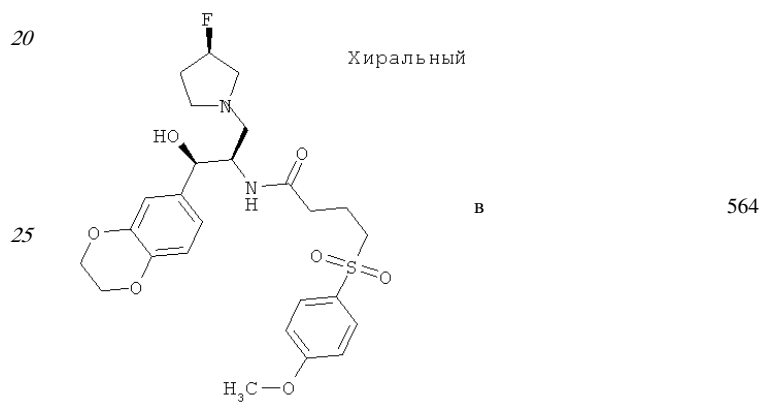
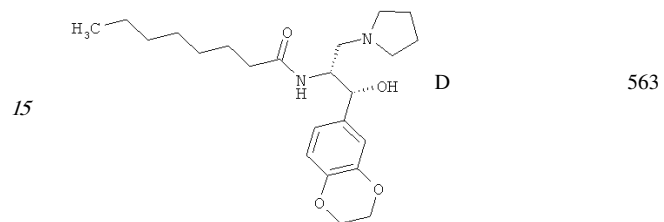
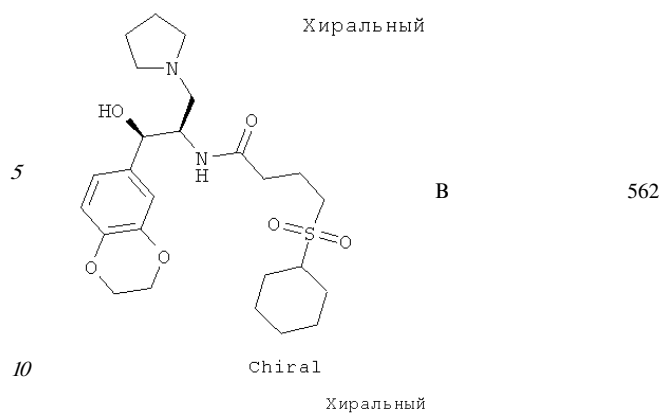


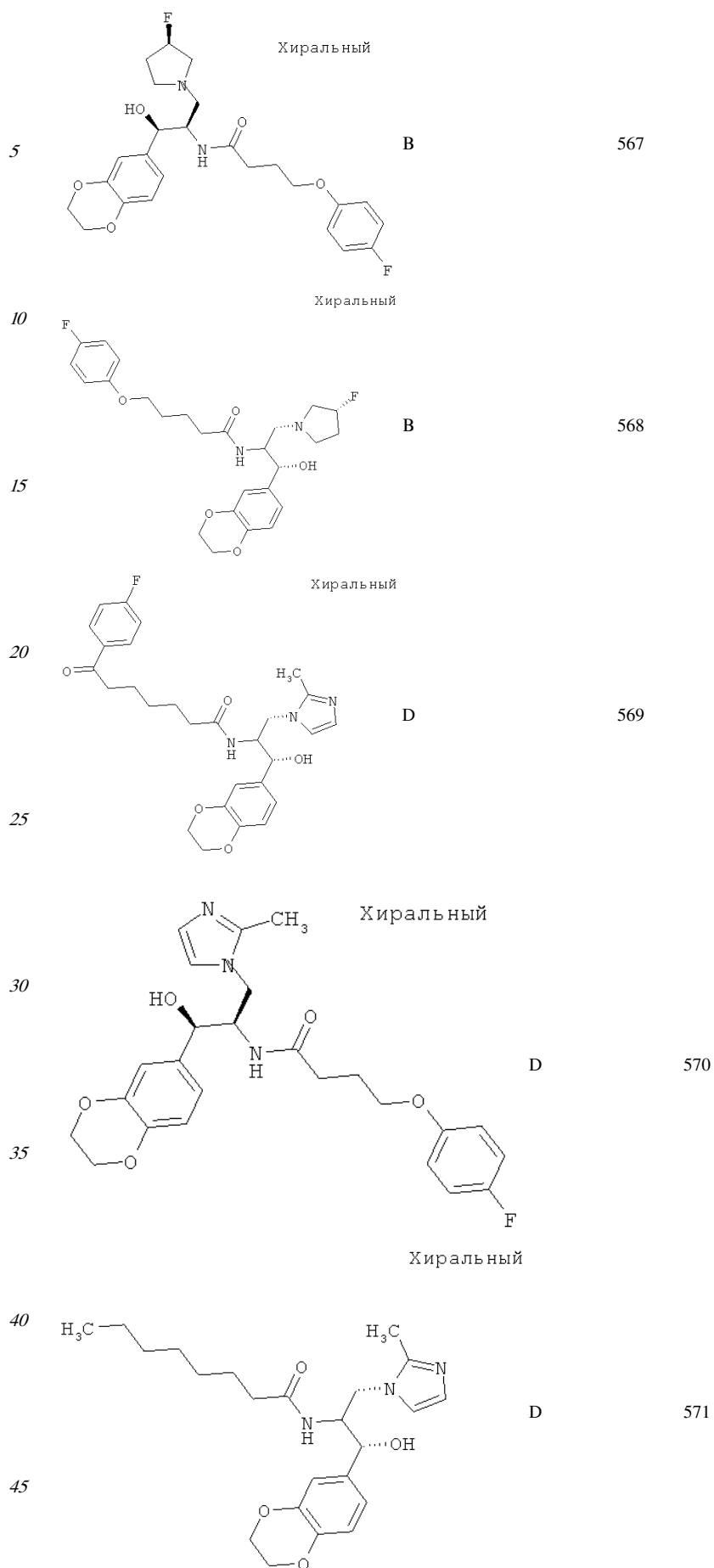
560

Хиральный

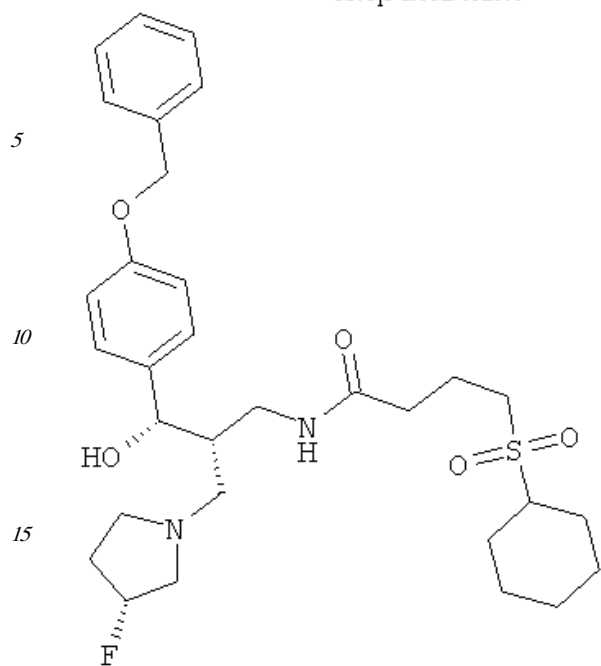


561

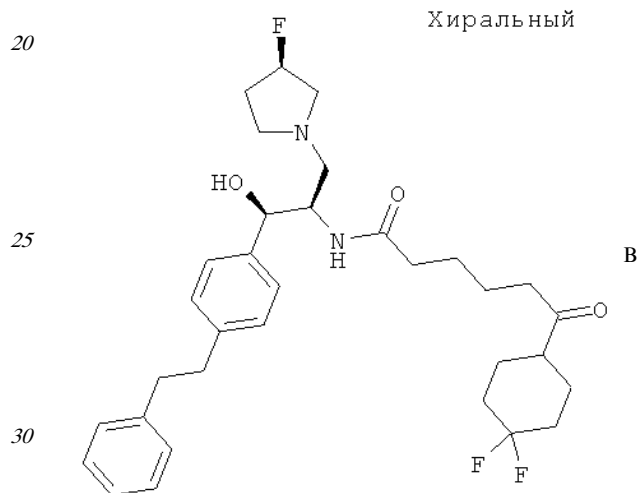




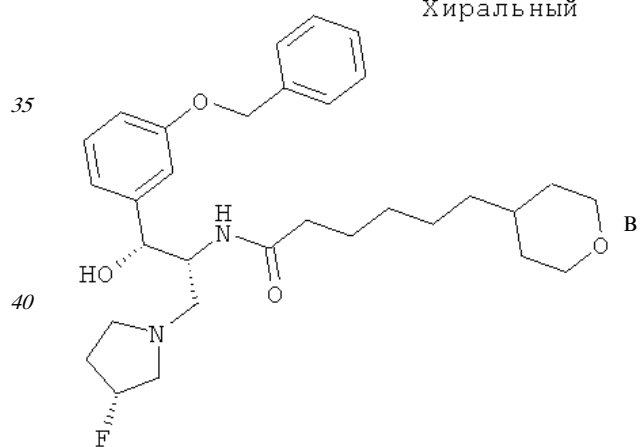
Хиральный

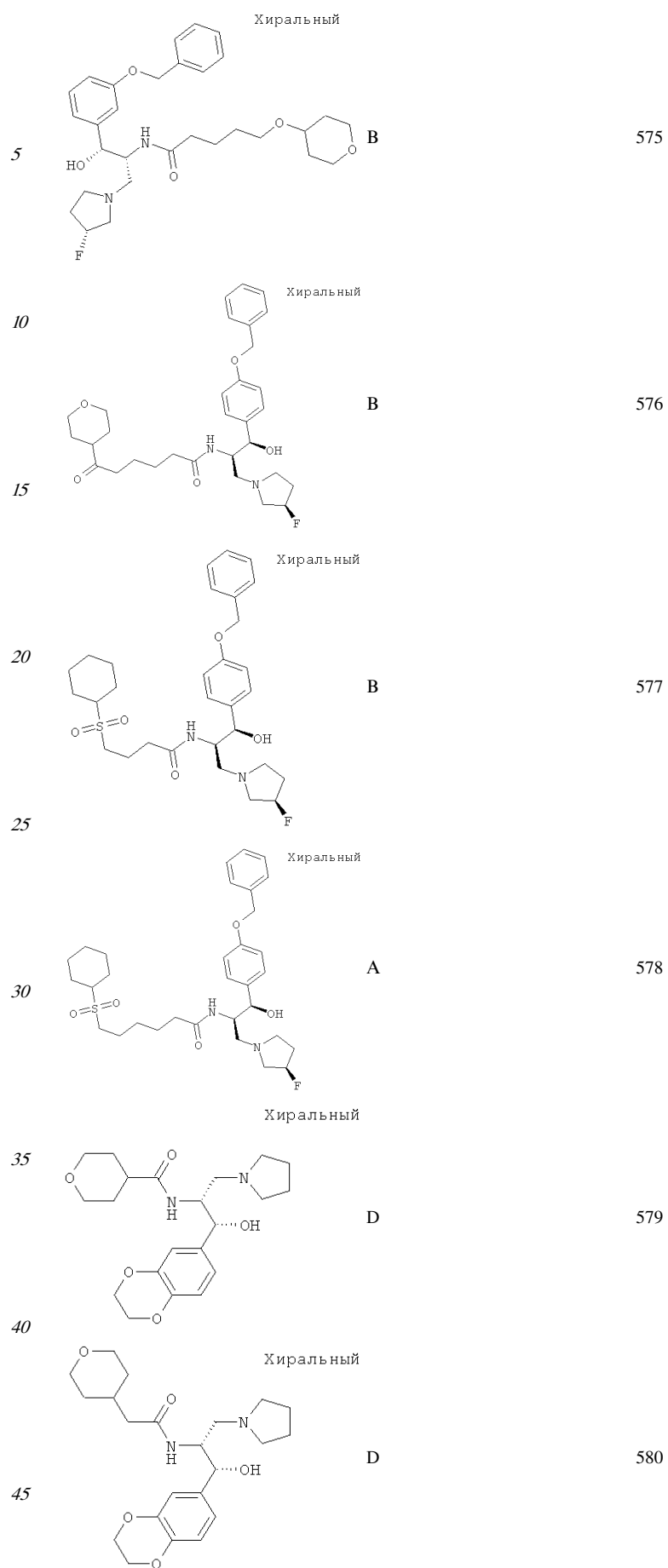


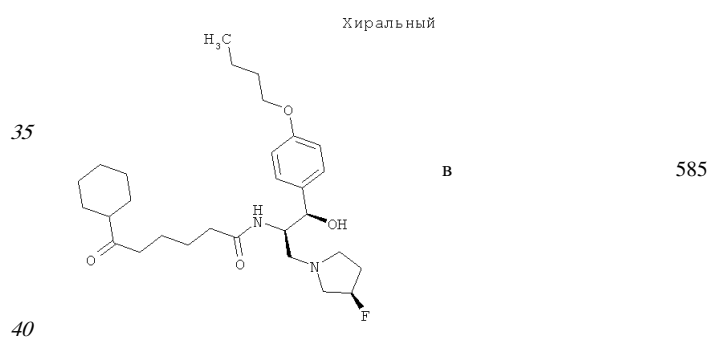
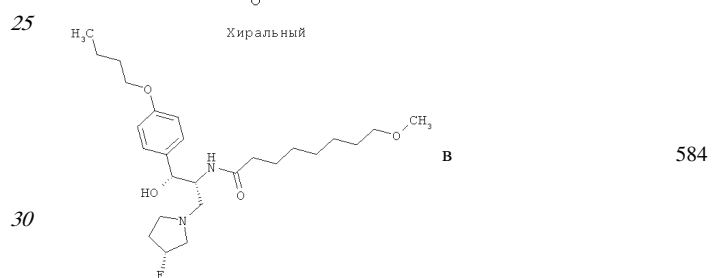
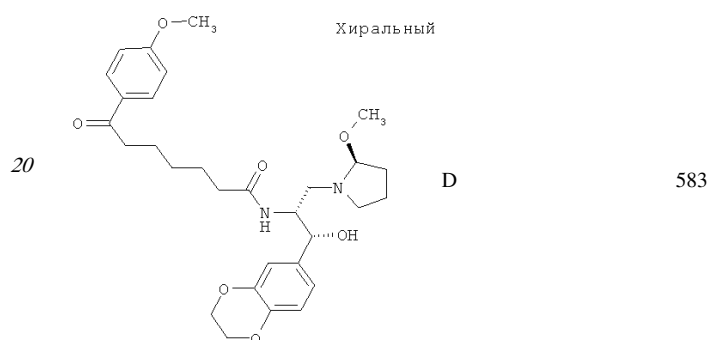
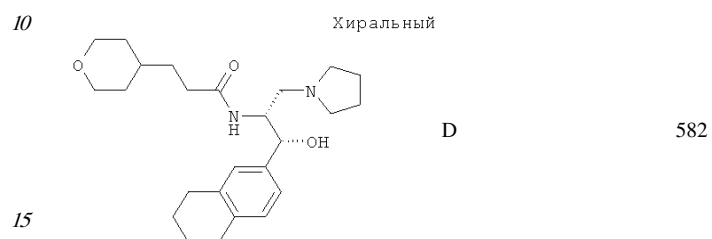
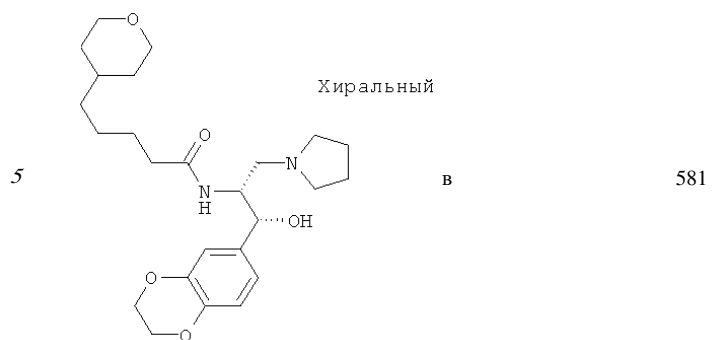
Хиральный



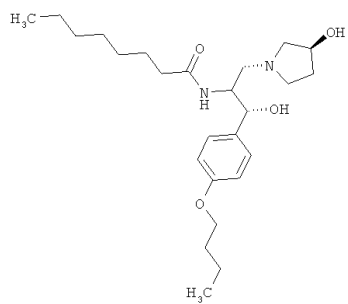
Хиральный





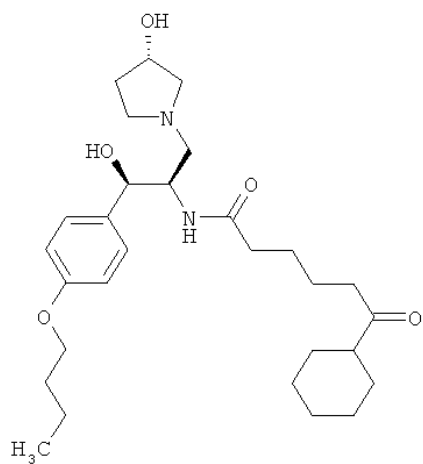


Хиральный



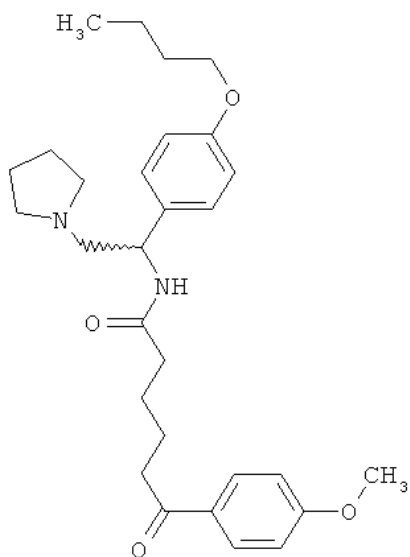
A

586



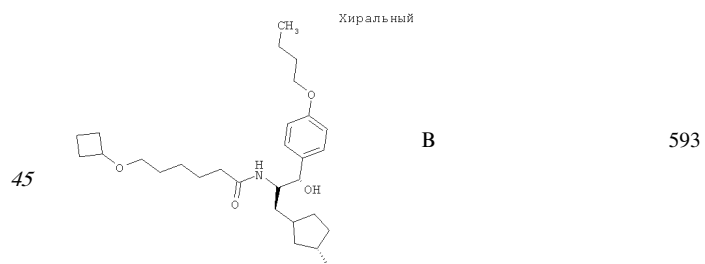
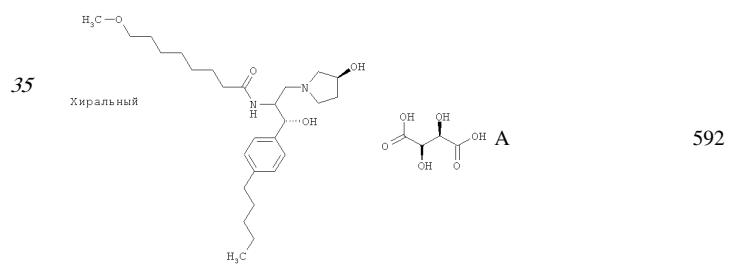
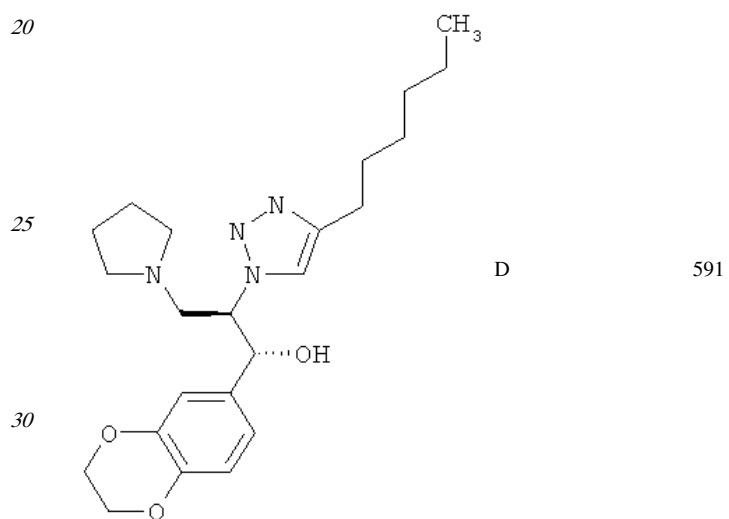
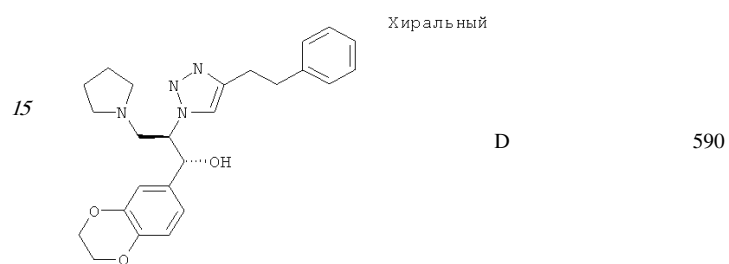
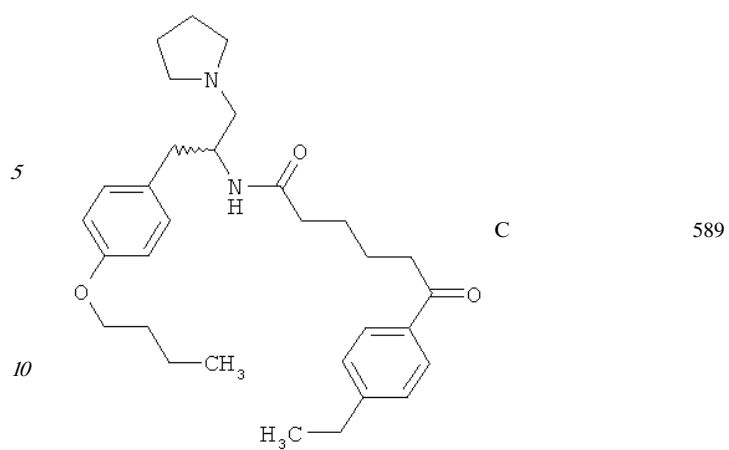
B

587

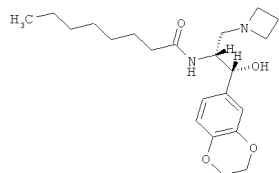


D

588



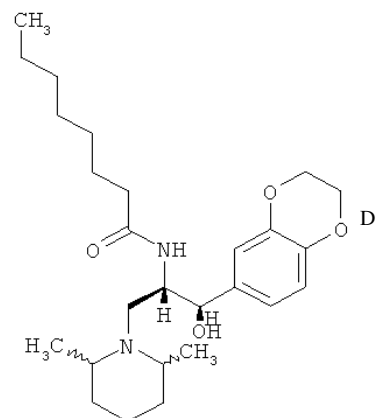
Хиральный



c

594

5



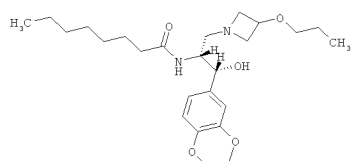
D

595

10

15

Хиральный

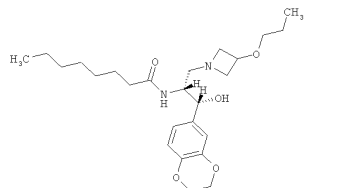


D

596

20

Хиральный

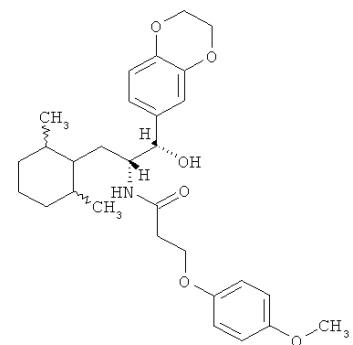


D

597

25

30



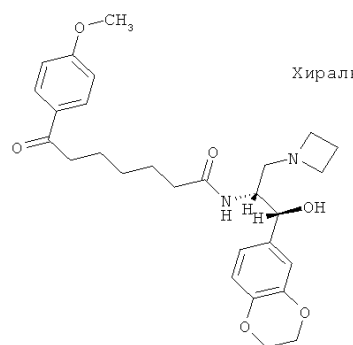
D

598

35

40

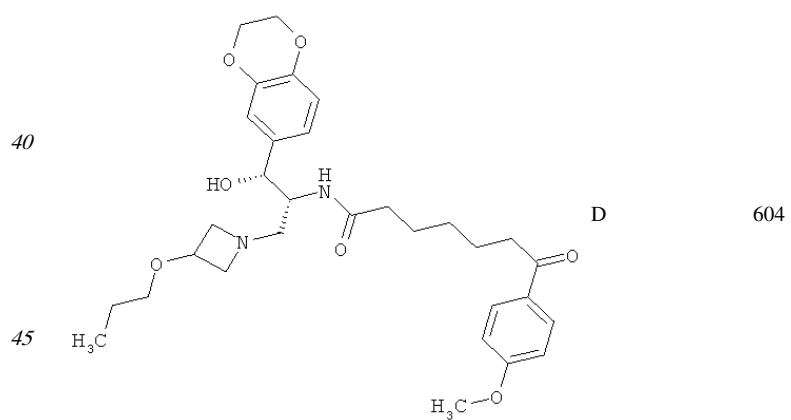
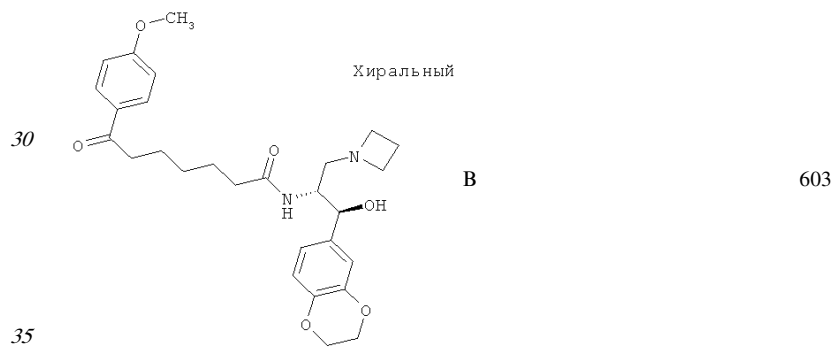
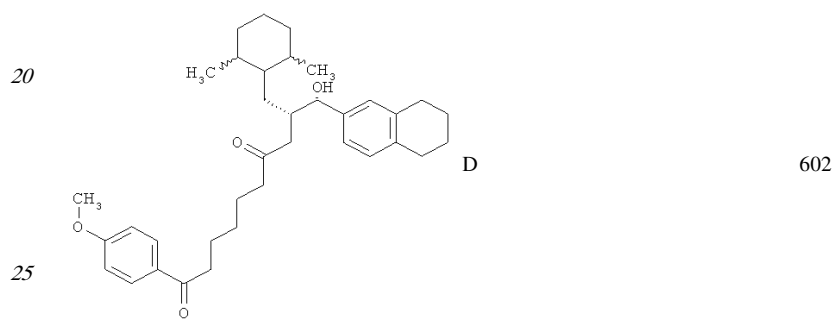
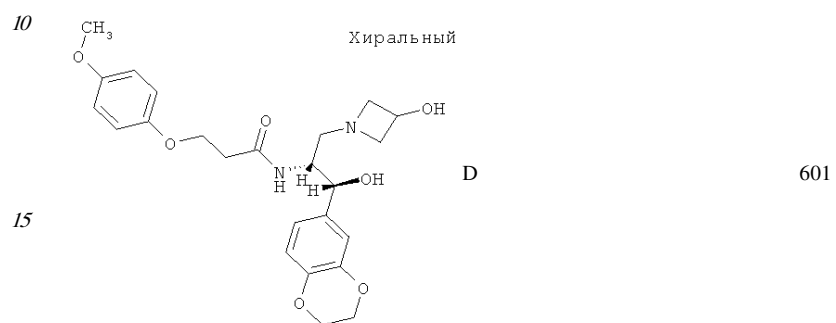
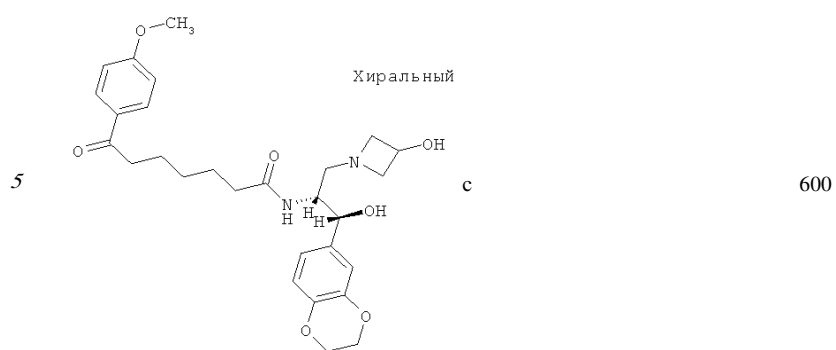
Хиральный

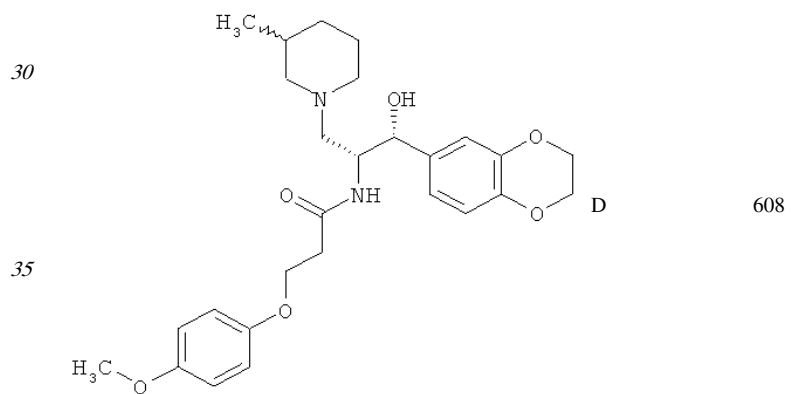
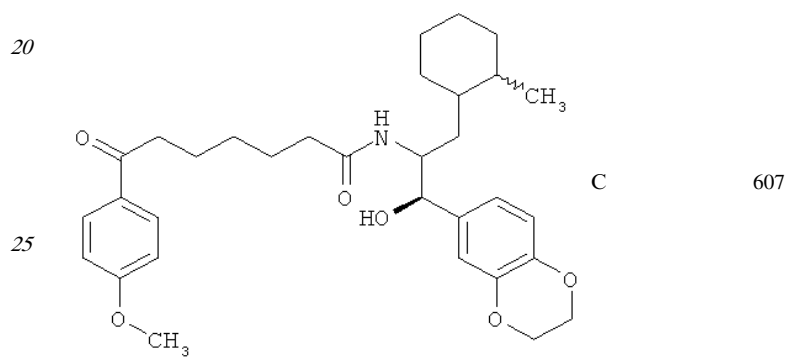
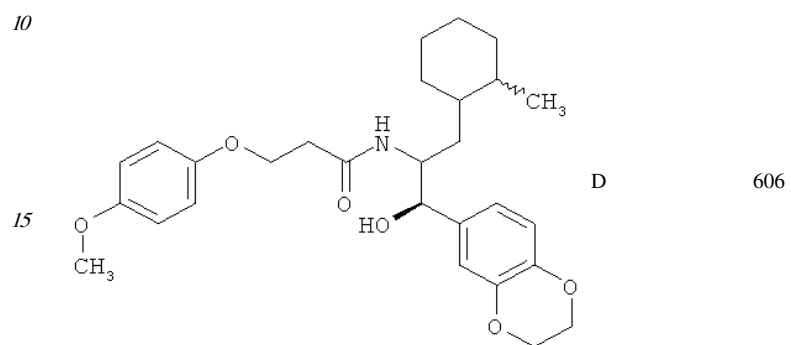
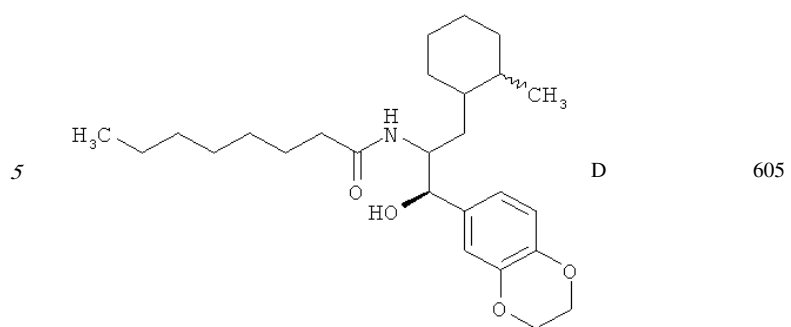


C

599

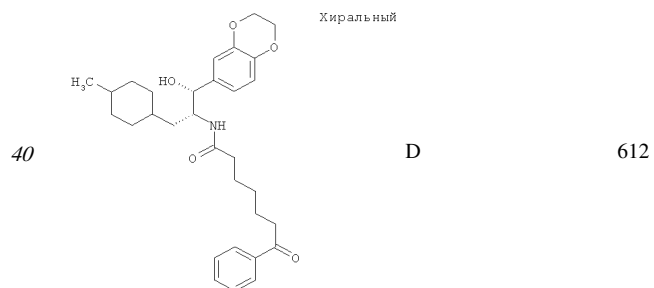
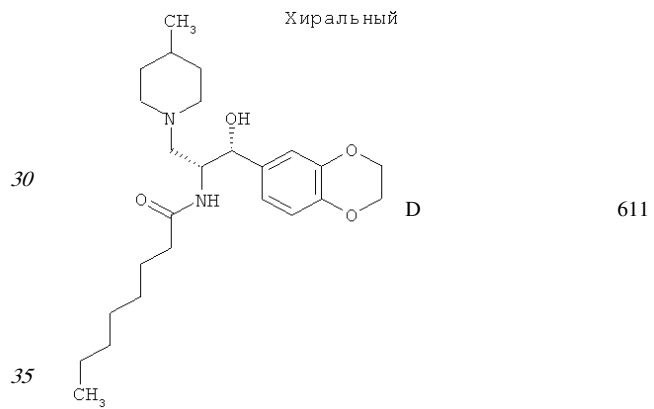
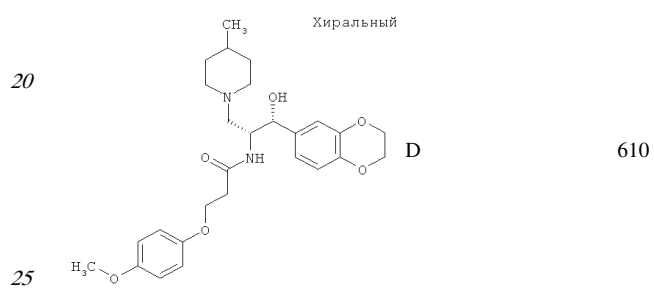
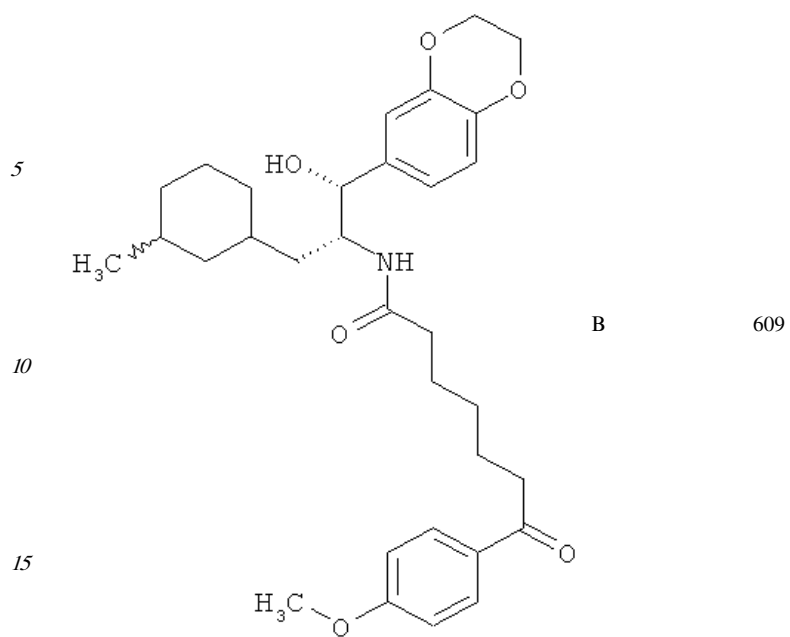
45





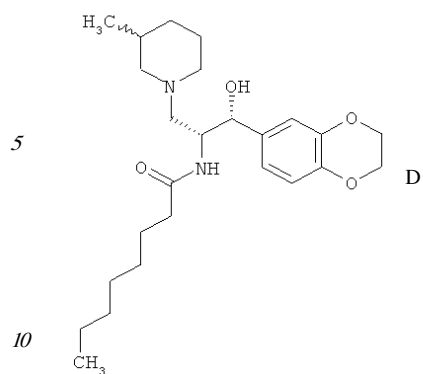
40

45



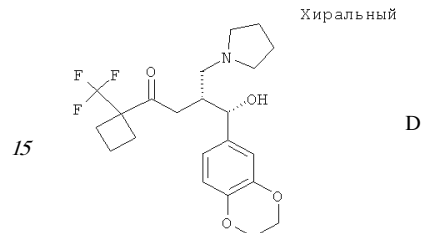
45

Хиральный

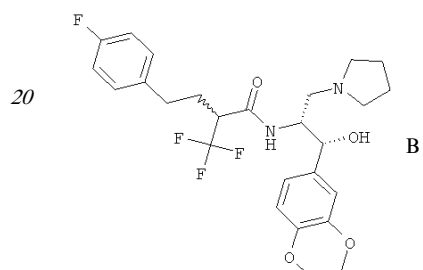


613

Хиральный

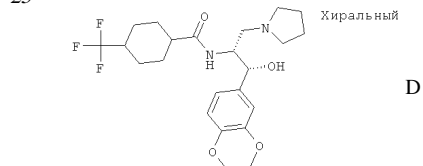


614



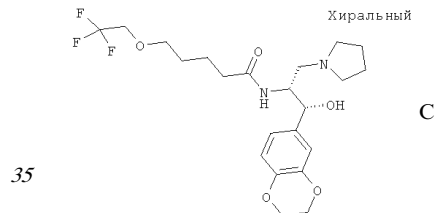
615

Хиральный



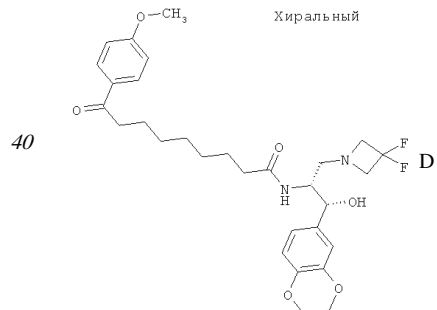
616

Хиральный



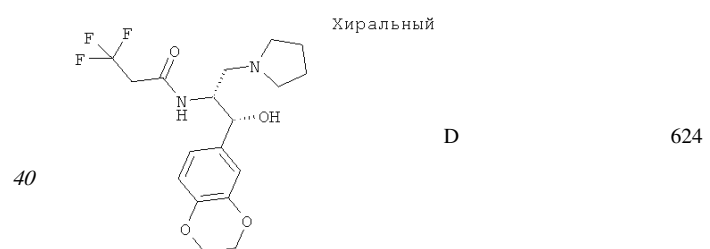
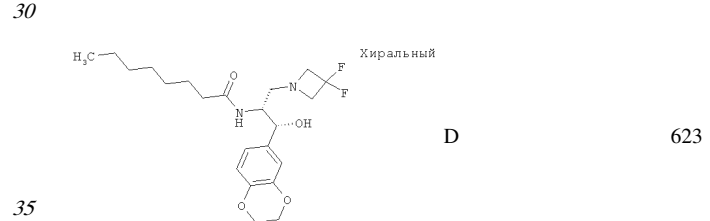
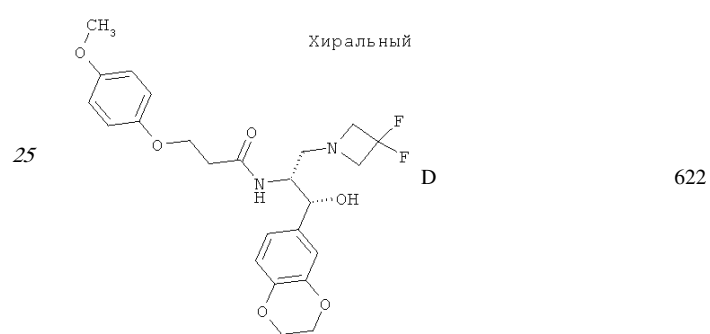
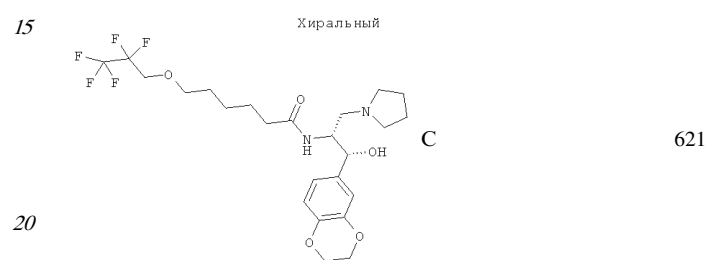
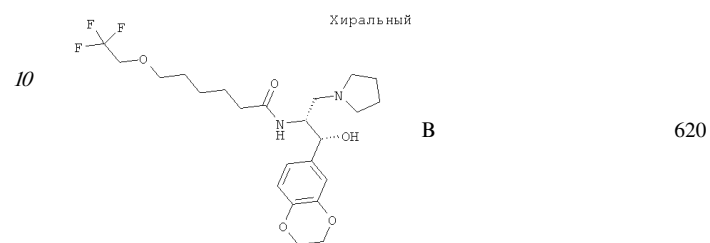
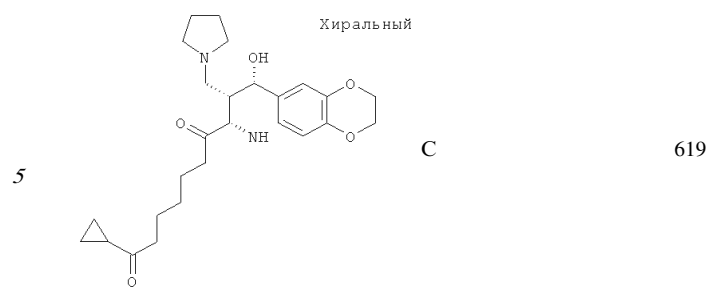
617

Хиральный

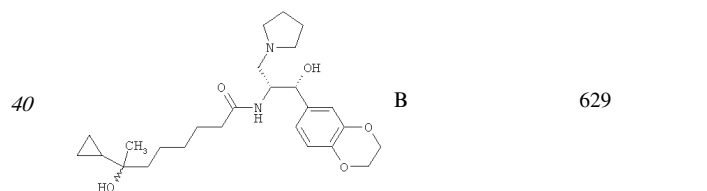
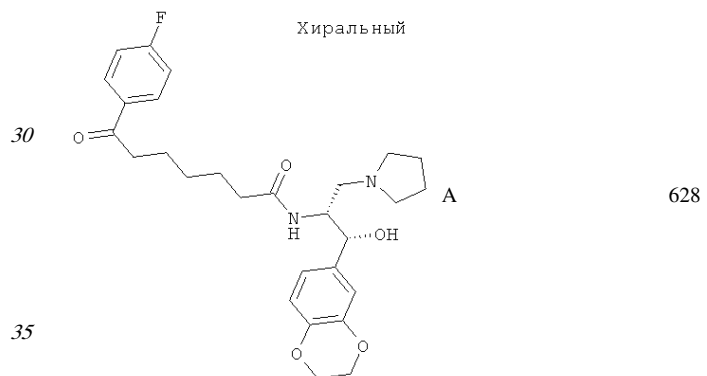
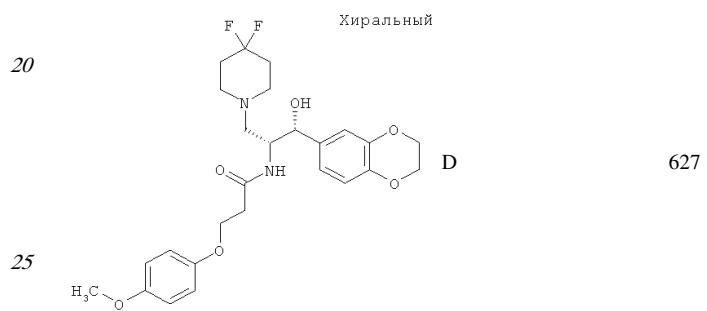
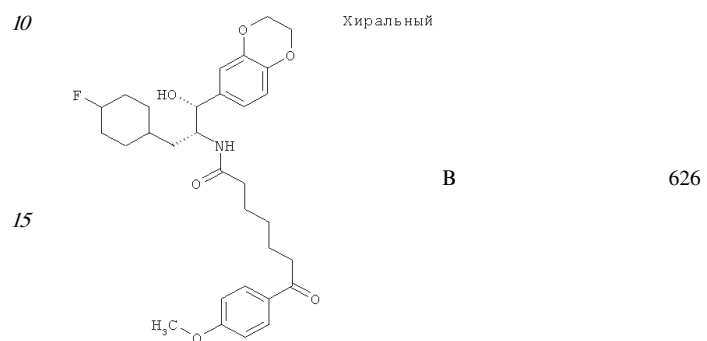
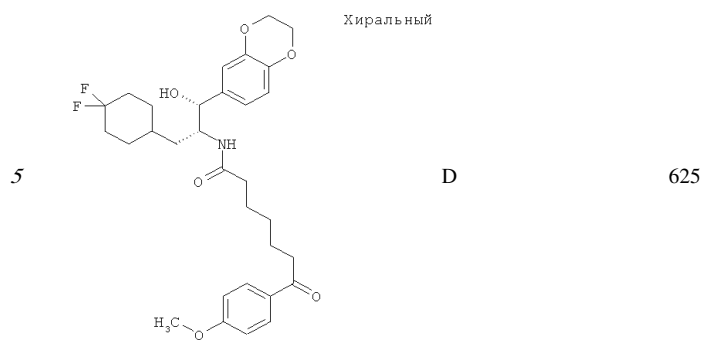


618

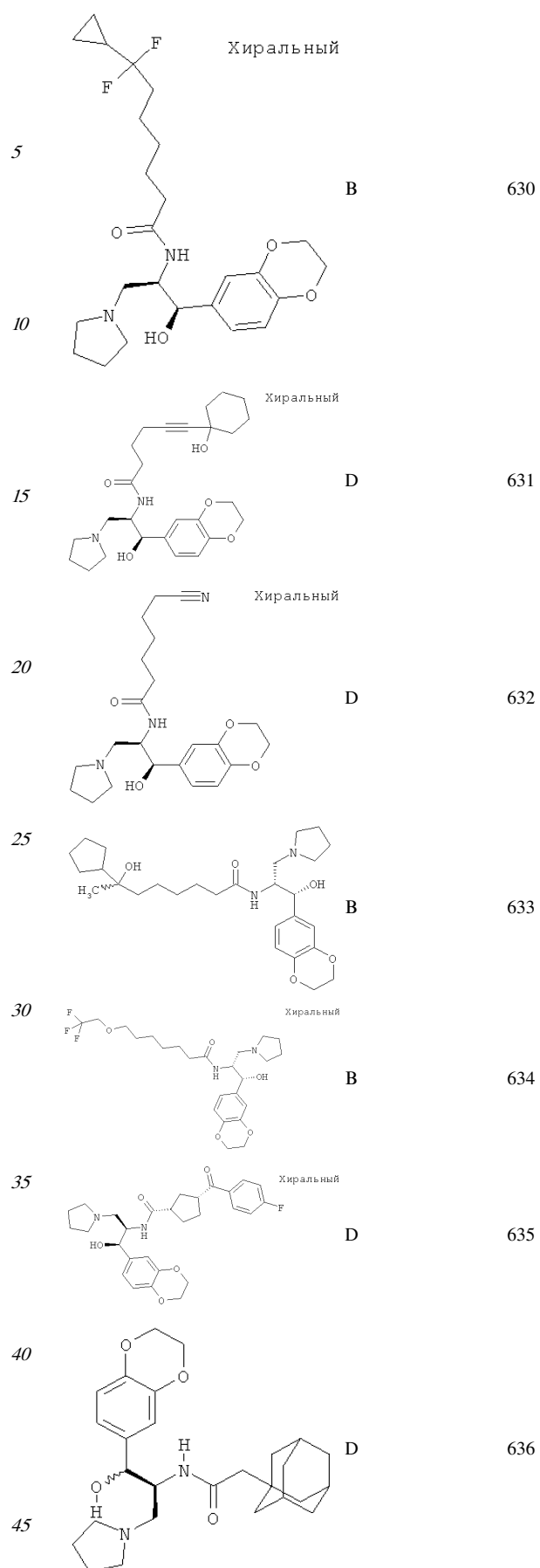
45



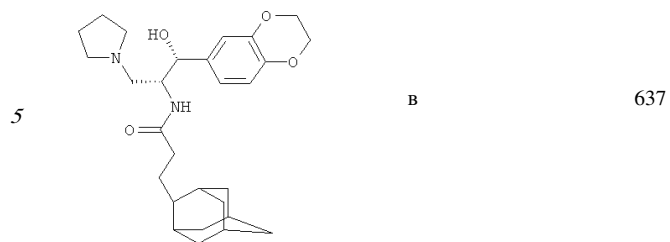
45



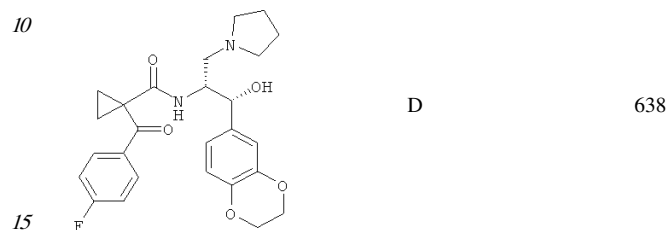
45



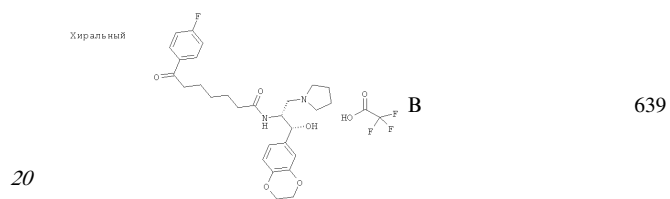
Хиральный



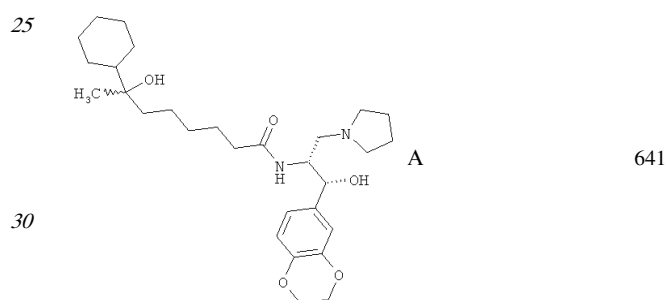
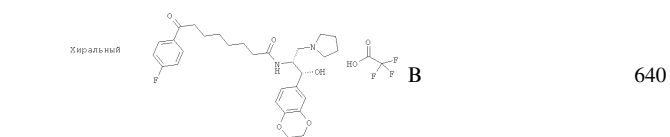
Хиральный



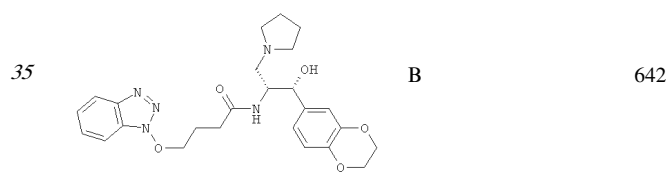
Хиральный



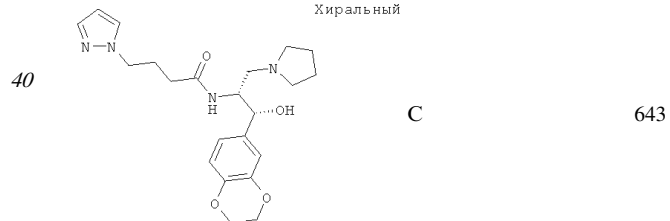
Хиральный



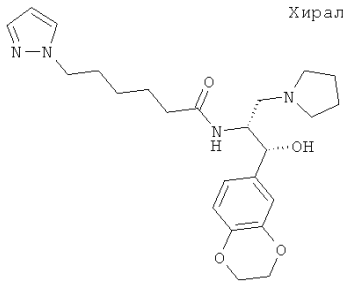
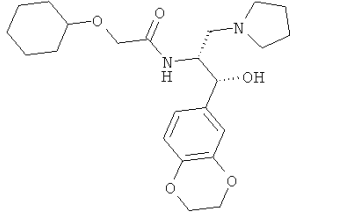
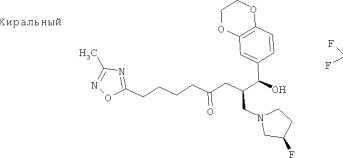
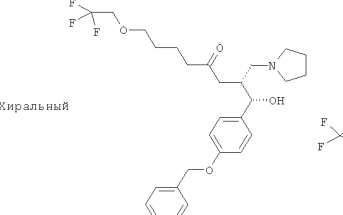
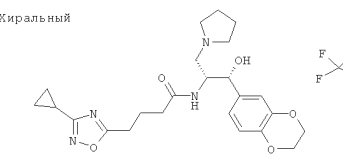
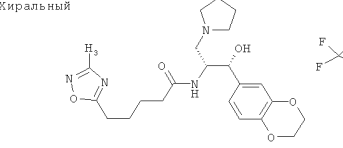
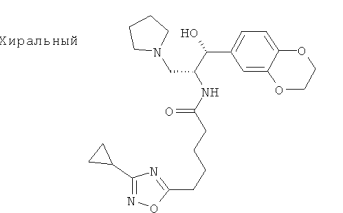
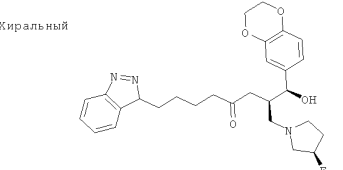
Хиральный

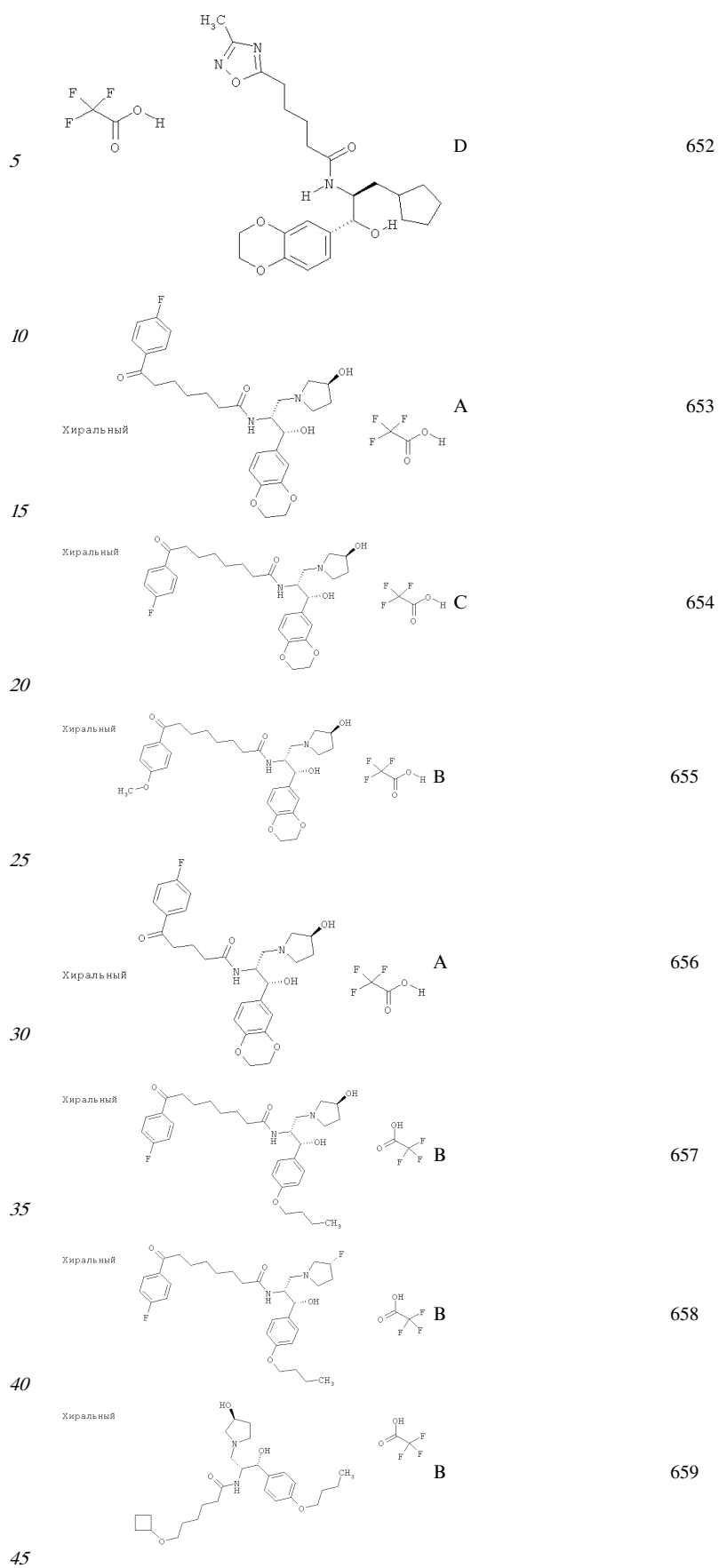


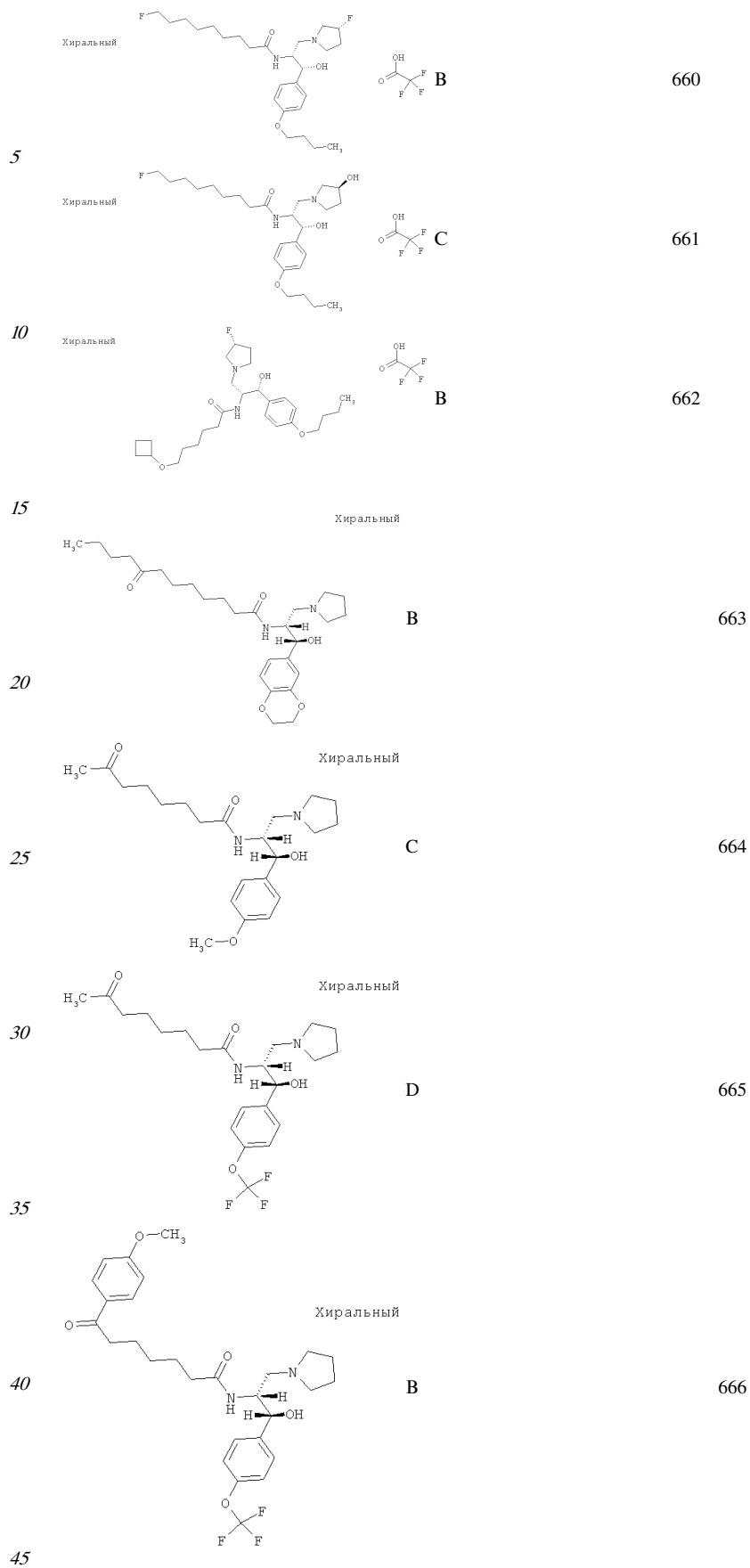
Хиральный

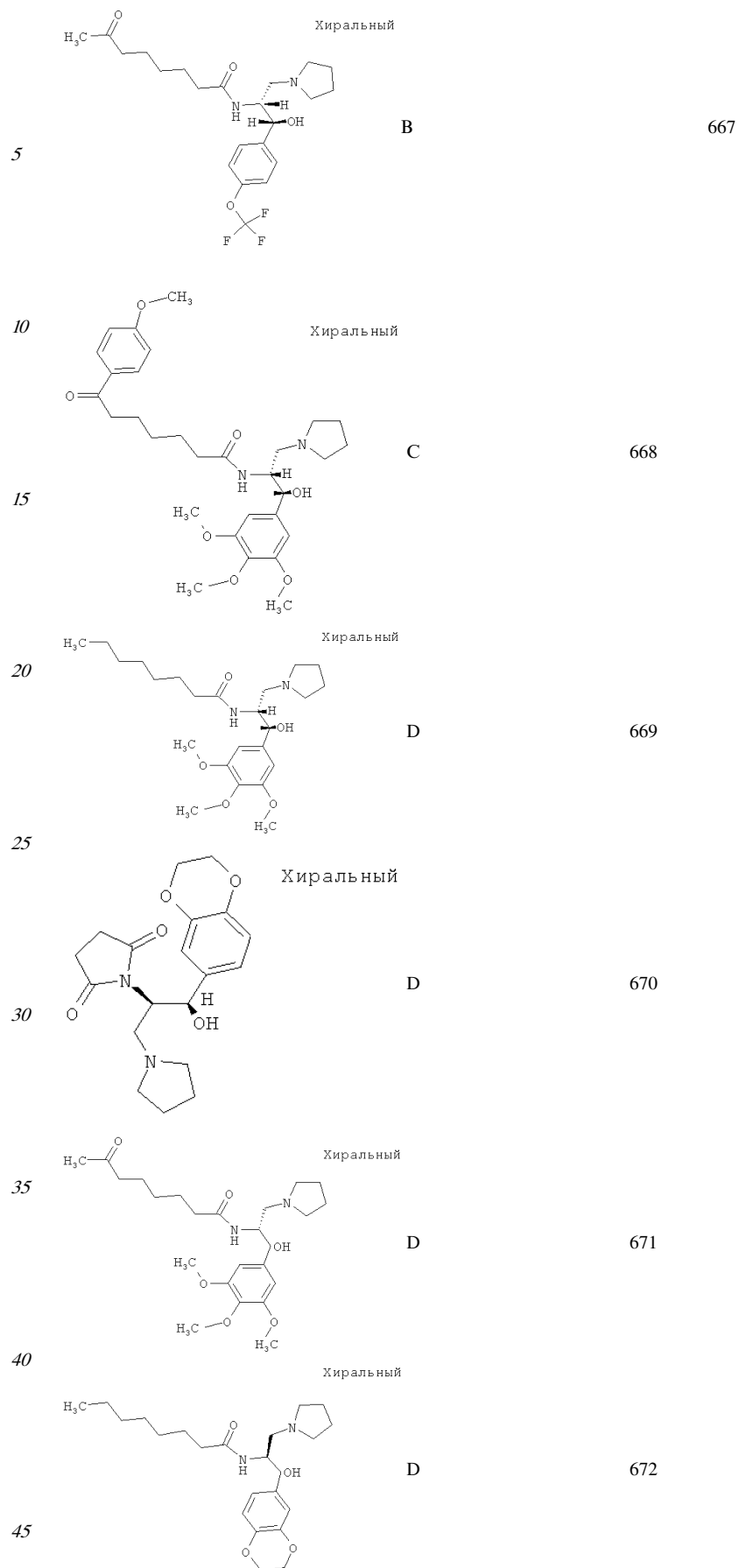


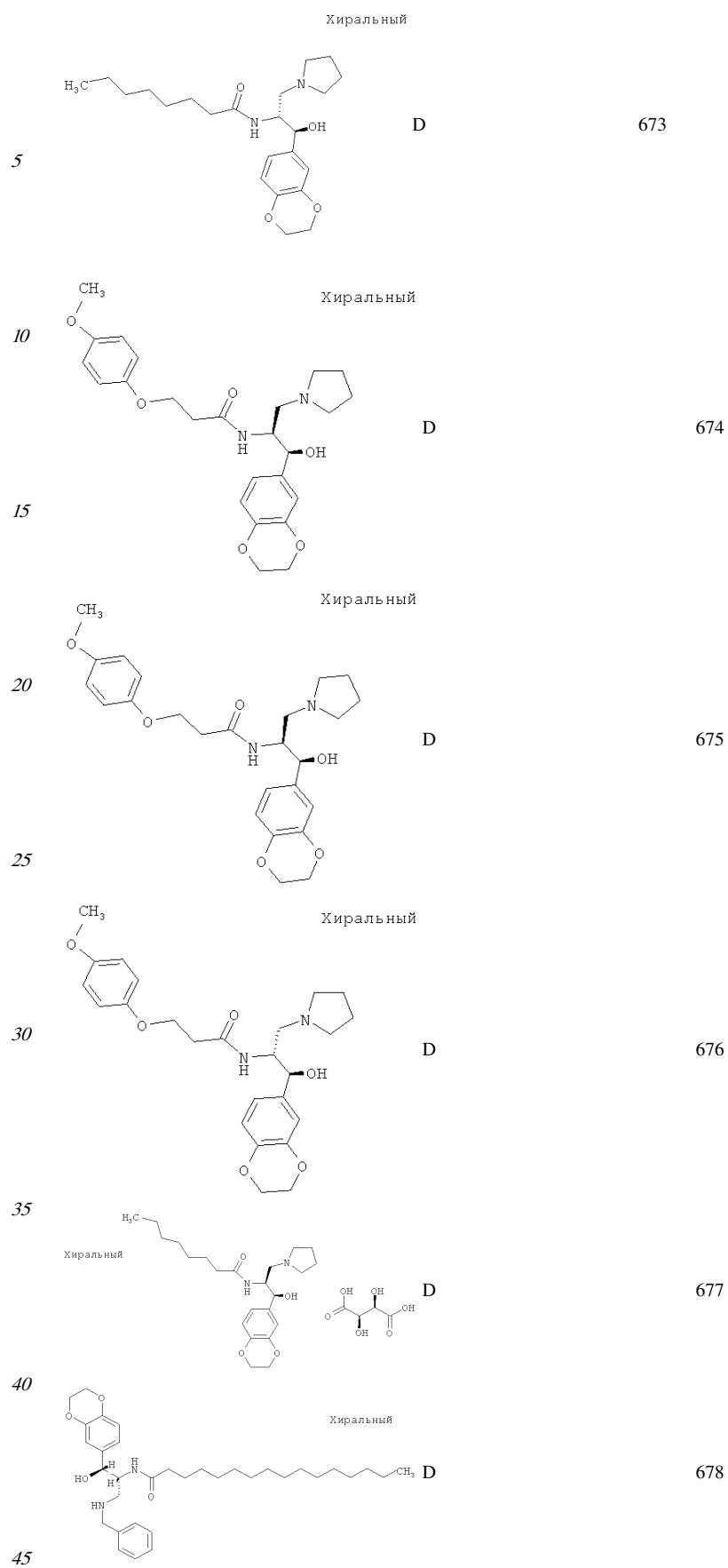
45

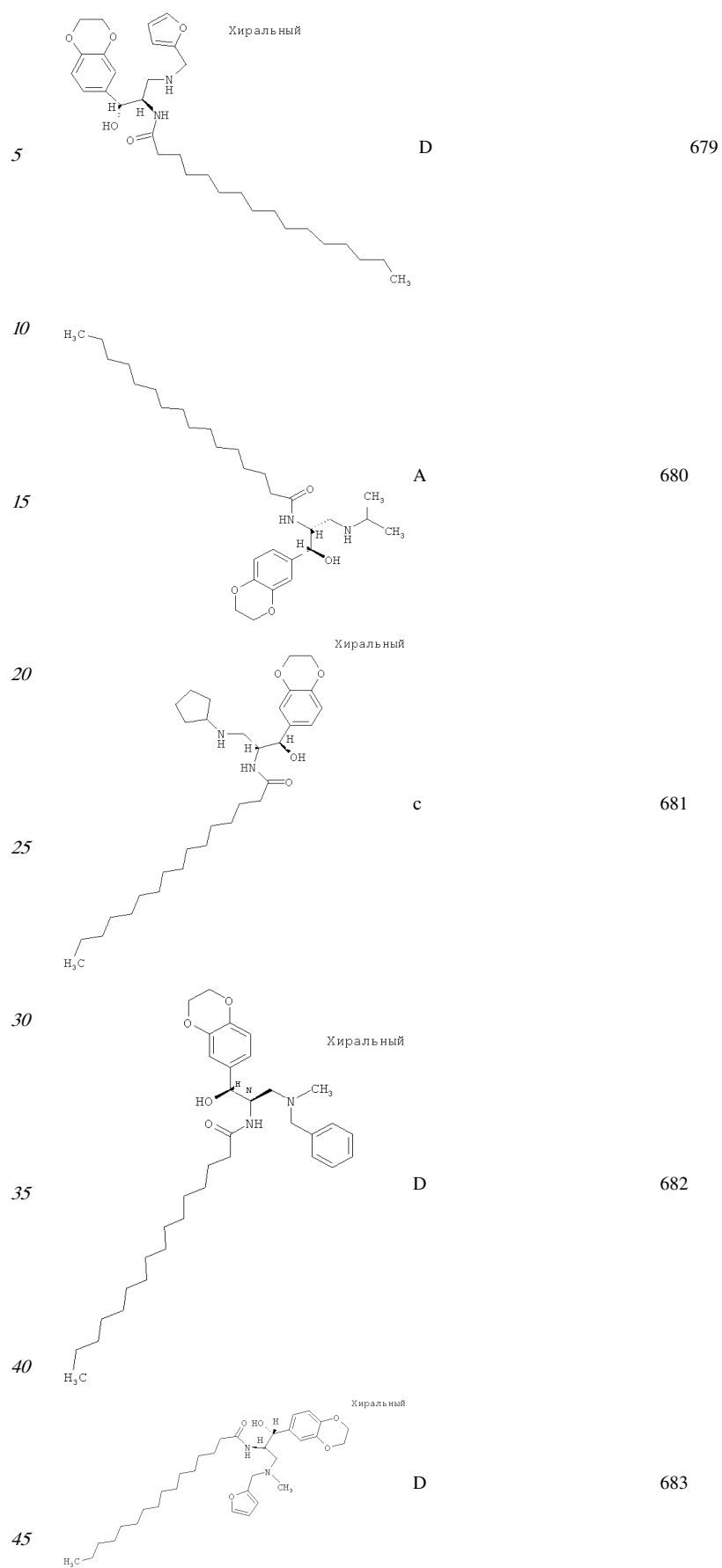
5	<p>Хиральный</p>  <p>с</p>	644
10	<p>Хиральный</p>  <p>D</p>	645
15	<p>Хиральный</p>  <p>D</p>	646
20	<p>Хиральный</p>  <p>B</p>	647
25	<p>Хиральный</p>  <p>C</p>	648
30	<p>Хиральный</p>  <p>D</p>	649
35	<p>Хиральный</p>  <p>B</p>	650
40	<p>Хиральный</p>  <p>C</p>	651

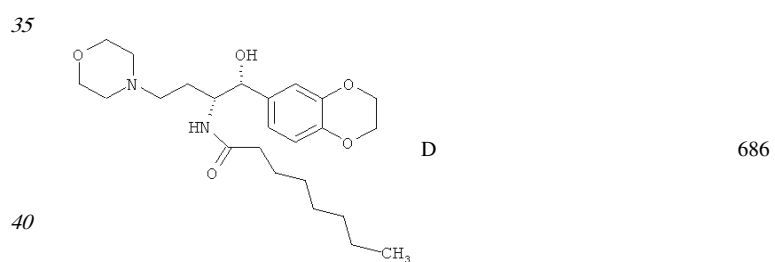
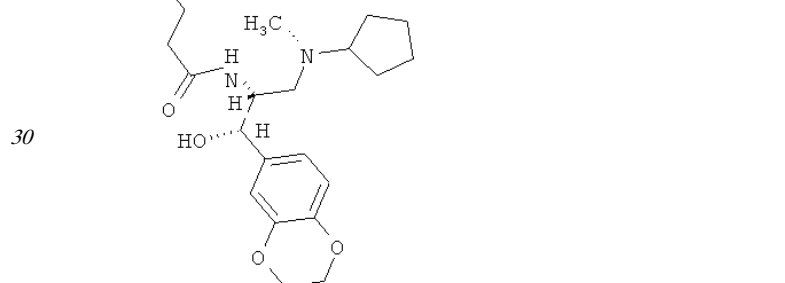
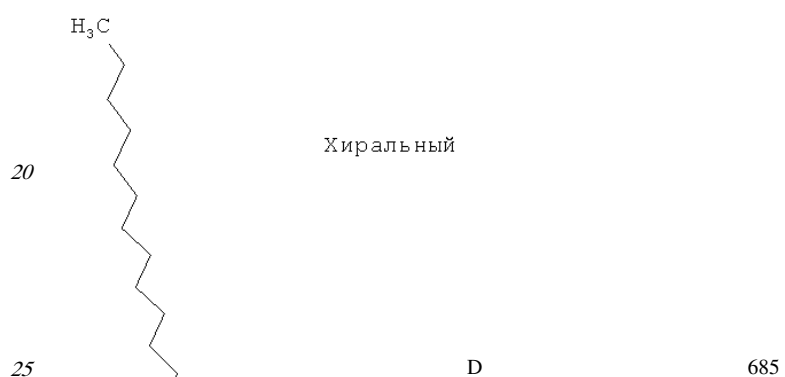
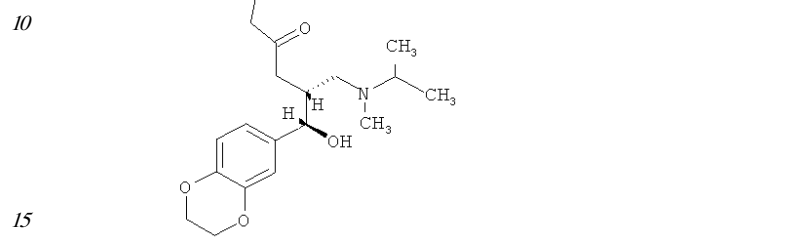
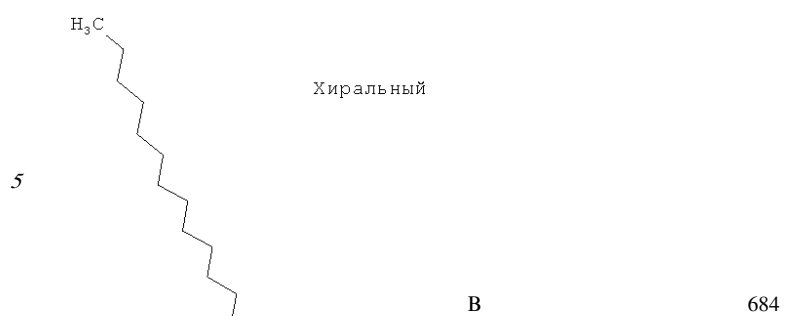




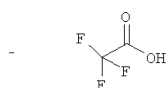




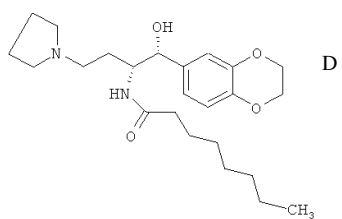




45



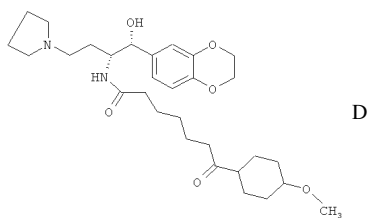
5



D

687

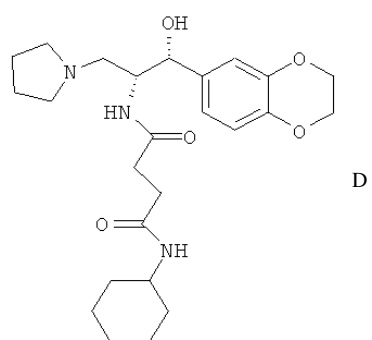
10



D

688

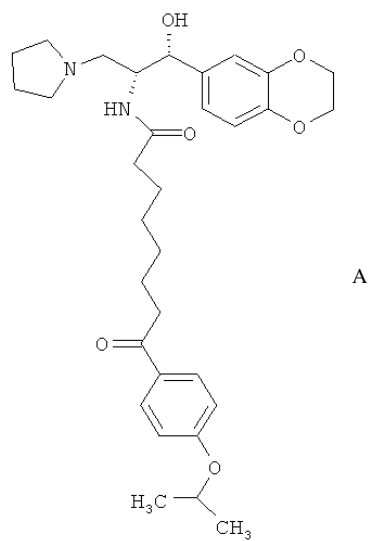
15



D

689

20



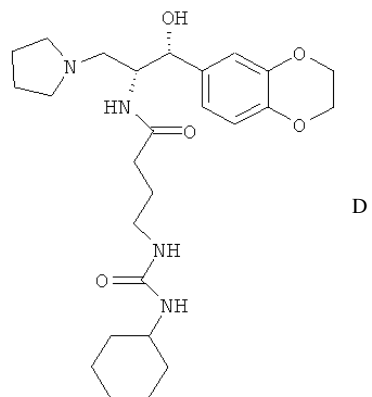
A

690

30

35

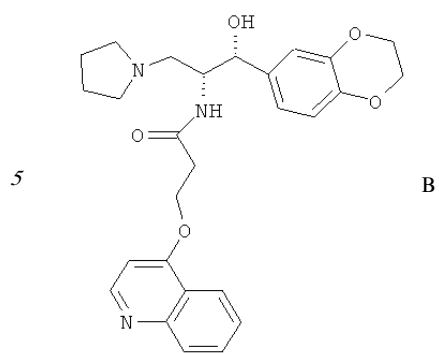
40



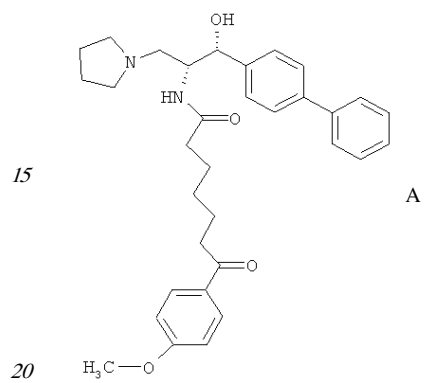
D

691

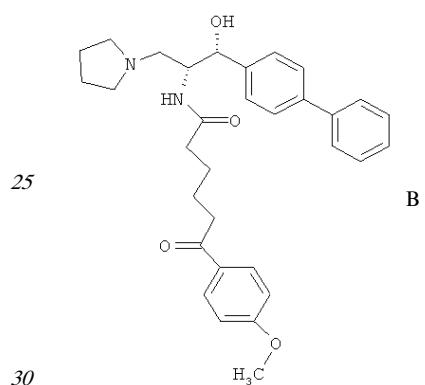
45



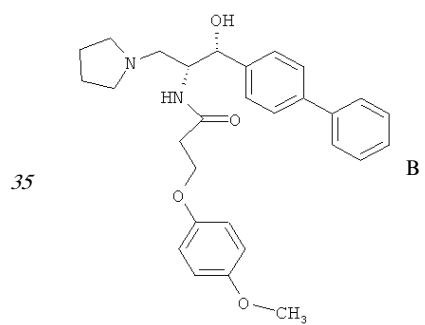
692



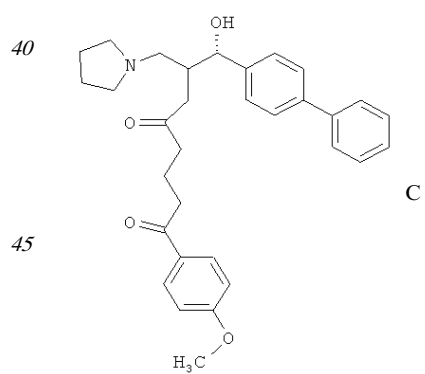
693



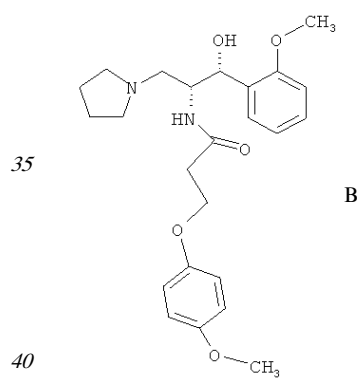
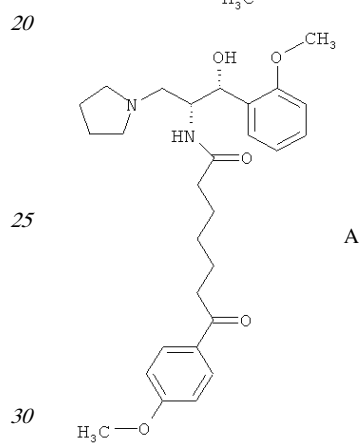
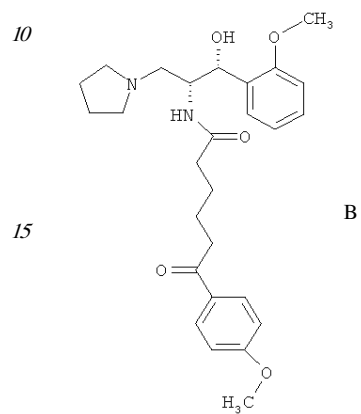
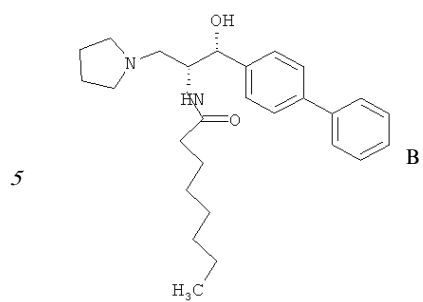
694



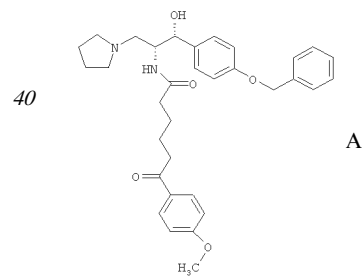
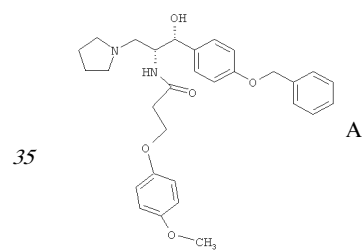
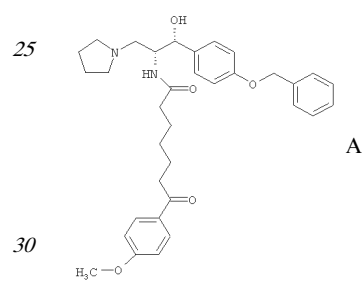
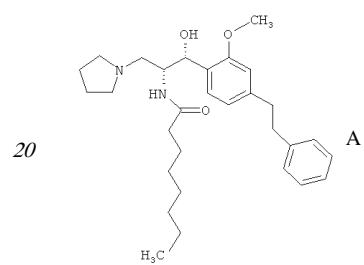
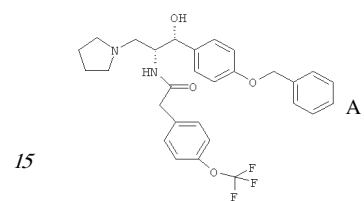
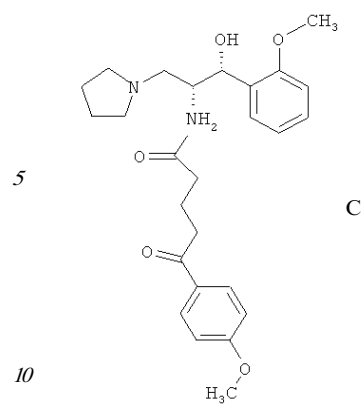
695

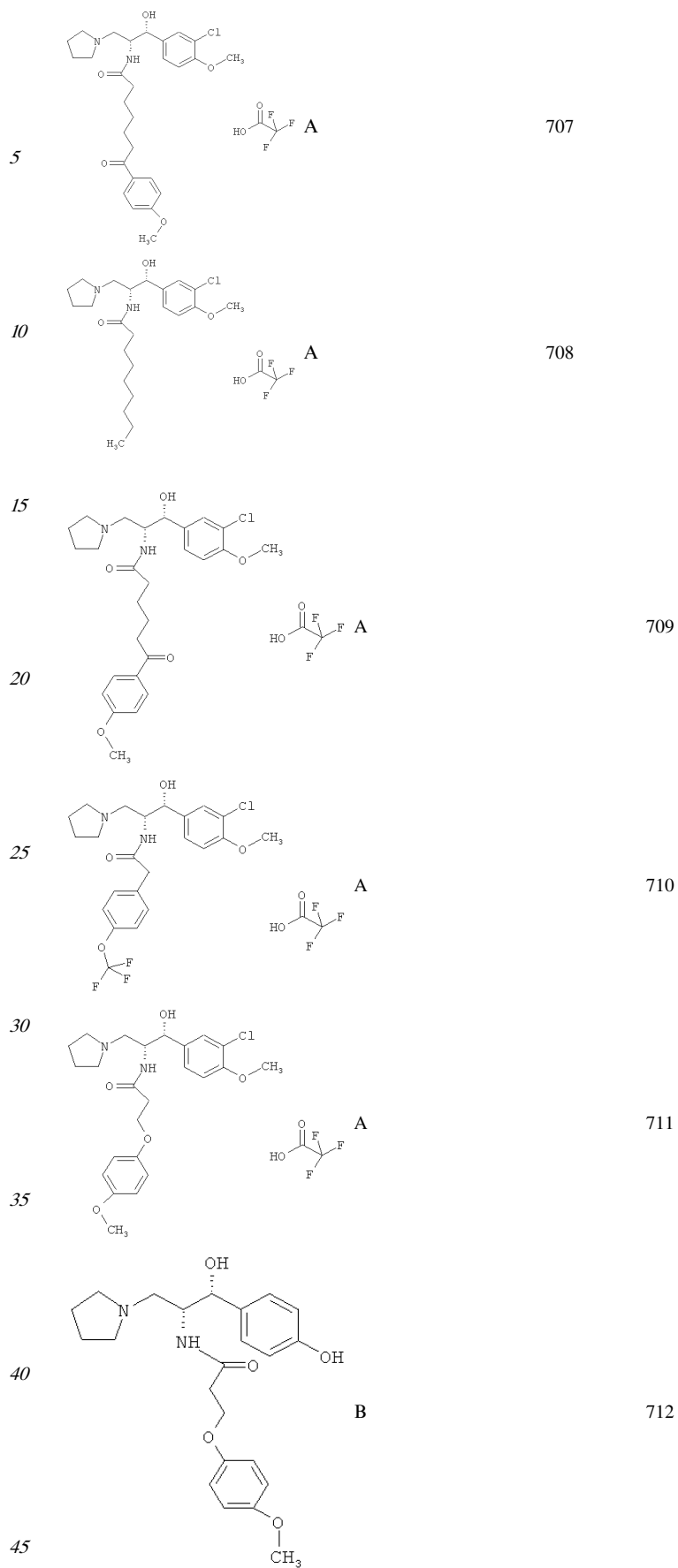


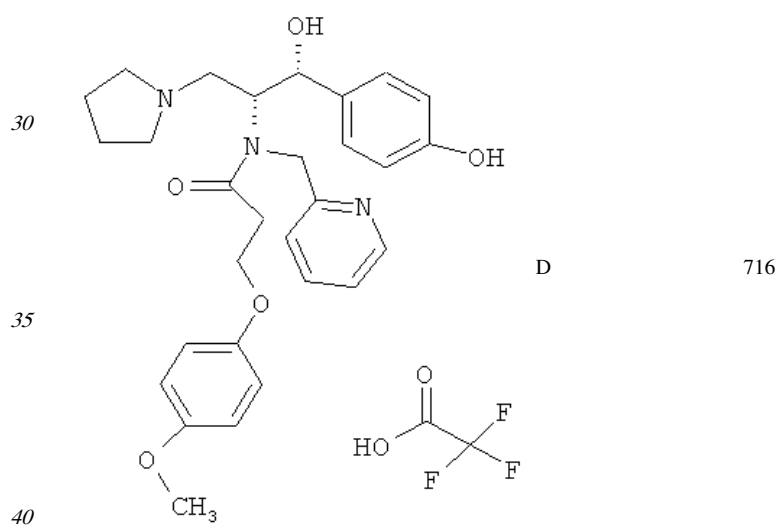
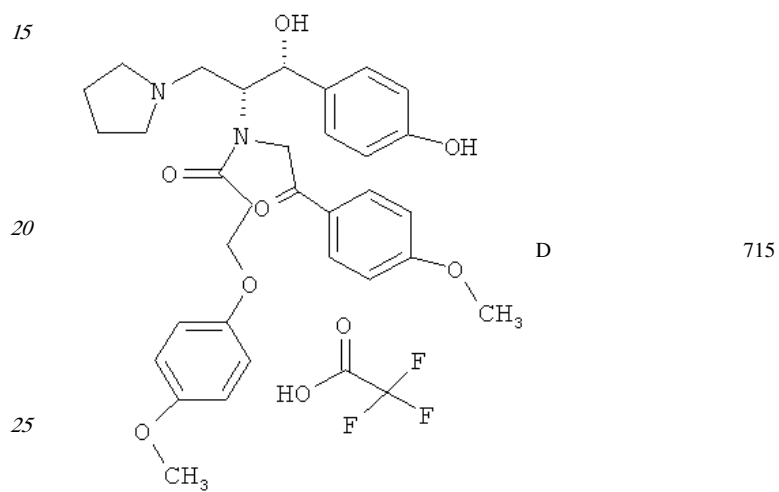
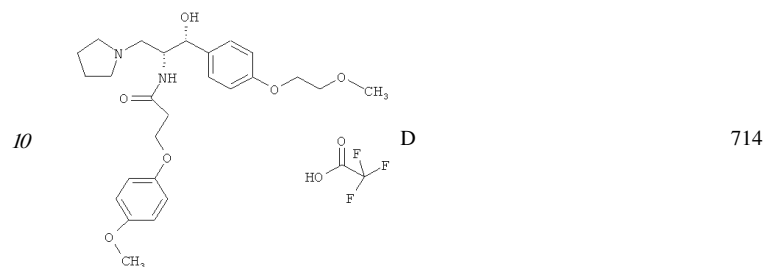
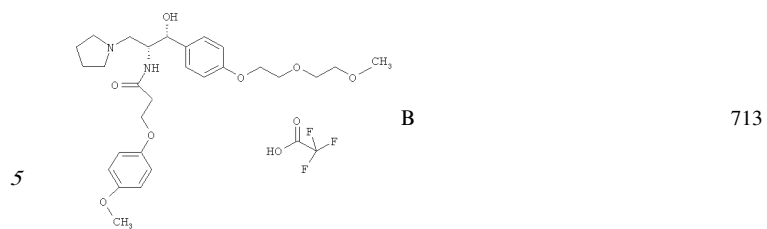
696

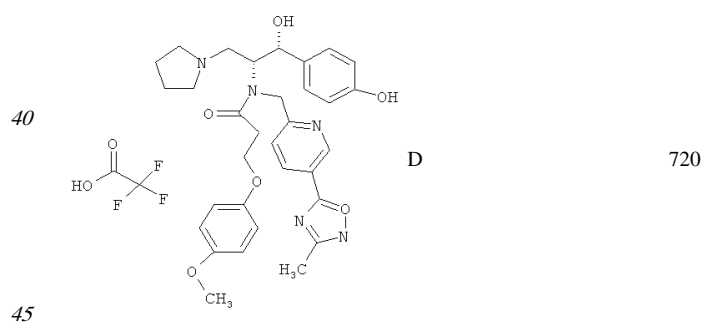
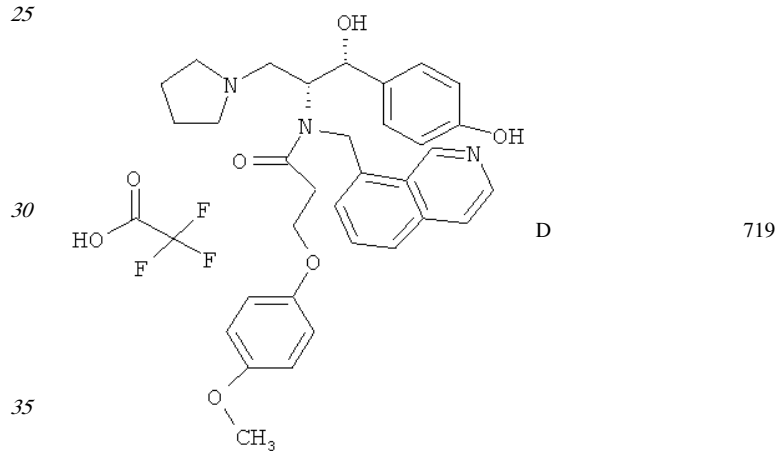
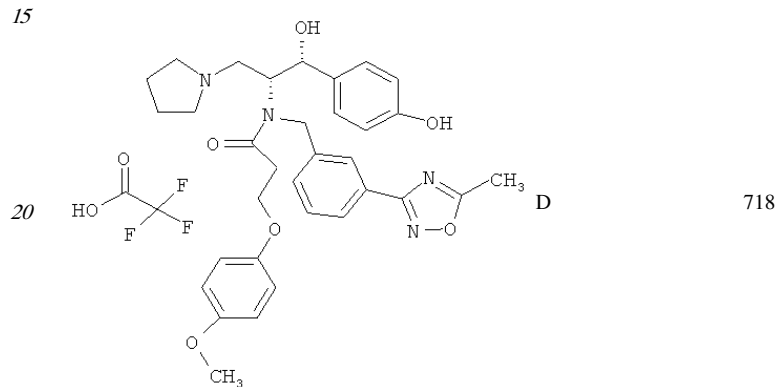
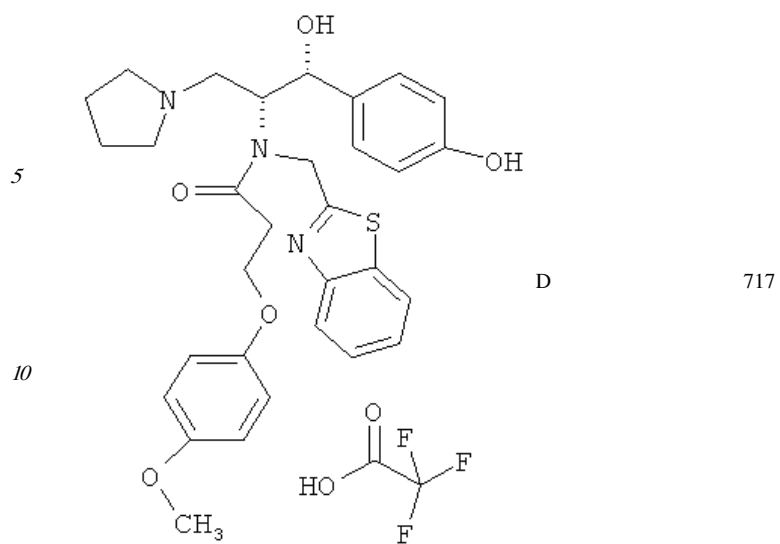


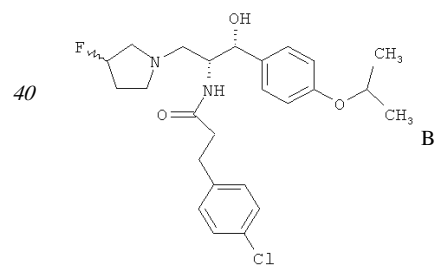
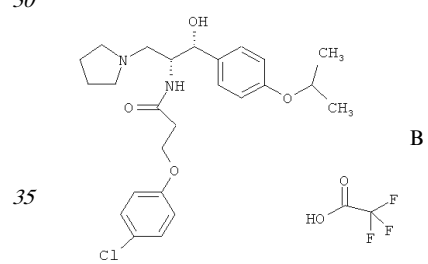
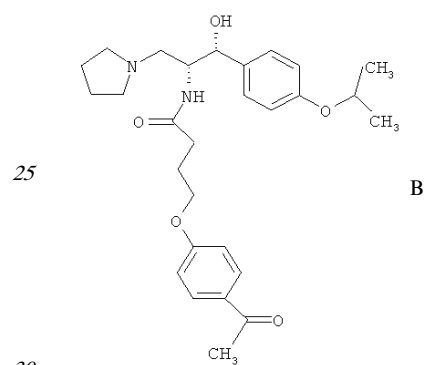
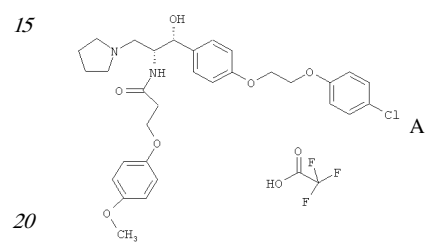
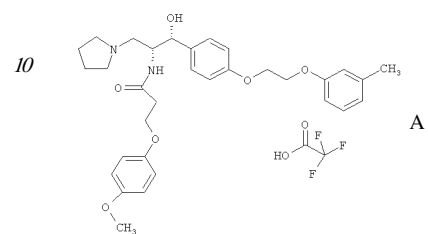
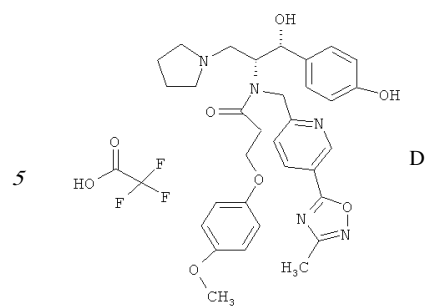
45

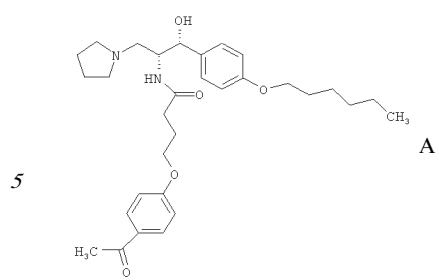




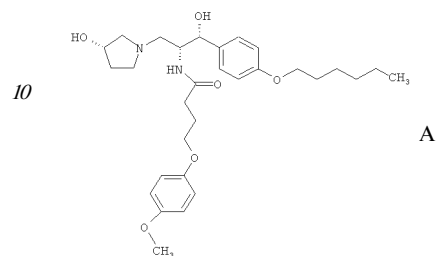




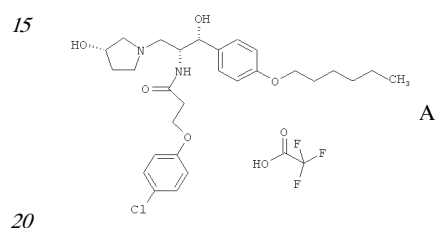




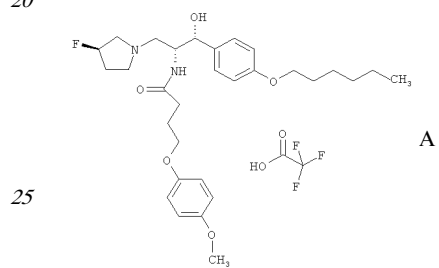
727



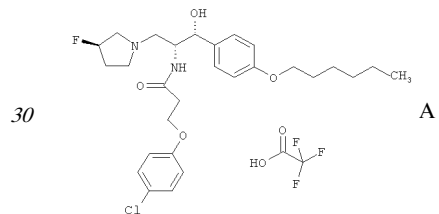
728



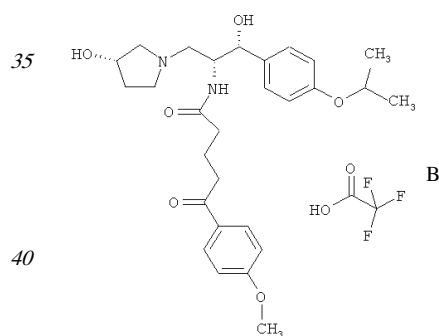
729



730

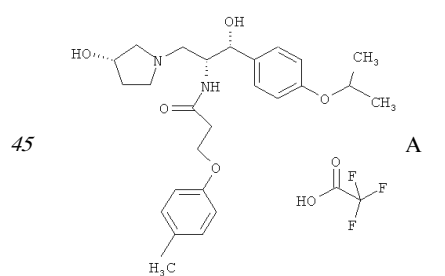
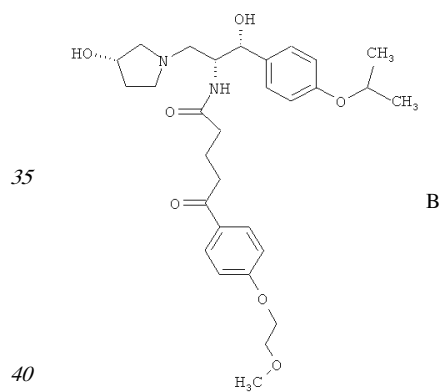
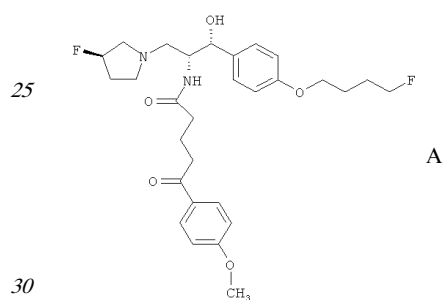
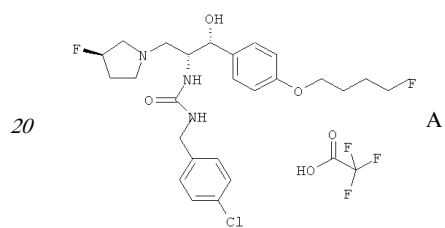
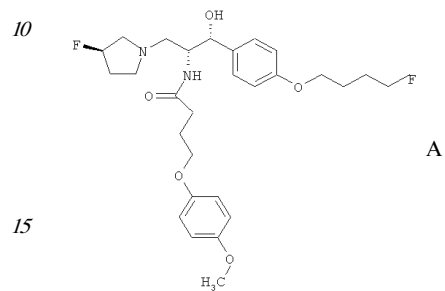
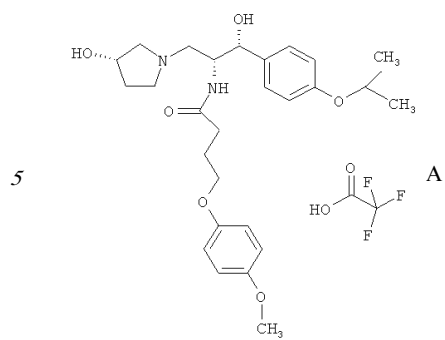


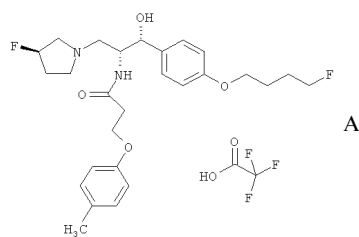
731



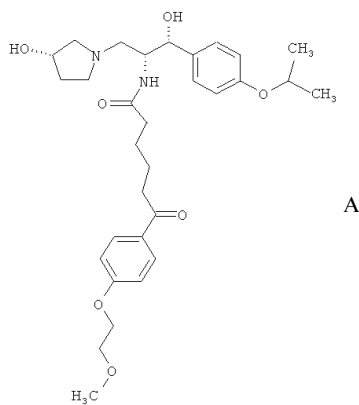
732

45

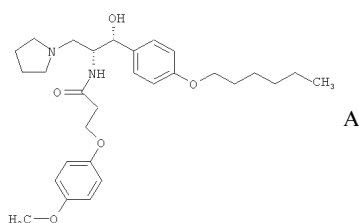




739

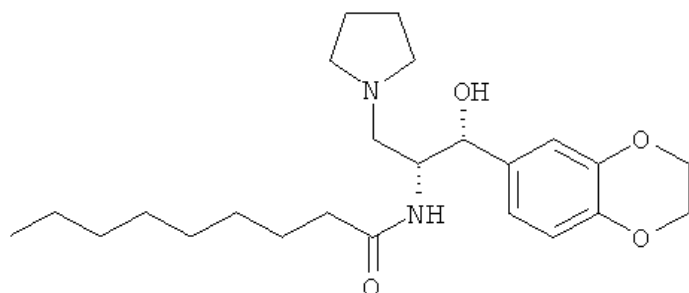


740



741

Пример 4: Соединение А (N-((1R,2R-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-
гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)нонанамида) эффективно ингибировало PKD
на мышинной модели



Схема

Мышам jск ввели соединение А с пищей *ab libitum* (0,225% соединения А, смешанного со стандартным рационом в порошкообразной форме) от возраста 26-64 дней. Контрольных мышей jск кормили контрольным порошкообразным рационом от возраста 26-64 дней. На 63-й день возраста животных переместили в метаболические клетки на 24 часа для сбора мочи. На 64-й день возраста животных умертвили введением CO_2 . Кровь собрали пункцией сердца для выделения сыворотки. Почки выделили и разрезали; половину каждой почки зафиксировали в 4% параформальдегиде в PBS в течение ночи для заливки в парафин и окрашивания гематоксилином и эозином.

Результаты

Результаты приведены в таблице 4 и обсуждаются ниже.

Таблица 4.
Краткое описание результатов, 0,225% соединения А с пищей, возраст 26-64 дней

Число животных	Пол	Доза(мг/кг)	Вес тела(г)	Соотношение К/ВТ (%)	Кистозный объем (% ВТ)	BUN(мг/дл)
9	М	Носитель	22,03±1,58	7,55±1,65	2,86±1,04	90,11±10,02
9	М	Опытное	18,43±1,82*	4,46±0,46*	0,88±0,23*	39,25±10,70*
10	Ж	Носитель	19,20±1,80	4,94±0,73	1,22±0,41	50,50±14,32
10	Ж	Опытное	15,93±1,65*	3,57±0,58*	0,58±0,29*	34,67±9,41*

*, p0,05% по сравнению с контролем (2-сторонний критерий Стьюдента)

Вес почки и тела

Общий вес тела и вес почки определяли при умерщвлении. Отметили статистически значимое общего веса тела (p-значение <0,05, двухсторонний критерий Стьюдента).

Также наблюдали существенную разницу в соотношении вес почки/вес тела (p-значение <0,05, двухсторонний критерий Стьюдента) для леченных животных, 20 предполагая эффективность лекарственного средства.

Кистозный объем

Кистозный объем измеряли количественным анализом процентного соотношения кистозной области на гистологических срезах почек от опытных и контрольных животных, умноженного на весовое соотношение почки к телу. Наблюдали существенное снижение в кистозном объеме (p-значение <0,05, двухсторонний критерий Стьюдента) для опытных животных.

Почечная функция

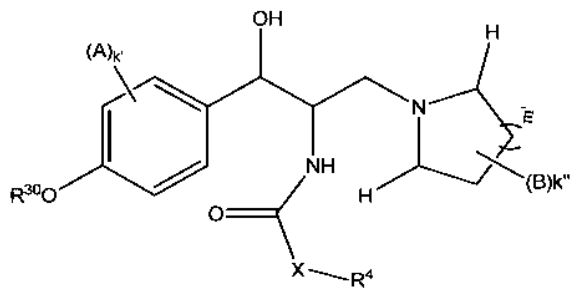
Уровни азота мочевины крови (BUN) определяли в образцах сыворотки, полученных от животных при умерщвлении. Уровни BUN поднимались у необработанных контролей, тогда как опытные животные проявляли значительно снижение уровней BUN (p-значение <0,05, двухсторонний критерий Стьюдента).

Заключение

Введение соединения А с пищей при 0,225% привело к статистически значимому снижению кистозного заболевания, как измеряли при помощи весового соотношения почки к телу и кистозным объемом. Это сопровождалось улучшением почечной функции у опытных животных относительно контролей. Эти улучшения наблюдали и у самцов, и у самок. Следовательно, эти результаты показывают, что ингибирование глюкозилцерамидсинтазы является эффективной стратегией для лечения поликистозного заболевания почек.

Формула изобретения

1. Лекарственное средство для лечения поликистозного заболевания почек, содержащее соединение, представленное следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью, где:

X представляет собой $-(CR^5R^6)_n-Q$; Q представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)O-$, $-C(S)S-$, $-C(O)NR^7-$, $-NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, или $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$; и R^4 представляет собой -H, замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу; или

X представляет собой -O-, -S- или $-\text{NR}^7-$; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную алифатическую группу, или замещенную, или незамещенную арильную группу; или

X представляет собой $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-$; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную циклическую алкильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу, -CN, или галоген; или

X представляет собой ковалентную связь; и R^4 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу; и

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет -H, -OH, -SH, галоген, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, или низшую алифатическую группу;

n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

каждый R^7 представляет собой -H;

каждый R^{30} представляет собой

i) водород; или

ii) C1-C10 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкокси, гидроксид, C1-C6 галоалкокси, и C1-C6 галоалкила;

каждый A и B независимо представляет собой галоген, гидроксид, C1-C6 алкил, C1-C6 галоалкил, C1-C6 алкокси или C1-C6 галоалкокси;

каждый k' независимо представляет собой 0, 1 или 2;

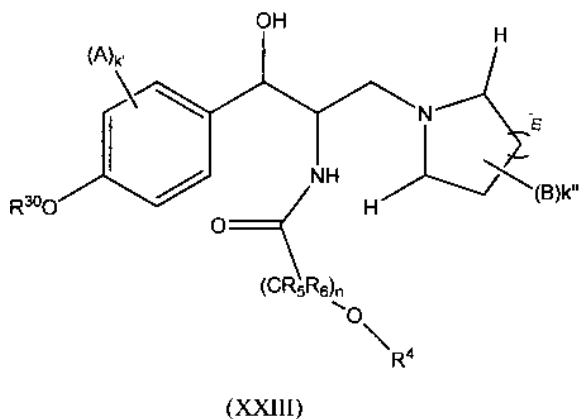
каждый k'' независимо представляет собой 0, 1 или 2; и

каждый m' независимо представляет собой 0, 1 или 2, где

R^4 представляет собой необязательно незамещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, amino, нитро, Ar^3 , C1-C6 алкила, C1-C6 галоалкила, C1-C6 алкокси, гидроксид и C1-C6 галоалкокси; и

каждый Ar^3 независимо представляет собой арильную группу, имеющую от шести до четырнадцати кольцевых атомов, необязательно и независимо замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, amino, C1-C6 алкиламино, C1-C6 диалкиламино, C1-C6 алкокси, нитро, циано, гидроксид, C1-C6 галоалкокси и C1-C6 галоалкила.

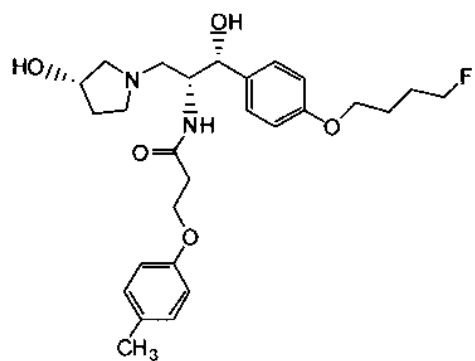
2. Средство по п. 1, где соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью.

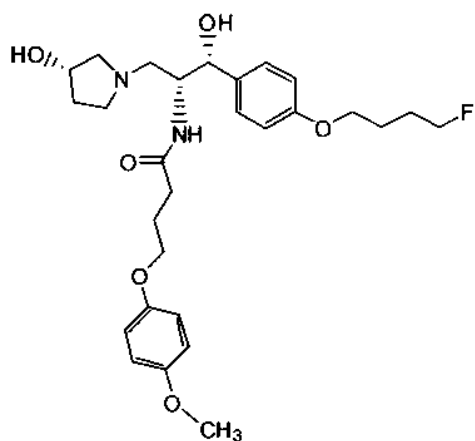
3. Средство по п. 2, где R³⁰ представляет собой водород; или C1-C10 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C6 алкокси, C1-C6 галоалкокси и гидроксигруппы.

4. Средство по п. 2, где соединение представлено следующей структурной формулой:



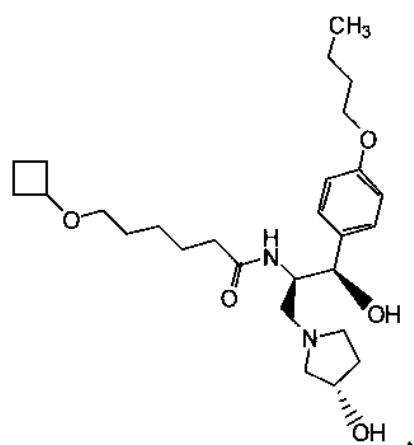
или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Средство по п. 2, где соединение представлено следующей структурной формулой:



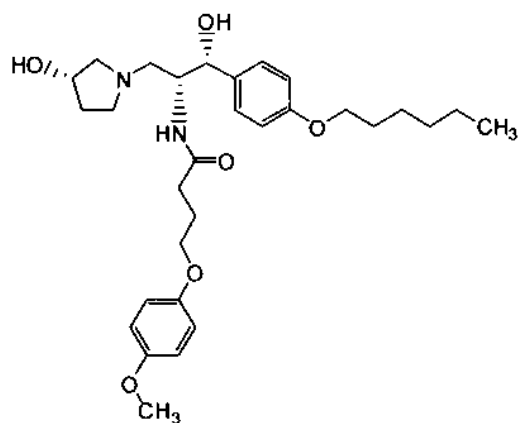
или его фармацевтически приемлемой солью.

6. Средство по п. 2, где соединение представлено следующей структурной формулой:



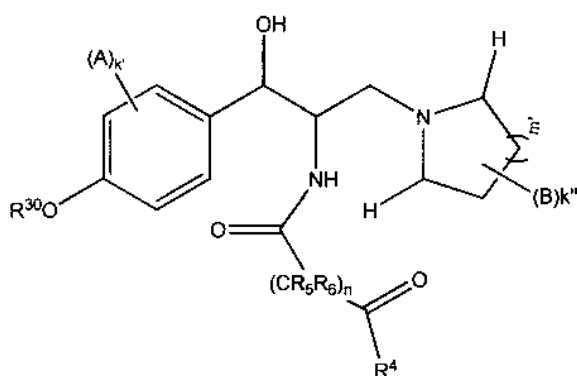
или его фармацевтически приемлемой солью.

7. Средство по п. 2, где соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью.

8. Средство по п. 1, где соединение представлено следующей структурной формулой:

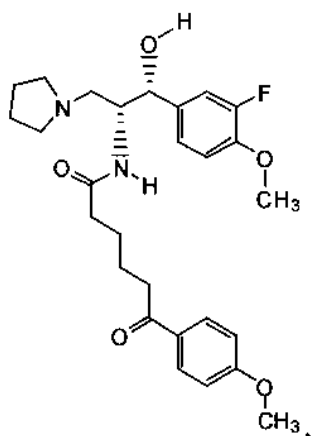


(XXV)

или его фармацевтически приемлемой солью.

9. Средство по п. 8, где R³⁰ представляет собой водород, или C1-C10 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C1-C6 алкокси, C1-C6 галоалкокси и гидроксигруппы.

10. Средство по п. 8, где соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью.

11. Средство по п. 8, где соединение представлено следующей структурной формулой:



20

25



40

45