



(19) **UA** (11) **80 820** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041109391, 13.05.2003

(24) Дата начала действия патента: 12.11.2007

(30) Приоритет: 15.05.2002 US 60/380,735

(46) Дата публикации: 12.11.2007A61P 35/04
20060101AFI20070115RMUA C07D
231/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 231/56
20060101ALI20070115RMUA C07D
233/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20060101ALI20070115RMUA
C07D 403/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
403/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 405/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
405/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 413/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
491/04 20060101ALI20070115RMUA
C07D 495/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
498/04 20060101ALI20070115RMUA
C07F 9/6503
20060101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US03/15193, 20030513

(72) Изобретатель:

Хо Чи Юнг, US,
Брунмарк Бенгт Андерс, SE,
Эммануэль Стюарт, US,
Галеммо мл., Роберт А., US,
Джонсон Дана Л., US,
Людовичи Дональд В., US,
Махаруф Умар, LK,
Мей Джей М., US,
Секлер Ян Л., US,
Стробель Эрик Д., US,
Туман Роберт В., US,
Йен Хва Кво, US

(73) Патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ 3-АМИНОПИРАЗОЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ PDGF-РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается N-замещенных трициклических 3-аминопиразоловых производных, которые используются как ингибиторы PDGF (тромбоцитарный фактор роста) рецепторной (PDGF-R) тирозинкиназы, и способов получения указанных производных. Данное изобретение также направлено на фармацевтические композиции, которые включают указанные соединения данного изобретения, и

способы лечения таких состояний как опухоли и прочие клеточные пролиферативные расстройства.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 18, 12.11.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 820** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041109391, 13.05.2003

(24) Effective date for property rights: 12.11.2007

(30) Priority: 15.05.2002 US 60/380,735

(46) Publication date: 12.11.2007A61P 35/04
20060101AFI20070115RMUA C07D
231/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 231/56
20060101ALI20070115RMUA C07D
233/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20060101ALI20070115RMUA
C07D 403/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
403/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 405/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
405/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 413/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
491/04 20060101ALI20070115RMUA
C07D 495/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
498/04 20060101ALI20070115RMUA
C07F 9/6503
20060101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/US03/15193, 20030513

(72) Inventor:

Ho Chih Yung, US,
Brunmark Bengt Anders, SE,
Emanuel Stuart, US,
Robert A Galemme Jr., US,
Johnson Dana L., US,
Ludovici Donald W., US,
Maharoor Umar, LK,
Mei Jay M., US,
Sechler Jan L., US,
Strobel Eric D., US,
Tuman Robert W., US,
Yen Hwa Kwo, US

(73) Proprietor:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **N-SUBSTITUTED TRICYCLIC 3-AMINOPYRAZOLES AS PDGF RECEPTOR INHIBITORS**

(57) Abstract:

The invention is directed to N-substituted tricyclic 3-aminopyrazole derivatives, which are useful as inhibitors of platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R) kinase, and methods for the preparation of said derivatives. The present invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds of the present invention and to methods for treating

conditions such as tumors and other cell proliferative disorders.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 18, 12.11.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 820** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20041109391, 13.05.2003

(24) Дата набуття чинності: 12.11.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 15.05.2002 US 60/380,735

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 12.11.2007A61P 35/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
231/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 231/56
20060101ALI20070115RMUA C07D
233/54 20060101ALI20070115RMUA
C07D 401/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
401/14 20060101ALI20070115RMUA
C07D 403/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
403/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 405/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
405/12 20060101ALI20070115RMUA
C07D 413/12
20060101ALI20070115RMUA C07D
491/04 20060101ALI20070115RMUA
C07D 495/04
20060101ALI20070115RMUA C07D
498/04 20060101ALI20070115RMUA
C07F 9/6503
20060101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:

PCT/US03/15193, 20030513

(72) Винахідник(и):

Хо Чі Юнг, US,
Брунмарк Бенгт Андерс, SE,
Емануель Стюарт, US,
Галеммо мол., Роберт А., US,
Джонсон Дана Л., US,
Людовічі Дональд В., US,
Махаруф Умар, LK,
Мей Джей М., US,
Секлер Ян Л., US,
Стробель Ерік Д., US,
Туман Роберт В., US,
Йєн Хва Кво, US

(73) Власник(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) N-ЗАМІЩЕНІ ТРИЦИКЛІЧНІ 3-АМІНОПІРАЗОЛИ ЯК ІНГІБІТОРИ PDGF-РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується N-заміщених трициклических 3-амінопіразолових похідних, котрі використовуються як інгібітори PDGF (тромбоцитарний фактор росту) рецепторної (PDGF-R) тирозинкінази, та способів одержання

зазначених похідних. Даний винахід також направлений на фармацевтичні композиції, що включають зазначені сполуки даного винаходу, і способи лікування таких станів як пухлини та інші клітинні проліферативні розлади.

Опис винаходу

Дана міжнародна заявка оголошує пріоритет попередньої [патентної заявки США за серійним №60/380735 від 15 травня 2002], на яку в даному тексті зроблено посилання.

Даний винахід стосується нового ряду N-заміщених трициклічних 3-амінопіразолових сполук та використання цих сполук для лікування клітинних проліферативних розладів, таких як пухлини, рестеноз, ревматоїдний артрит, діабетична ретинопатія і таке подібне. Більш конкретно, дані сполуки є інгібіторами PDGF рецепторної тирозин кінази.

Накопичені свідчення підтримують концепцію, що втрата контролю росту ракових клітин включає пертурбацію сигнальних шляхів, котрі у нормальній клітині контролюються регуляторними факторами росту. Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) являє собою клітинний мітоген з'єднувальної тканини, що задіяний в онкогенезі [Ostman and Heldin, Adv. Can. Res., 80:1-38, 2001, та посилання у цій роботі], так само як є і основним гравцем у комплексному процесі ангіогенезу, що є критичним для росту пухлин.

PDGF спричиняє свої клітинні ефекти шляхом зв'язування зі своїм специфічним рецептором, PDGF-R. PDGF-R є трансмембранною рецепторною тирозин кіназою (RTK). Вона складається із двох ізоформ А та В. Кожен із цих рецепторів має екстрацелюлярну частину, що містить п'ять імуноглобулін-подібних доменів, та інтрацелюлярну частину з тирозин кіназним доменом. Обидва (А та В) рецептори асоціюються з мітогенною активністю, що стимулює крайову ундуляцію та втрату стресових волокон. Лише В-рецептори асоціюються з хемотаксисом та реорганізацією актину [Heldin, C.H., EMBO Journal 11: 4251-4259, 1992].

Зв'язування PDGF з PDGF-R має результатом димеризацію зазначених двох субодиниць PDGF-R рецепторів, що дає можливість здійснення автофосфорилування кожної субодиниці по специфічним тирозиновим залишкам цитоплазматичного домену. Автофосфорилування зумовлює підвищену активність кінази та продукує стикувальні центри для значної кількості сигнальних молекул з SH2 доменами, такі як Grb2/Sos1, PLC-gamma, GAP, PI-3 kinase та Src. [Heldin et al., Biochem. Biophys. Acta 1378: F79-113, 1998, та посилання у цій роботі]. Після зв'язування з PDGF-R ці сигнальні молекули, що містять SH2 домени, ініціюють шляхи сигнальної трансдукції, що включені у різні клітинні реакції, такі як проліферація клітин, рухливість клітин, проникність клітин або апоптоз.

PDGF має кілька важливих клітинних ефектів in vivo. Він регулює ріст клітин, диференціацію та міграцію підчас ембріонального розвитку і відіграє можливу роль у нейропротектуванні та регенерації. Він також стимулює загоювання ран у дорослих. Крім того, PDGF також має спеціалізовані функції у васкулярній системі і у гомеостазі з'єднувальної тканини [Ostman and Heldin, Adv. Can. Res., 80: 1-38, 2001, та посилання у цій роботі].

Надактивність PDGF залучена до патогенезу ряду серйозних хвороб, включаючи різновиди раку (гліомний, легень, молочної залози, колоректальний, простати, шлунковий та стравохідний, лейкози та лімфоми), та інші клітинні проліферативні розлади, такі як атеросклероз, вазопатії, індуковані трансплантацією, утворення неоплазм, фіброз легень, рестеноз, пневмофіброз, гломерулонефрит, гломерулосклероз, природжена багатоциклічна ренальна дисплазія, фіброз нирок та ревматоїдний артрит [Ostman A, Heldin CH., Adv. Cancer Res, 80: 1-38, 2001, та посилання у цій роботі].

Значна кількість прямих та непрямих експериментальних свідчень показала, що тривалий ріст пухлин та метастаз є залежними від ангіогенезу [дивись, наприклад, Hanahan, Science, 277: 48-50, 1997]. Ангіогенез являє собою розвиток нової судинної сітки із попередньо існуючих кровоносних судин та/або циркулюючих ендотеліальних стовбурових клітин [дивись, наприклад, Springer et al., 1998]. Ангіогенез відіграє життєво важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як ембріогенез, загоювання ран та менструація.

Ангіогенез також, вірогідно, є важливим у деяких патологічних подіях, таких як ріст твердих пухлин та метастаз, артрит, псоріаз та діабетична ретинопатія [Hanahan and Folkman, Cell, 86(3): 353-364, 1996].

Антиангіогенна терапія вивчається у теперішній час як засіб впливу на ріст пухлин. Дійсно, множинні дослідження на тваринних моделях продемонстрували різні ефекти інгібування росту пухлин шляхом цільового впливу на ангіогенні фактори росту, такі як васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), кислотний та основний фібробластний фактори росту (aFGF, bFGF) та PDGF. Рецептори для VEGF та PDGF належать до однієї суперродини рецепторних тирозин кіназ. Таким чином, окрім своєї ролі у лікуванні інших клітинних проліферативних розладів, клінічно прийнятні інгібітори PDGF-R тирозин кінази корисні для антиангіогенної терапії та для контролю проліферації пухлинних клітин.

Інгібітори рецепторної тирозин кінази з малими молекулами складають новий клас ліків, що мають високий потенціал [Druker and Lydon, J. Clin. Invest., 105: 3-7, 2000, та посилання у цій роботі]. Починаючи від 1995 року описаний ряд інгібіторів для PDGF рецепторного автофосфорилування з малими молекулами. Деякі приклади наведені нижче.

[JP 06087834 (Zimmermann)] розкриває N-феніл-2-піримідин-амінові похідні, що мають пухлинну інгібіторну активність і корисні для лікування пухлин у теплокровних тварин, включаючи людей. Похідні цієї групи сполук, сполука CGP53716 [Buchdunger et al., PNAS, 92: 2558-2562, 1995] та сполука STI-571 [Buchdunger et al., Cancer Res. 56: 100-4, 1996], як було показано, інгібують PDGF-R автофосфорилування.

[JP 11158149 (Kubo et al.)] розкриває хінолінові похідні для лікування таких хвороб як пухлини та діабетична ретинопатія. Похідні цієї групи сполук, сполука Ki6783 [Yagi et al., Exp. Cell Res. 243: 285-292, 1997] та сполука Ki6896 [Yagi et al., Gen. Pharmacol. 31: 765-773, 1998], як було показано, інгібують PDGF-R автофосфорилування.

[US 5932580 (Levitzki et al.)] розкриває інгібіторні сполуки PDGF рецепторної кінази із хіноксалінового

сімейства, включаючи тирфостин (Typhostin), ATP-конкурентні інгібітори даної рецепторної кінази.

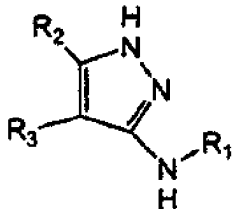
[US 5409930 (Spada et al.)] розкриває біс моно- та/або біциклічні арильні та/або гетероарильні сполуки, що виявляють інгібіторну активність щодо протеїн тирозин кінази. Як було показано, сполука RPR101511A, похідна цієї групи сполук, інгібує PDGF-R автофосфорилювання [Bilder et al., Circulation. 99(25): 3292-9,1999].

[US 5563173 (Yatsu et al.)] розкриває спосіб інгібування проліферації клітин гладких м'язів бутиратом натрію, котрий інгібує PDGF-R кіназну активність.

[US5476851 (Myers et al.)] розкриває піразоло[3,4-g]хіноксалінові сполуки як інгібітори PDGF рецепторної протеїн тирозин кінази.

Сполука SU-6668, ATP конкурентний інгібітор, як було показано, інгібує PDGF-R атофосфорилювання [Laird et al., Cancer Res. 60: 4152-4160, 2000].

[WO 01/79198 (Reich et al.)] розкриває амінопіразолові сполуки наступної формули, що модулюють та/або інгібують активність протеїн кіназ.



[WO 0212242 (Fancelli et al.)] розкриває біцикло-піразольні сполуки, що придатні для лікування хвороб, пов'язаних з нерегульованими протеїн кіназами.

До цього часу STI-571 (GLEEVEC) являє собою єдину сполуку зі значною PDGFR активністю, що дійшла до ринку, хоча вона й не є селективним антагоністом цього ферменту. Тому PDGF-R залишається надзвичайно принадною мішенню для розробки сильних та селективних інгібіторів з малими молекулами, що будуть представляти важливий новий клас терапевтичних агентів для лікування пухлин та інших клітинних проліферативних захворювань.

Посилання на ряд заміщених трицикло-піразольних похідних включають ті із них, що розкривають застосування як: інгібіторів тирозин кіназної активності [WO 99/17769, WO 99/17770]; інгібіторів циклін залежних кіназ [WO 99/54308]; селективних естроген рецепторних модуляторів [WO 00/07996]; анальгетиків [US 4420476]; для профілактики та терапії захворювань, спричинених ріновірусами [US 4220476; US 4140785]; анальгетиків/протизапальних засобів [US 3928378; Shenone, Silvia et al. Farmaco (2000), 55(5), 383-388]; ціанових фарбоутворюючих компонентів [EP 0620489, JP 8022109]; хінолінів та нафтиридинів як ліків [JP 6092963]; імуномодуляторів [JP 6100561]; та гіпоглікемічних агентів [Reddy, R. Raja et al., Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 7(3), 189-192].

Даний винахід запроваджує N-заміщені трициклічні 3-амінопіразолові похідні як інгібітори PDGF рецепторної (PDGF-R) тирозин кінази та застосування таких сполук для лікування клітинних проліферативних розладів або розладів, споріднених з (тобто асоційованих або залучених до) рецептором тромбоцитарного фактору росту (PDGF-R), таких як пухлини, рестеноз, ревматоїдний артрит, діабетична ретинопатія і таке подібне.

Показовим для даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та будь-яку зі сполук Формул (I) та (II). Іншою ілюстрацією даного винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що включає змішування будь-якої зі сполук Формул (I) та (II) і фармацевтично прийнятного носія. Іншою ілюстрацією даного винаходу є фармацевтична композиція, що виготовлена шляхом змішування будь-якої зі сполук Формул (I) та (II) і фармацевтично прийнятного носія.

Крім того, даний винахід стосується використання сполуки Формул (I) та (II) для лікування пов'язаного з PDGF-R розладу або клітинного проліферативного розладу у суб'єкта, що включає призначення даному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формул (I) та (II). Розлад, пов'язаний з PDGF-R, або клітинний проліферативний розлад вибирається із неопластичного та інших клітинних проліферативних розладів. Зазначений неопластичний розлад являє собою, переважно, рак, що вибирається із гліомного раку, раку легень, раку молочної залози, колоректального раку, раку простати, раку шлунка та стравоходу, раку ободової кишки, раку панкреатичної залози, раку яєчника, меланоми, мієлодисплазії, множинної мієломи, лейкозу та лімфоми, і зазначені інші клітинні проліферативні розлади вибираються із атеросклерозу, вазопатій, індукованих трансплантацією, утворення неоінтими, фіброзу легень, макулярної дегенерації, рестенозу, пневмофіброзу, гломерулонефриту, гломерулосклерозу, природженої багатоциклічної ренальної дисплазії, фіброзу нирок, ревматоїдного артриту та діабетичної ретинопатії.

Даний винахід спрямований на спосіб інгібування початку розладу, що пов'язаний з PDGF-R, або клітинного проліферативного розладу у суб'єкта, котрий включає призначення даному суб'єкту профілактично ефективної кількості сполуки Формул (I) та (II).

Даний винахід також включає комбінаційну терапію при лікуванні або інгібуванні початку розладу, що пов'язаний з PDGF-R, або клітинного проліферативного розладу у суб'єкта. Зазначена комбінаційна терапія включає призначення даному суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості, відповідно, сполуки даного винаходу та однієї або більше інших терапій, спрямованих проти клітинної проліферації, включаючи, але не обмежуючись цим, хіміотерапію, (радіотерапію) променеву терапію, генну терапію та імунотерапію.

Даний винахід також запроваджує спосіб лікування клітинного проліферативного розладу, переважно,

рестенозу, інтимальної гіперплазії, запалення або атеросклерозу у стінках судин, що включає контрольовану доставку шляхом вивільнення із внутрішньопросвітного медичного пристрою сполуки даного винаходу у терапевтично ефективних кількостях.

Даний винахід також запроваджує спосіб лікування клітинного проліферативного розладу у суб'єкта, переважно, неопластичного розладу, що вибирається із гліомного раку, раку легень, раку молочної залози, колоректального раку, раку простати, раку шлунка та стравоходу, раку ободової кишки, раку панкреатичної залози, раку яєчника, меланоми, мієлодисплазії, множинної мієломи, лейкозу та лімфоми, який включає призначення даному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, котра спряжена зі спрямовуючим агентом.

Даний винахід також запроваджує спосіб зниження або інгібування активності кінази PDGF-R або c-Abl у клітині, що включає стадію контактування даної клітини зі сполукою Формул (I) або (II). Даний винахід також запроваджує спосіб інгібування активності кінази PDGF-R або c-Abl у суб'єкта, що включає стадію призначення сполуки Формули (I) або (II) даному суб'єкту. Даний винахід також запроваджує спосіб інгібування проліферації клітин у клітині, що включає стадію контактування зазначеної клітини зі сполукою Формул (I) або (II).

Даний винахід також запроваджує спосіб ідентифікації нових інгібіторів PDGF-R кінази. Даний спосіб включає стадії:

(а) визначення тривимірної структури сполуки Формул (I) або (II) за відсутності або у присутності поліпептиду, що містить PDGF-R кіназний каталітичний домен;

(b) аналізу зазначеної тривимірної структури лише щодо будови даної сполуки або у плані міжмолекулярної взаємодії між зазначеною сполукою та PDGF-R;

(c) вибору сполуки, що імітує дану структуру лише щодо будови даної сполуки, або включає прогнозовану взаємодію;

(d) синтезу зазначеної сконструйованої сполуки; та

(e) визначення здатності даної молекули до зв'язування та інгібування активності PDGF-R кінази.

Даний винахід також запроваджує спосіб ідентифікації нових інгібіторів c-Abl кінази. Даний спосіб включає стадії:

(а) визначення тривимірної структури сполуки Формул (I) або (II) за відсутності або у присутності поліпептиду, що містить c-Abl кіназний каталітичний домен;

(b) аналізу зазначеної тривимірної структури лише щодо будови даної сполуки або у плані міжмолекулярної взаємодії між зазначеною сполукою та c-Abl;

(c) вибору сполуки, що імітує дану структуру лише щодо будови даної сполуки, або включає прогнозовану взаємодію;

(d) синтезу зазначеної сконструйованої сполуки; та

(e) визначення здатності даної молекули до зв'язування та інгібування активності c-Abl кінази.

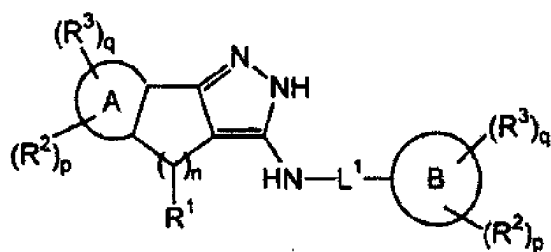
Даний винахід також спрямований на способи одержання сполук Формули (I) та сполук Формули (II).

Інші особливості та переваги даного винаходу стануть зрозумілими із наступного детального опису винаходу та формули винаходу.

Даний винахід стосується нових N-заміщених трициклічних 3-амінопіразолових похідних, їх синтезу та використання зазначених сполук для лікування та/або запобігання пов'язаним з PDGF-R розладам, таким як пухлини, рестеноз, ревматоїдний артрит, діабетична ретинопатія і таке подібне.

1. Формула (I)

Даний винахід спрямований на сполуки Формули (I):



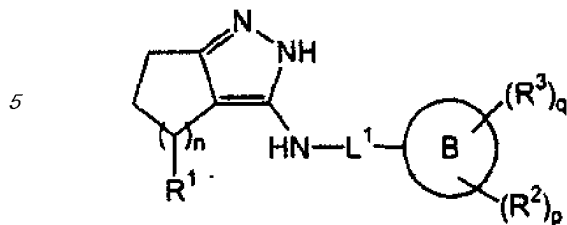
Формула (I)

де

n являє собою ціле число від 1 до 4;

R¹ вибирається із групи, що складається із водню, нижчого алкілу, -OH, алкокси, -оксо, -NH₂, -NH(алкілу) та -N(алкілу)₂; A вибирається із групи, що складається із арилу, п'яти-шести членного моноциклічного

гетероарилу, дев'яти-десяти членної бензо-зливої гетероарильної групи, дев'яти-десяти членної бензо-зливої гетероциклоалкільної групи, та дев'яти-десяти членної бензо-зливої циклоалкільної групи; де зазначені бензо-злита гетероарильна, бензо-злита гетероциклоалкільна або бензо-злита циклоалкільна групи приєднані до даної молекули у такий спосіб, що дане фенільне кільце зв'язане безпосередньо з



частиною даної молекули;

p являє собою ціле число від 0 до 2;

R² вибирається із групи, що складається із $\text{--X--A}^1\text{--}\textcircled{\text{D}}$, та $\text{--X--A}^1\text{--Y--A}^2\text{--}$; де

15 кожна із X та Y є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із --O-- , --NN-- , --N(алкіл)-- , --S-- , --SO-- , $\text{--SO}_2\text{--}$, --OC(=O)-- , --C(=O)O-- , --NHC(=O)-- , --N(алкіл)C(=O)-- , --C(=O)NH-- , --C(=O)N(алкіл)-- , --OC(=O)O-- , --NHC(=O)O-- , --OC(=O)NH-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)O--}$, $\text{--OC(=O)N(алкіл)--}$, --NHC(=O)NH-- , $\text{--NHC(=O)N(алкіл)--}$, $\text{--N(алкіл)C(=O)NH--}$, $\text{--N(алкіл)C(=O)N(алкіл)--}$, $\text{--NHSO}_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{NH--}$, $\text{--N(алкіл)SO}_2\text{--}$ та $\text{--SO}_2\text{N(алкіл)--}$;

20 A¹ відсутня або вибирається із алкілу або алкенілу; A² вибирається із алкілу, алкенілу, або H; де, коли A¹ або A² являють собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із

галогену, ціано, гідрокси, алкокси, тіо, галогенованого алкокси, --OC(=O)алкіл-- , --OC(=O)Оалкіл-- , аміно, алкіламіно, --NHC(=O)алкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)алкіл--}$, діалкіламіно, --NHC(=O)NH_2 , $\text{--NHC(=O)NHалкіл--}$, $\text{--N(алкіл)C(=O)NHалкіл--}$, --OC(=O)NHалкіл-- , --NHC(=O)Оалкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)Оалкіл--}$, $\text{--NHSO}_2\text{алкіл--}$, $\text{N(алкіл)SO}_2\text{алкіл--}$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, галогенованого $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, $\text{--NHC(=O)N(алкіл)}_2$, $\text{--N(алкіл)C(=O)N(алкіл)}_2$ або $\text{--OC(=O)N(алкіл)}_2$;

$\textcircled{\text{D}}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

30 гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, --NHC(=O)алкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)алкіл--}$, або діалкіламіно, --NHC(=O)NH_2 , $\text{--NHC(=O)NHалкіл--}$, $\text{--N(алкіл)C(=O)NHалкіл--}$, --OC(=O)NHалкіл-- , --NHC(=O)Оалкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)Оалкіл--}$, $\text{--NHSO}_2\text{алкіл--}$, $\text{--N(алкіл)SO}_2\text{алкіл--}$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, галогенованого $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, $\text{--NHC(=O)N(алкіл)}_2$, $\text{--N(алкіл)C(=O)N(алкіл)}_2$ або $\text{--OC(=O)N(алкіл)}_2$;

q являє собою ціле число від 0 до 4;

40 R³ вибирається із групи, що складається із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкілокси, алкіламіно, --NHC(=O)алкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)алкіл--}$, або діалкіламіно, --NHC(=O)NH_2 , $\text{--NHC(=O)NHалкіл--}$, $\text{--N(алкіл)C(=O)NHалкіл--}$, --OC(=O)NHалкіл-- , --NHC(=O)Оалкіл-- , $\text{--N(алкіл)C(=O)Оалкіл--}$, $\text{--NHSO}_2\text{алкіл--}$, $\text{--N(алкіл)SO}_2\text{алкіл--}$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, галогенованого $\text{--SO}_2\text{алкіл--}$, $\text{--NHC(=O)N(алкіл)}_2$, $\text{--N(алкіл)C(=O)N(алкіл)}_2$ та $\text{--OC(=O)N(алкіл)}_2$;

за умови, що сума p та q являє собою ціле число від 0 до 4;

L¹ відсутня або вибирається із групи, що складається із алкілу;

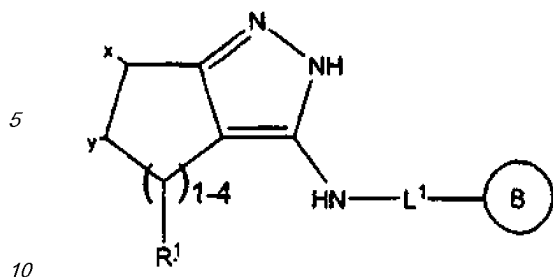
$\textcircled{\text{B}}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

50 гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі, що придатні для лікування розладів, пов'язаних з PDGF-R.

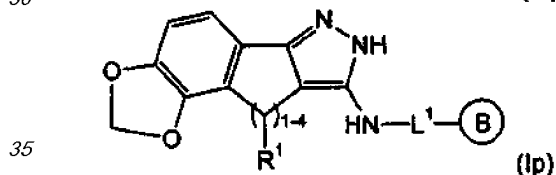
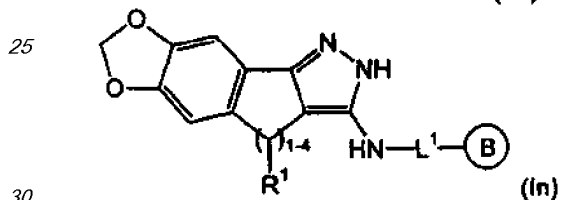
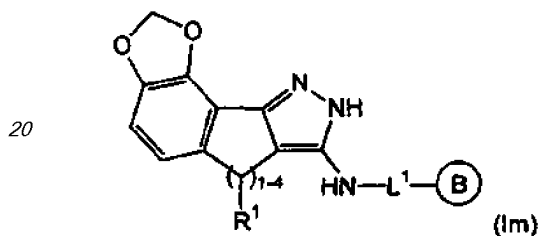
У формулі (I), коли $\textcircled{\text{A}}$ являє собою дев'яти-десяти членну бензо-злиту гетероарильну, дев'яти-десяти

55 членну бензо-злиту гетероциклоалкілну, або дев'яти-десяти членну бензо-злиту циклоалкілну групу, зазначені бензо-злита гетероарильна, бензо-злита гетероциклоалкілна, або бензо-злита циклоалкілна групи приєднані до даної молекули у такий спосіб, що дане фенольне кільце зв'язане безпосередньо з



частиною даної молекули по вуглецевим атомам, що позначені як "x" та "y". Наприклад, коли $\textcircled{A}$ являє

собою незаміщений 3,4-метилendioксифеніл, 1,3-метилendioксифенільна група може бути зв'язана із залишком
15 сполуки формули (I) з утворенням сполуки формули (Im), (In) або (Ip):



де точна орієнтація стане очевидною із структури або назви одержаної сполуки.

1.а Варіанти Формули (I)

У варіанті даного винаходу $\textcircled{A}$ вибирається із групи, що складається із фенілу, тієнілу, піридилу,
40 піримідинілу, фурилу, ізоксазолілу, імідазолілу, піразолілу та 3,4-метилendioксифенілу. Краще, коли $\textcircled{A}$

вибирається із групи, що складається із фенілу, тієнілу та 3,4-метилendioксифенілу. В іншому варіанті даного
45 винаходу $\textcircled{A}$ вибирається із групи, що складається із п'яти- або шести-членного гетероарилу. В іншому

варіанті даного винаходу $\textcircled{A}$ - вибирається із групи, що складається із дев'яти- або десяти-членного

бензо-злитого гетероарилу, дев'яти- або десяти-членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти- або
50 десяти-членного бензо-злитого гетероциклоалкілу.

У варіанті даного винаходу, якому віддається перевага, R вибирається із групи, що складається із водню,
гідрокси, метилу та оксо, краще, коли R¹ являє собою водень або метил.

У варіанті даного винаходу n є цілим числом від 1 до 2. В іншому варіанті даного винаходу p являє собою
55 0, i q є цілим числом від 0 до 2. Ще в одному варіанті даного винаходу r є цілим числом від 1 до 2, i q є
цілим числом від 0 до 1.

У варіанті даного винаходу R² являє собою $\textcircled{X}-\text{A}^1-\textcircled{D}$, де X, A¹ та $\textcircled{D}$ є такими як визначено у даному
тексті. Краще, X являє собою O. В іншому варіанті даного винаходу X являє собою O і $\textcircled{D}$ є гетероциклоалкілом

60 або гетероарилом, де зазначені гетероциклоалкіл або гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома
замісниками, які вибираються, незалежно, із галогену, алкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно.

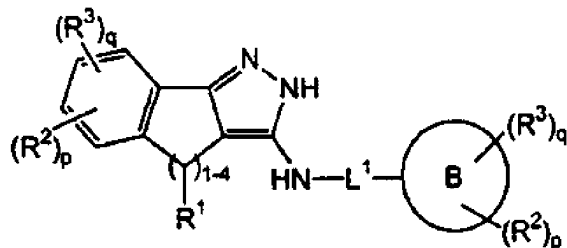
В іншому варіанті даного винаходу R² являє собою -X-A¹-Y-A², де X, A¹, Y, A² є такими як визначено у
даному тексті. Краще, коли кожна із X та Y є, незалежно, відсутньою або являє собою O.

65 У варіанті даного винаходу R³ вибирається із групи, що складається із алкокси, галогену, аміно,
діалкіламіно, нижчого алкілу, та гідрокси. Краще, коли R³ є нижчим алкілом або нижчим алкокси.

У варіанті даного винаходу L^1 являє собою нижчий алкіл, краще, метилен. В іншому варіанті даного винаходу L^1 відсутня.

У варіанті даного винаходу, якому віддається перевага, $\textcircled{B}$ являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. Краще, коли $\textcircled{B}$ являє собою арил або гетероарил.

Одним із варіантів даного винаходу є сполука Формули (Ia):



Формула (Ia)

де n , R^1 , p , R^2 , q , R^3 , L^1 та $\textcircled{B}$ є такими як визначено у даному тексті для Формули (I), або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим варіантом даного винаходу, якому віддається перевага, є сполука формули (I), де n є цілим числом від 1 до 2;

R^1 являє собою водень;

$\textcircled{A}$ вибирається із групи, що складається із фенілу, п'яти-шести членного гетероарилу та дев'яти-десяти членної бензо-зливої гетероциклоалкільної групи; де зазначена дев'яти-десяти членна бензо-злита гетероциклоалкільна група приєднана до даної молекули у такий спосіб, що дане фенільне кільце зв'язане безпосередньо з частиною даної молекули; краще, коли $\textcircled{A}$ вибирається із групи, що складається із фенілу,

тієнілу та 1,3-бензодіоксолілу; p є цілим числом від 0 до 2; R^2 вибирається із групи, що складається із ди(нижчий алкіл)аміно-алкокси, нижчого алкіл-алкокси, гідрокси заміщеного алкокси та $\text{--O--A'--}\textcircled{D}$; де A^1

вибирається із групи, що складається із нижчого алкілу; де зазначений нижчий алкіл заміщений, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із гідрокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно;

і де $\textcircled{D}$ вибирається із групи, що складається із п'яти або шести членного гетероарилу та п'яти або шести

членного гетероциклоалкілу; де зазначені гетероарил або гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, аміно, нижчого алкіламіно або ди(нижчий алкіл)аміно; краще, R^2 вибирається із групи, що складається із 3-диметиламіно-пропокси, 3-метокси-пропокси, 2,3-дигідрокси- n -пропокси, 3-гідрокси-пропокси, 2-гідрокси-3-піролідін-1-іл-пропокси та 3-(4-метил-піперазин-1-іл-пропокси);

q являє собою ціле число від 0 до 2;

R^3 вибирається із групи, що складається із нижчого алкілу та нижчого алкокси, і галогену; краще, коли R^3 вибирається із групи, що складається із метилу, метокси, етокси.

L^1 відсутня або являє собою нижчий алкіл, краще, коли L^1 відсутня або являє собою CH_2 ;

$\textcircled{B}$ вибирається із групи, що складається із фенілу та п'яти або шести членної гетероарильної групи; де

зазначені фенольна або гетероарильна групи заміщені, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або бензилокси;

краще, коли $\textcircled{B}$ вибирається із групи, що складається із фенілу та піридилу; де зазначений феніл

заміщений, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із фтору, хлору, метилу, метокси або бензилокси;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним варіантом даного винаходу є сполука Формули (I), де R^1 вибирається із групи, що складається із водню та нижчого алкілу; краще, коли R^1 вибирається із водню або метилу;

$\textcircled{A}$ вибирається із групи, що складається із фенілу, п'яти-шести членного гетероарилу та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу; де зазначені феніл, п'яти-шести членний гетероарил або дев'яти-десяти

членний бензо-злитий гетероарил заміщені, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, трифторометилу, трифторометокси, дифторометокси або нижчий алкокси-нижчого алкокси; краще, коли

(A) вибирається із групи, що складається із фенілу, 3,5-диметоксифенілу, 4,5-діетоксифенілу,

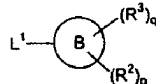
4,5-ди(трифторометокси)-фенілу, 4,5-ди(метоксиетокси)-фенілу, 4,5-ди(метоксипропокси)-фенілу, 4,5-ди(ізопропокси)-фенілу, 4,5-ди(дифторометокси)-фенілу, 4-хлоро-5-метокси-фенілу, 4-метоксиетокси-5-етокси-фенілу, піридили, піридинілу, фурилу, 5-хлоро-тієнілу, 3-етокси-тієнілу, ізоксазолілу, 3-метил-ізоксазолілу, 2-метил-8-етокси-бензоксазолілу, бензотієнілу,

L¹ відсутня або вибирається із нижчого алкілу, краще, коли L¹ відсутня або вибирається із метилу або етилу; вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу та п'яти-шести членного гетероарилу;



де зазначені арильна або гетероарильна групи заміщені, при потребі, одним або двома замісниками, котрі вибираються, незалежно, із галогену, нижчого алкілу, гідрокси заміщеного нижчого алкілу, нижчого алкокси, аміносурфону, (нижчий алкіл)аміно, ди(нижчий алкіл)аміно, ди(нижчий алкіл)аміноалкоксикарбонілу, нижчого алкоксикарбонілу, гетероциклоалкіл-нижчий алкіл амінокарбонілу, ди(нижчий алкіл)аміно-нижчий алкіл амінокарбонілу або гетероарил-нижчий алкіл амінокарбонілу; де гетероарильна або гетероциклоалкільна частина зазначених гетероциклоалкіл-нижчий алкіл амінокарбонільного або гетероарил-нижчий алкіл амінокарбонільного замісника заміщена, при потребі, замісником, котрий вибирається із нижчого алкілу, гідрокси або гідрокси заміщеного нижчого алкілу;

краще, коли

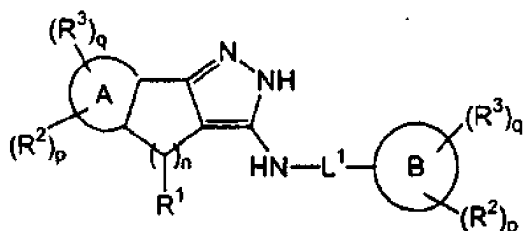


циклогексилу, циклогексил-метилу, 3-гідрокси-циклогексилу, 4-гідрокси-циклогексилу, 2-фторобензилу, 2-хлоробензилу, 3-хлоробензилу, 2,3-дихлоробензилу, 2,6-дихлоробензилу, 2-фторофенілетилу, 3-фторофенілу, 3-бромобензілу, 3-хлорофенілу, 2-метилбензілу, 3-метилбензілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 3-гідроксиметилбензілу, 2-гідроксиметилбензілу, 3-хлоро-4-фторо-бензілу, 2-аміносурфону-бензілу, 2-аміносурфону-фенілу, 3-аміносурфону-фенілу, 4-аміносурфону-фенілу, 3-диметиламінофенілу, 3-(диметиламіно-етиламінокарбонілу)-фенілу, 3-етоксикарбонілу-фенілу, 3-(2-піролідін-1-іл-етиламінокарбонілу)-фенілу, 3-(2-піролідін-1-іл-n-пропіламінокарбонілу)-фенілу, 3-(диметиламіно-етиламінокарбонілу)-фенілу, 3-(2-імідазол-1-іл-етиламінокарбонілу)-фенілу, 3-(2-(1-метил-імідазол-2-іл)-етиламінокарбонілу)-фенілу, 3-[3-(гідроксиметил-піролідін-1-іл-пропіл)-амінокарбонілу]-фенілу, піридил-метилу, піридил-етилу, піримідиніл-метилу та 3-метил-імідазоліл-метилу;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

1.b. Одержання сполук Формули (I)

Даний винахід спрямований, крім того, на спосіб одержання сполук Формули (I)



Формула (I)

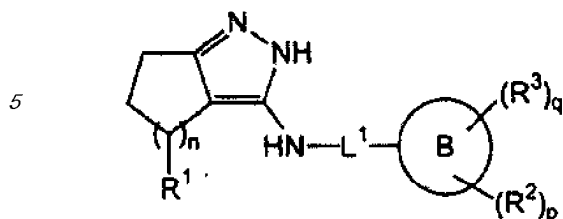
де

n є цілим числом від 1 до 4;

R¹ вибирається із групи, що складається із водню, нижчого алкілу, -ОН, алкокси, -оксо, -NH₂, -NH(алкілу) та -N(алкілу)₂;

(A) вибирається із групи, що складається із арилу, п'яти-шести членного моноциклічного гетероарилу,

дев'яти-десяти членної бензо-злітої гетероарильної групи, дев'яти-десяти членної бензо-злітої гетероциклоалкільної групи, та дев'яти-десяти членної бензо-злітої циклоалкільної групи, де зазначені бензо-зліта гетероарильна, бензо-зліта гетероциклоалкільна або бензо-зліта циклоалкільна групи приєднані до даної молекули у такий спосіб, що дане фенольне кільце зв'язане безпосередньо з



10 частиною даної молекули; р являє собою ціле число від 0 до 2;
 R^2 вибирається із групи, що складається із $\{X-A^1-D\}$, та $-X-A^1-Y-A^2$: де кожна із X та Y є,

15 незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із $-O-$, $-NN-$, $-N(\text{алкіл})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(=O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-N(\text{алкіл})C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)N(\text{алкіл})-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, $-N(\text{алкіл})C(=O)O-$, $-OC(=O)N(\text{алкіл})-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)N(\text{алкіл})-$, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH-$, $-N(\text{алкіл})C(O)N(\text{алкіл})-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-N(\text{алкіл})SO_2-$ та $SO_2N(\text{алкіл})-$;

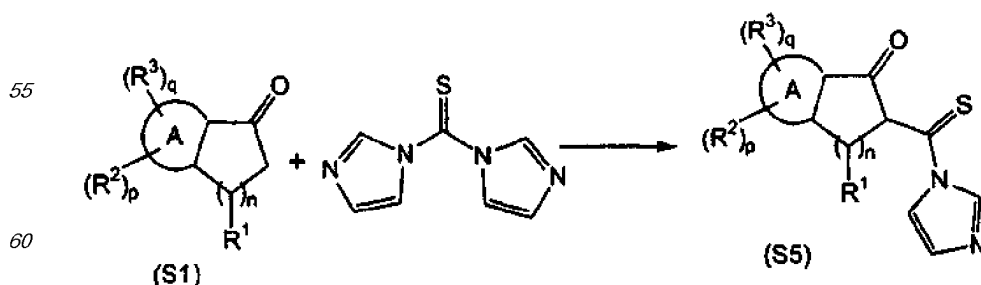
20 A^1 відсутня або вибирається із алкілу або алкенілу; A^2 вибирається із алкілу, алкенілу, або H; де, коли A^1 або A^2 являють собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із галогену, ціано, гідрокси, алкокси, тіо, галогенованого алкокси, $-OC(=O)$ алкілу, $-OC(=O)$ оалкілу, аміно, алкіламіно, $-NHC(=O)$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)$ алкілу, діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $N(\text{алкіл})SO_2$ алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2$ алкілу, галогенованого $-SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)N(\text{алкіл})_2$, $-N(\text{алкіл})C(=O)N(\text{алкіл})_2$ або $-OC(=O)N(\text{алкіл})_2$;

25 D вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-NHC(=O)$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)$ алкілу, або діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-N(\text{алкіл})SO_2$ алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2$ алкілу, галогенованого $-SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)N(\text{алкіл})_2$, $-N(\text{алкіл})C(=O)N(\text{алкіл})_2$ або $OC(=O)N(\text{алкіл})_2$;

30 q являє собою ціле число від 0 до 4;
 R^3 вибирається із групи, що складається із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкілокси, алкіламіно, $-NHC(=O)$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)$ алкілу, або діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $N(\text{алкіл})C(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-N(\text{алкіл})C(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-N(\text{алкіл})SO_2$ алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2$ алкілу, галогенованого $-SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)N(\text{алкіл})_2$, $-N(\text{алкіл})C(=O)N(\text{алкіл})_2$ та $OC(=O)N(\text{алкіл})_2$;

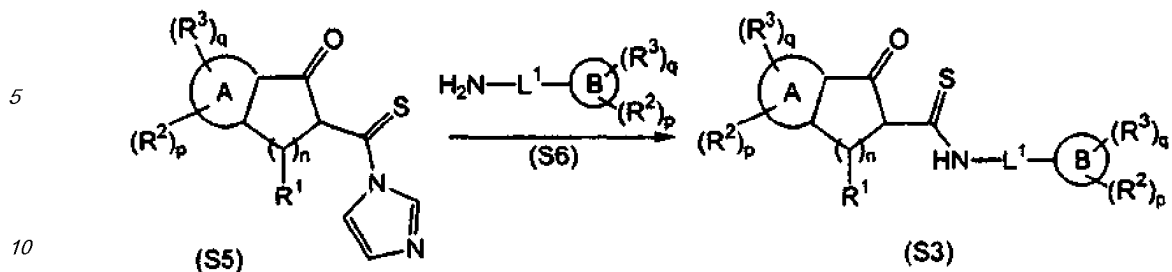
35 за умови, що сума p та q являє собою ціле число від 0 до 4;
 L^1 відсутня або вибирається із групи, що складається із алкілу;

40 B вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;
 або їх оптичних ізомерів, енантіомерів, діастереомерів, рацематів, або фармацевтично прийнятних солей, що включає

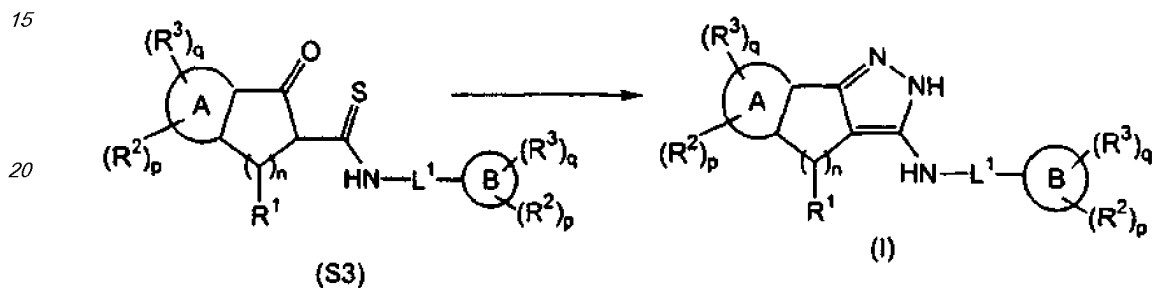


реакцію сполуки формули (S1) з 1,1'-тіокарбонілімідазолом, у присутності основи, в апротонному розчиннику з утворенням відповідної сполуки формули (S5);

65



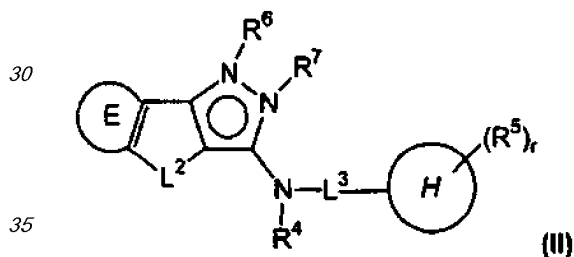
реакцію сполуки формули (S5) зі сполукою формули (S6), в апротонному розчиннику, з утворенням відповідної сполуки формули (S3);



реакцію сполуки формули (S3) з гідрaziном, з одержанням відповідної сполуки формули (I).

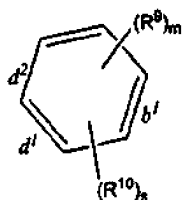
2. Формула (II)

Даний винахід також спрямований на сполуки Формули (II)



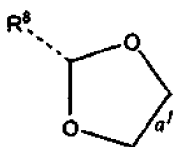
де

(E) вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:



(Формула A-1),

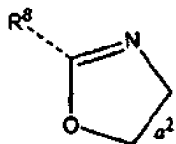
де Формула A-1 приєднана боком b¹ Формули A-1 до L² кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-e:



(Формула A-1-a)

де Формула A-1-a приєднана боком a¹ до сусідніх вуглецевих атомів на боках d¹ або d² Формули A-1;

5

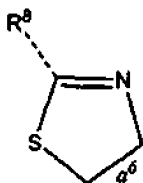


(Формула A-1-b)

10

де Формула A-1-b приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та

15

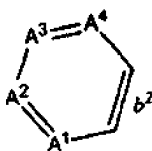


20

(Формула A-1-c)

де Формула A-1-c приєднана боком a до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; де R^8 являє собою n або алкіл;

25



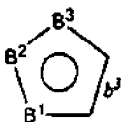
30

(Формула A-2)

35

де Формула A-2 приєднана боком b^2 Формули A-2 до L^2 кільця формули (II), і A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені n або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; і

40



45

(Формула A-3)

50

де Формула A-3 приєднана боком b^3 Формули A-3 до L^2 кільця формули (II), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) -CH-, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) -S-, (iii) -O-, або (iv) -N-; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою -S- або -O-, і, за умови, що коли одна із B^1 , B^2 або B^3 є -S- або -O-, сусідні члени кільця не являють собою -S- або -O-;

55

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHCO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо та тіоалкілу;

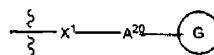
60

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; де R¹⁰⁰ вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксо, -NH₂-, -NH(алкілу)-, -N(алкілу)₂, =N(OH) або -NH₂OH; за умови, що коли L^2 являє собою -CH₂CH₂-, ні R⁶ ані R⁷ не є -CH₂-(C=O)NHалкілом, -CH₂-(C=O)N(алкілом)₂ або -CH₂C(=O)Оалкілом; за умови, що коли L^2 є -OCH(R¹⁰⁰)-, R¹⁰⁰ являє собою алкокси,

65

і $\textcircled{H}$ являє собою фенол, R⁵ не є -C(=O)NH-NH₂; і за умови, що коли L^2 являє собою -O- або -S-, ні R⁶ ані R⁷ не є -CH₃;

R¹⁰ вибирається, незалежно, із групи, що складається із



та

та -X¹-A²⁰-Y¹-A²¹;

5 X¹-A²⁰-Y¹-A²¹;

де кожна із X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із:
(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-,
-N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-,
10 -NHC(=O)O-, -NHCO₂-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
-SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

A²⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A²¹ вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли A²⁰ або A²¹ являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі,

15 заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

20 G вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил,
25 гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або OC(=O)N(алкілу)₂;

30 s являє собою ціле число від 0 до 2;

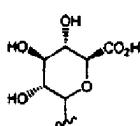
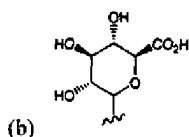
t являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли E_i не є заміщеною Формулами A-1-a, A-1-b або

35 A-1-c, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли E_i заміщена однією із Формул A-1-a, A-1-b або A-1-c,

сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;



45 за умови, що R⁴ не є ;

(c) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -O(C=O)алкілу, -(C=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-ОС(=O)алкілу;

50 (d) -C(=O)(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(e) -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(f) -C(=O)алкілу або -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)алкіл та -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або
55 -ОС(=O)алкілу;

(g) -C(=O)(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)арилу, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)гетероарилу, де зазначені -C(=O)(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)арил, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -ОС(=O)алкілу;

60 (h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілОС(=O)алкілу, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂ або гетероциклоалкілом;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом, або бензилом;

65 (j) -C(=O)Оалкілу або -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)Оалкіл та -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН,

-Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)Огетероарилу, де зазначені -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)Оарил, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарил або -C(=O)Огетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується -Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(алкілом), -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₂)₁₋₂₀алкілу, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃циклоалкілу або -C(=O)N(алкілу)₂, де зазначені -C(=O)NH(CH₂)₁₋₂₀алкіл, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃циклоалкіл та -C(=O)N(алкіл)₂ можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), або -C(=O)N(алкілу)₂; та, де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)N(арилу), -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)NHгетероарилу, де зазначені -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)N(арилу), -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)NHгетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, -CH₂CH₂N(алкілом), -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂ОС(=O)алкілом, або -C(=O)арилу; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

(q) -C(=S)N(алкілу);

(r) -C(=S)N(алкілу)₂;

(s) -SO₂NH₂;

(t) -SO₂N(алкілу);

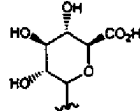
(u) -SO₂Н(алкілу)₂;

(v) -P(=O)(ОСН₃)₂; та

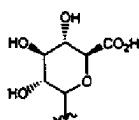
(w) -P(=O)(ОСН₂СН₃)₂;

за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня;

R⁴ вибирається із групи, що складається із: п та ; за умови, що



коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою , R⁴ являє собою Н;



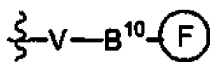
L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкілдіілу, карбонілу або -SO₂-;

(H) вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого SO₂-алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, N(алкіл)C(=O)N(алкілу), -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)N(алкілу), -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)N(алкілу), -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,



, та -V-B¹⁰-W-B²⁰;

де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу), та -SO₂NH-;

V¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

V²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли B або V²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NH(алкілу), -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

(F) вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

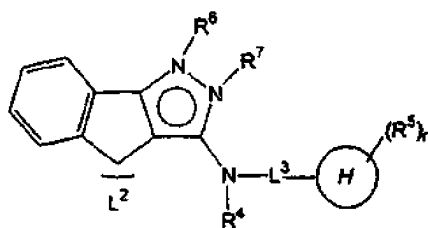
або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

У формулі (II) "L² кільце формули (II)" стосується кільця Формули (II), що містить L² замісник.

Кільце (E)_i Формули (II) приєднане до L² кільця формули (II) у такий спосіб, що точкою приєднання для

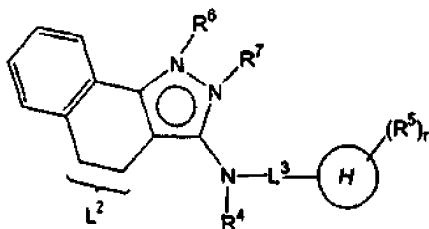
(E)_i кільця є другий та третій вуглецевий атоми, якщо рахувати проти годинникової стрілки від піразольного азоту, що несе даний R⁶ замісник. Наприклад, де

L² є -CH₂- і (E)_i являє собою феніл, точка приєднання є такою, як зображено нижче:



або, де

L² є -CH₂CH₂- і (E)_i являє собою феніл, точка приєднання є такою, як зображено нижче:



2.а. Варіанти формули (II)

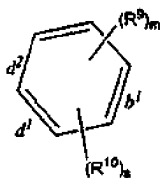
2.а.1

Подальші варіанти даного винаходу включають сполуки Формули II, де E, L², R⁶, R⁷, R⁴, L³, H, та (R⁵)_r змінюються як окремо, так і у різних комбінаціях, як це показано нижче.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

(E)_i вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:

5



10

(Формула A-1),

де Формула A-1 приєднана боком b^1 Формули A-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:

15

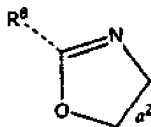


20

(Формула A-1-a),

де Формула A-1-a приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;

25

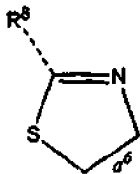


30

(Формула A-1-b),

де Формула A-1-b приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та

35

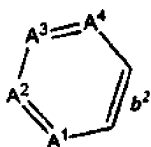


40

(Формула A-1-c),

де Формула A-1-c приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;
де R^8 являє собою n або нижчий алкіл;

45

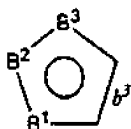


50

(Формула A-2),

де Формула A-2 приєднана боком b^2 Формули A-2 до L^2 кільця формули (II), і одна або дві із A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; залишок являє собою -C-, заміщена H або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; і

60



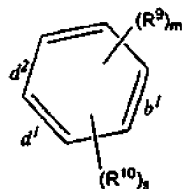
65

(Формула A-3),

де Формула А-3 приєднана боком b^3 Формули А-3 до L^2 кільця формули (II), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) $-CH-$, що заміщена, при потребі, C_{1-4} алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) $-S-$, (iii) $-O-$; або (iv) $-N-$; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою $-S-$ або $-O-$, і, за умови, що коли одна із B^1 , B^2 або B^3 є $-S-$ або $-O-$, сусідні члени кільця не являють собою $-S-$ або $-O-$;

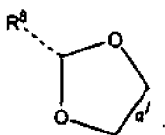
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

(E) вибирається із групи, що складається із Формул А-1, А-2 та А-3:



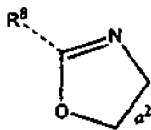
(Формула А-1)

де Формула А-1 приєднана боком b^1 Формули А-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул А-1-а, А-1-б та А-1-с:



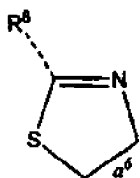
(Формула А-1-а)

де Формула А-1-а приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1;



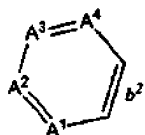
(Формула А-1-б)

де Формула А-1-б приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1; та



(Формула А-1-с)

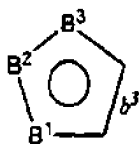
де Формула А-1-с приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1; де R^8 являє собою Н або нижчий алкіл;



(Формула А-2)

де Формула А-2 вибирається із групи, що складається із піридину та піримідинілу; приєднана боком b^2 Формули А-2 до L^2 кільця формули (II), і заміщена, при потребі, по вуглецевому кільцевому члену Н або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; і

5



10

(Формула А-3)

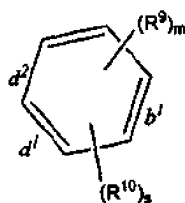
де Формула А-3 вибирається із групи, що складається із тієнілу, ізоксазолілу та фурилу; приєднана боком b^3 Формули А-3 до L^2 кільця формули (II), і заміщена, при потребі, по вуглецевому кільцевому члену C_{1-4} алкілом, арилом, алкокси або галогеном.

15

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:



20



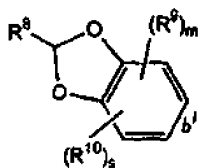
25

(Формула А-4),

30

де Формула А-4 приєднана боком b^1 Формули А-4 до L^2 кільця формули (II):

35

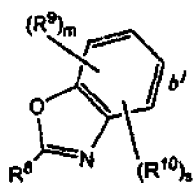


40

(Формула А-5)

де Формула А-5 приєднана боком b^1 Формули А-5 до L^2 кільця формули (II); де R^8 являє собою Н та нижчий алкіл;

45

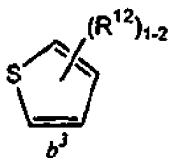


50

(Формула А-6)

де Формула А-6 приєднана боком b^1 Формули А-6 до L^2 кільця формули (II); і

55



60

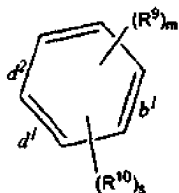
Формула А-3-а;

де Формула А-3-а приєднана боком b^3 Формули А-3-а до L^2 кільця формули (II), де R^{12} вибирається, незалежно, із Н, метилу, фенілу, етокси, хлоро або фторо; і де

65

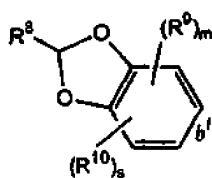
т являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\textcircled{E}_i$ являє собою Формулу A-4, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли $\textcircled{E}_i$ являє собою Формулу A-5 або A-6, сума m та s є цілим числом від 0 до 2.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
 $\textcircled{E}_i$ вибирається із групи, що складається із:



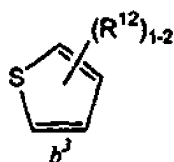
(Формула A-4),

де Формула A-4 приєднана боком b^1 Формули A-4 до L^2 кільця формули (II);



(Формула A-5)

де Формула A-5 приєднана боком b^1 Формули A-5 до L^2 кільця формули (II); де R являє собою n та нижчий алкіл; і

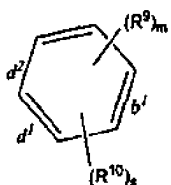


Формула A-3-a;

де Формула A-3-a приєднана боком b^3 Формули A-3-a до L^2 кільця формули (II), де R^{12} вибирається, незалежно, із H, метилу, фенілу, етоксиди, хлору або фтору; і де

т являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\textcircled{E}_i$ являє собою Формулу A-4, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли $\textcircled{E}_i$ являє собою Формулу A-5, сума m та s є цілим числом від 0 до 2.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
 $\textcircled{E}_i$ являє собою:



(Формула A-4),

де Формула A-4 приєднана боком b^1 Формули A-4 до L^2 кільця формули (II); і де

т являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\textcircled{E}_i$ являє собою Формулу A-4, сума m та s є цілим числом від 0 до 4.

-C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; за умови, що коли L² являє собою -OCH(R¹⁰⁰)-, R¹⁰⁰ являє собою алкокси, і

5 $\textcircled{H}$ є фенілом, R⁵ не являє собою -C(=O)NH-NH₂.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; за умови, що коли L² являє собою -O-, ні R⁶ ані R⁷ не є -CH₃.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; за умови, що коли L² являє собою -S-, ні R⁶ ані R⁷ не є -CH₃.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; за умови, що коли L² являє собою -O- або -S-, ні R⁶ ані R⁷ не є -CH₃.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O- та -O(CH₂)₁₋₄-.
30

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

R¹⁰⁰ вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, оксо або =N(OH).

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

35 R¹⁰⁰ вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу або оксо.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

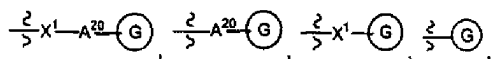
R¹⁰⁰ вибирається із: метилу, гідрокси, фенілу, оксо або =N(OH).

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

40 R¹⁰⁰ вибирається із: метилу, гідрокси, фенілу або оксо.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

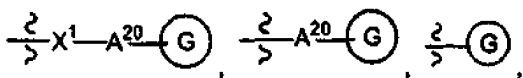
R¹⁰ вибирається, незалежно, із групи, що складається із



45 -X¹-A²⁰-Y¹-A²¹, -X¹-A²⁰-A²¹, -X¹-A²¹, -A²⁰-A²¹ та -A²¹.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

R¹⁰ вибирається, незалежно, із групи, що складається із



50 X¹-A²⁰-Y¹-A²¹, -X¹-A²⁰-A²¹, та -X¹-A²¹.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II):

55 де кожна із X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: -C(=O)NH-, -C(O)O-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(O)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂- та -SO₂NH-.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II):

60 де кожна із X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: -NH-, -O-, -SO₂- та -SO₂NH-.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де кожна із X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою, або являє собою -O-.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де X¹ відсутня або являє собою -O-.

65 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де Y¹ відсутня. Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A²⁰ відсутня або являє собою алкіл; та

де, коли A²⁰ являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A²⁰ відсутня або являє собою алкіл; та

де, коли A²⁰ являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу, -SO₂алкілу або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A²⁰ відсутня або вибирається із метилу, етилу, пропілу або ізопропілу; де метил, етил, пропіл або ізопропіл заміщені, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, діалкіламіно або гідрокси.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A²⁰ відсутня або вибирається із метилу, етилу, пропілу або ізопропілу; де метил, етил, пропіл або ізопропіл заміщені, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: метокси, диметиламіно або гідрокси.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A²¹ вибирається із алкілу, алкенілу або H; i

де, коли A²¹ являє собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

A вибирається із алкілу, алкенілу або H; i

де, коли A²¹ являє собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де A²¹ являє собою H.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу та гетероциклоалкілу, які заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або OC(=O)N(алкілу)₂;

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

вибирається із групи, що складається із арилу, гетероарилу та гетероциклоалкілу, які заміщені, при

потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або -OC(=O)N(алкілу)₂.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

Г вибирається із групи, що складається із фенілу, імідазолілу, піролідінілу, піперидінілу та морфолінілу,

які заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, або діалкіламіно, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $\text{N}(\text{алкіл})\text{SO}_2\text{алкілу}$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-\text{SO}_2\text{алкілу}$, галогенованого $-\text{SO}_2\text{алкілу}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$ або $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

Г вибирається із групи, що складається із фенілу, імідазолілу, піролідінілу, піперидінілу та морфолінілу,

які заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, нітро, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, діалкіламіно, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$ або $-\text{SO}_2\text{алкілу}$.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

Г вибирається із групи, що складається із фенілу, імідазолілу, піролідінілу, піперидінілу та морфолінілу,

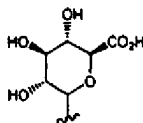
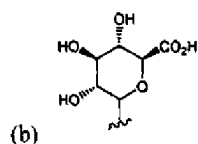
які заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із хлоро, фторо, гідрокси або алкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

R^9 та R^{10} вибираються, незалежно, із групи, що складається із: 1-піперидінілу, 2-(піролідин-1-іл)-етокси, 2,3-дигідрокси-пропокси, 2-гідрокси-3-піролідин-1-іл-пропокси, 3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси, 3-(N,N-диметиламіно)-пропокси, 3-гідрокси-пропокси, 3-імідазол-1-іл-пропокси, 3-метокси-пропокси, 3-морфолін-4-іл-пропокси, 3-піролідин-1-іл-2-гідрокси-пропокси, 3-піролідин-1-іл-пропокси, 4-метил-піперазин-1-іл, аміно, бензилу, бромо, хлоро, ціано, етокси, фторо, Н, гідрокси, ізопропокси, метокси, метилу, N-(1-оксо-етил)-аміно, та N,N-диметиламіно.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

R^6 та R^7 вибираються, незалежно, із групи, що складається із:
(а) Н;



за умови, що R^4 не є ;

(с) $-\text{CH}_2-$, заміщеної однією із груп, що вибирається із: Н, метилу, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{алкілу}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарилу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Огетероарилу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{феніл-ОCH}_3$ або $-\text{феніл-OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(d) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується Н;

(е) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується Н;

(f) $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{Оалкіларилу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(g) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{арилу}$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{арил}$ може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(h) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})-$, що закінчується метилом, етилом, $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілом}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілом}$, $-\text{N}(\text{алкілом})_2$, або гетероциклоалкілом;

(hh) $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілOC}(=\text{O})\text{алкілу}$, що закінчується $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілом}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілом}$ або $-\text{N}(\text{алкілом})_2$;

(i) $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(j) $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$;

(k) $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарилу}$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарил}$ може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(l) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується Н, метилом, етилом, бензилом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHалкілом}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{алкілом})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом або $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілом}$;

(m) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{MH}(\text{C}_{1-20})\text{алкілу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-20})\text{алкілу}_2$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-20})\text{алкіл}$ може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: $-\text{ОН}$, $-\text{Оалкілу}$,

-NH₂-, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂ алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), або -C(=O)N(алкілу)₂; та де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)N(арилу), де зазначений -C(=O)N(арил) може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилу; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

(q) -C(=S)N(алкілу);

(r) -C(=S)N(алкілу)₂;

(s) -SO₂NH₂;

(t) -SO₂N(алкілу);

(u) -SO₂N(алкілу)₂;

(v) -P(=O)(ОСН₃)₂; та

(w) -P(=O)(ОСН₂СН₃)₂;

за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) Н;



за умови, що R⁴ не є

(c) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -Н, метилу, -Оалкілу, -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -O(C(=O)алкілу), -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-OC(=O)алкілу;

(f) -C(=O)алкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)арилу, де зазначений -C(=O)арил може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -N(алкілом) або -N(алкілом)₂;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)Оарилу, де зазначений -C(=O)Оарил може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу або -C(=O)NC(C₁₋₂₀)алкілу, де зазначений -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(алкілу), або -C(=O)N(алкілу)₂; та де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)N(арилу), де зазначений -C(=O)N(арил) може, при потребі, бути

заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(о) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, -CH₂CH₂NНалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилом; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(р) -C(=S)NH₂;

(u) -SO₂N(алкілу)₂; та

(w) -P(=O)(ОСН₂СН₃)₂;

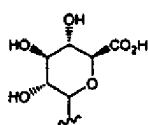
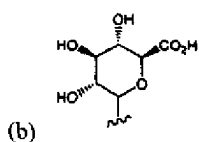
за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(а) Н;



за умови, що R⁴ не є

;

(с) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -Н, метилу, -Оалкілу, -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -O(C=O)алкілу, -(C=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NНалкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-OC(=O)алкілу;

(f) -C(=O)алкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)арилу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NНалкілом, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NНалкілом або -N(алкілом)₂;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(l) -C(=O)Оалкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NНалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)Оарилу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NНалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NНалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂; та де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NНарилу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(о) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, -CH₂CH₂NНалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилом; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(р) -C(=S)NH₂;

(u) -SO₂N(алкілу)₂; та

(w) -P(=O)(ОСН₂СН₃)₂;

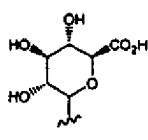
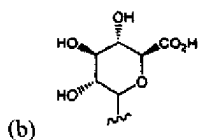
за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;



за умови, що R⁴ не є

;

(c) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -O(C=O)алкілу, -(C=O)ОН, -(C=O)Оалкілу, -(C=O)Оарилу, -(C=O)Огетероарилу, -(C=O)NH₂, -(C=O)NHалкілу, -(C=O)N(алкілу)₂, -(C=O)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-ОС(=O)алкілу;

(f) -(C=O)алкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіл-фенілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або -ОС(=O)алкілу;

(g) -(C=O)арилу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, хлоро, фторо, нітрилу, або -ОС(=O)алкілу;

(h) -(C=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NHалкілом, -N(алкілом)₂, або піролідинілом;

(hh) -(C=O)алкілОС(=O)алкілу, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NHалкілом або -N(алкілом)₂;

(i) -(C=O)O(CH₂CH₂O-) ₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом, або бензилом;

(j) -(C=O)Оалкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -ОС(=O)алкілу, -(C=O)ОН, -(C=O)Оалкілу, -(C=O)NH₂, -(C=O)NHалкілу, або -(C=O)N(алкілу)₂;

(k) -(C=O)Оарилу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, хлоро, фторо, нітрилу, або -ОС(=O)алкілу;

(l) -(C=O)NH(CH₂CH₂O-) ₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -(C=O)алкілом;

(m) -(C=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, піролідинілу, морфолінілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -ОС(=O)алкілу, -ОС(=O)алкенілу, NHC(=O)фенілу, -(C=O)ОН, -(C=O)Оалкілу, -(C=O)NH₂, -(C=O)NHалкілу, або -(C=O)N(алкілу)₂; та, де фенільна частина зазначеної -NHC(=O)фенілу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -(C=O)NHалкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, хлоро, фторо, нітрилу, або -ОС(=O)алкілу;

(o) -(C=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-) ₀₋₃, що закінчується H, метилом, етилом, -CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂ОС(=O)алкілом, або -(C=O)фенілом; де фенільна частина зазначеної групи -(C=O)феніл може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

(u) -SO₂N(алкілу)₂; та

(w) -P(=O)(ОСН₂СН₃)₂;

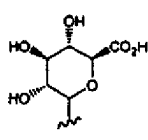
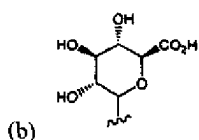
за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;



за умови, що R⁴ не є

;

(с) $-CH_2-$, заміщеної однією із груп, що вибирається із: $-H$, метилу, $-Oалкілу$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-O(C=O)алкілу$, $-C(=O)Oалкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)алкілу$ або $-феніл-OC(=O)алкілу$;

(f) $-C(=O)алкілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-Oалкіл-фенілу$ або $-OC(=O)алкілу$;

(g) $-C(=O)фенілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, хлоро, фторо, нітрилу, або $-OC(=O)алкілу$;

(h) $-C(=O)(CH_2)_{1-6}C(=O)-$, що закінчується $-OH$, $-Oалкілом$, $-NH_2-$, $-Nалкілом$, $-N(алкілом)_2$ або піролідинілом;

(hh) $-C(=O)алкілOC(=O)алкілу$, що закінчується $-Oалкілом$;

(i) $-C(=O)O(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується H або бензилом;

(j) $-C(=O)Oалкілу$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю $-Oалкільних$ груп;

(к) $-C(=O)Oфенілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHO_2алкілу$, хлоро, фторо, нітрилу, або $-OC(=O)алкілу$;

(l) $-C(=O)NH(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується $-H$;

(m) $-C(=O)NH(C_{1-20})алкілу$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, піролідинілу, морфолінілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-OC(=O)алкенілу$, $-NHC(=O)фенілу$ або $-C(=O)Oалкілу$; та, де фенільна частина зазначеної $-NHC(=O)фенілу$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, галогену або нітрилу;

(n) $-C(=O)NHфенілу$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, хлоро, фторо, нітрилу, або $-OC(=O)алкілу$;

(o) $-C(=O)NHCH_2CH_2NH(CH_2CH_2NH-)_{0-3}$, що закінчується H , метилом, етилом, $-CH_2CH_2Nалкілом$, $-CH_2CH_2N(алкілом)_2$, $-CH_2CH_2-1-піролідинілом$, $-CH_2CH_2-1-піперидинілом$, $-CH_2CH_2-4-морфолінілом$, $-CH_2CH_2-1-піперазинілом$, $-CH_2CH_2-1-(4-CH_3)-піперазинілом$, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OC(=O)алкілом$ та $-C(=O)фенілом$; де фенільна частина зазначеної групи $-C(=O)феніл$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, галогену та нітрилу;

(p) $-C(=S)NH_2$;

(u) $-SO_2N(алкілу)_2$; та

(w) $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$;

за умови, що коли R^6 присутня, R^7 відсутня; і за умови, що коли R^7 присутня, R^6 відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де

R^6 та R^7 вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H ;



за умови, що R^4 не є ;

(с) $-CH_2-$, заміщеної однією із груп, що вибирається із: $-H$, метилу, $-Oалкілу$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-O(C=O)алкілу$, $-C(=O)Oалкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)алкілу$ або $-феніл-OC(=O)алкілу$;

(f) $-C(=O)алкілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-Oалкіл-фенілу$ або $-OC(=O)алкілу$;

(g) $-C(=O)фенілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, хлоро, фторо, нітрилу, або $-OC(=O)алкілу$;

(h) $-C(=O)(CH_2)_{1-6}C(=O)-$, що закінчується $-OH$, $-Oалкілом$, $-NH_2-$, $-Nалкілом$, $-N(алкілом)_2$ або піролідинілом;

(hh) $-C(=O)алкілOC(=O)алкілу$, що закінчується $-Oалкілом$;

(i) $-C(=O)O(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується n або бензилом;

(j) $-C(=O)Oалкілу$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю $-Oалкільних$ груп;

(к) $-C(=O)Oфенілу$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, хлоро, фторо, нітрилу, або $-OC(=O)алкілу$;

(l) $-C(=O)NH(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується $-H$;

(m) $-C(=O)NH(C_{1-20})алкілу$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: $-NH_2-$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, піролідинілу, морфолінілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-OC(=O)алкенілу$, $-NHC(=O)фенілу$ або $-C(=O)Oалкілу$; та, де фенільна частина зазначеної $-NHC(=O)фенілу$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-OH$, $-Oалкілу$,

-NH₂-, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(п) -C(=O)NHфенілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, хлоро, фторо, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(о) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується -CH₂CH₂ОН та -C(=O)фенілом; де фенільна частина зазначеної групи -C(=O)феніл може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, галогену та нітрилу;

(р) -C(=S)NH₂;

(у) -SO₂N(алкілу)₂; та

(w) -P(=O)(OCH₂CH₃)₂;

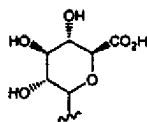
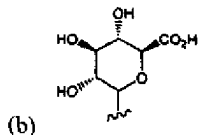
за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁸ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(а) Н;



за умови, що R⁴ не є

;

(с) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -Н, метилу, -Оалкілу, -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -O(C=O)алкілу, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)алкілу або -феніл-OC(=O)алкілу;

(f) -C(=O)алкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіл-фенілу або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)фенілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -Оалкілу, хлоро або фторо;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -N(алкілом), -N(алкілом)₂ або піролідінілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу, що закінчується -Оалкілом;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується п або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю -Оалкільних груп;

(k) -C(=O)Офенілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю хлоро, фторо груп;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується -Н;

(m) -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -NH₂-, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, піролідінілу, морфолінілу, -NHC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)фенілу або -C(=O)Оалкілу; та, де фенільна частина зазначеної -NHC(=O)фенілу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -N(алкілу), -N(алкілу)₂, галогену та нітрилу;

(п) -C(=O)NHфенілу, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю фторо груп;

(о) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується -CH₂CH₂ОН та -C(=O)фенілом; де фенільна частина зазначеної групи -C(=O)феніл може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю -ОН груп;

(р) -C(=S)NH₂;

(у) -SO₂N(алкілу)₂; та

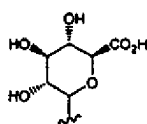
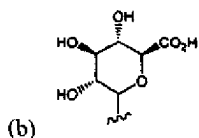
(w) -P(=O)(OCH₂CH₃)₂;

за умови, що коли R присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із: Н;



за умови, що R⁴ не є

;

1-метокси-1-оксо-етилу, 1-метил-етокси-карбонілу, 1-оксо-бутоксид-метилу, 1-оксо-етоксид-метилу, 1-оксо-етилу, 1-оксо-пропілу, 2-(1-оксо-етоксид)-1-оксо-етилу, 2-(2-метокси-1-оксо-етоксид)-1-оксо-етилу, 2-(2-метил-1-оксо-пропоксид)-1-оксо-етилу, 2-аміно-2-оксо-етилу, 2,2-диметил-1-оксо-пропоксид-метилу, 2-етоксид-2-оксо-етилу, 2-метокси-2-оксо-етилу, 2,6-дифторо-бензоїлу, 2-[2-(2-гідроксид)-етоксид]-етоксид-карбонілу, 2-бензилоксид-1-оксо-етилу, 2-бензилоксид-етоксид-карбонілу, 2-хлоро-феноксид-карбонілу, 2-фторо-бензоїлу, 2-гідроксид-1-оксо-етилу, 2-гідроксид-етилу, 2-гідроксид-пропілу,

- 2-метокси-1-оксо-ети́лу, 2-метокси-етокси-карбоні́лу, 2-метил-1-оксо-пропі́лу, 2-оксо-пропі́лу,
3-(N,N-діети́ламіно)-1,3-діоксо-пропі́лу, 3-1H-піролі́дин-1-іл-1,3-діоксо-пропі́лу, 3-етокси-1,3-діоксо-пропі́лу,
3-1H-піролі́дин-1-іл-1,3-діоксо-пропі́лу, 4-(1-оксо-етокси)-бензи́лу, 4-аміно-1,4-діоксо-п-бути́лу,
5 4-етокси-1,4-діоксо-п-бути́лу, 4-гідрокси-1,4-діоксо-п-бути́лу, 4-метокси-1,4-діоксо-п-бути́лу,
4-хлоро-бензо́їлу, 4-хлоро-фенокси-карбоні́лу, 4-фторо-бензо́їлу, 4-фторо-фенокси-карбоні́лу,
4-метокси-бензо́їлу, 5-(N-метил-аміно)-1,5-діоксо-пенти́лу, 5-метокси-1,5-діоксо-пенти́лу, бензо́їлу,
діетокси-фосфі́нілу, етокси-карбоні́лу, метокси-карбоні́лу, метокси-мети́лу, мети́лу,
N-(2-етокси-2-оксо-етил)-аміно-карбоні́лу, N-(2-1H-піролі́дин-1-іл-етил)-аміно-карбоні́лу,
10 N-(2-аміно-етил)-аміно-карбоні́лу, N-(2-морфолі́н-4-іл-етил)-аміно-карбоні́лу,
N-(3-етокси-3-оксо-пропі́л)-аміно-карбоні́лу, N-(3-фторо-фені́л)-аміно-карбоні́лу,
N-(пентадеци́л)-аміно-карбоні́лу, N,N-димети́ламіно-сульфо́нілу,
N-[2-(2-метені́л-1-оксо-пропокси)-етил]-аміно-карбоні́лу,
N-[2-(3-метил-1-метокси-1-оксо)-п-бути́л]-аміно-карбоні́лу,
15 N-[2-(4-метил-1-метокси-1-оксо)-пенти́л]-аміно-карбоні́лу, N-[2-(N,N-димети́ламіно)-етил]-амінокарбоні́лу,
N-[2-(N-бензо́їл-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу, N-[2-(N-метил-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу,
N-[2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етил]-аміно-карбоні́лу,
N-[2-(N-(1-оксо-етил)-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу,
N-[2-(N-(2-гідрокси-бензо́їл)-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу,
20 N-[2-(N-(2-гідрокси-етил)-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу,
N-[2-(N-(2-метил-1-оксо-пропі́л)-аміно)-етил]-аміно-карбоні́лу, N-метил-аміно-карбоні́лу,
N-метил-амінотіокарбоні́лу, та фенокси-карбоні́лу, за умови, що коли присутня R⁶, R⁷ відсутня; і за умови, що
коли присутня R⁷, R⁶ відсутня.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
25 де
L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із метилену,
етилену, карбоні́лу або -SO₂-.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
30 L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із метилену,
етилену або карбоні́лу.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
35 $\textcircled{\text{H}}$ вибирається із групи, що складається із ари́лу, циклоалкі́лу, гетероари́лу, гетероциклоалкі́лу,
дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкі́лу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероари́лу, та
дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкі́лу.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
40 $\textcircled{\text{H}}$ вибирається із групи, що складається із ари́лу, циклоалкі́лу, гетероари́лу, гетероциклоалкі́лу,
дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкі́лу та дев'яти-десяти членного бензо-злитого
гетероциклоалкі́лу.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
45 $\textcircled{\text{H}}$ вибирається із групи, що складається із фені́лу, циклогекси́лу, фури́лу, імідазолі́лу, ізоксазолі́лу,
піриди́лу, піриміди́нілу, індо́лілу, індазолі́лу, піпериди́нілу, морфолі́нілу, інда́нілу, 2,3-дигідро-1H-індо́лілу та
бензодіоксо́лілу.
50 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де
R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкі́лу, алкі́локси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкі́лу,
-C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкі́ламіно, галогену, галогенованого алкі́лу, галогенованого алкі́локси,
галогенованого тіоалкі́лу, гідрокси, гідроксиалкі́лу, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкі́лу, нітро, -SO₂алкі́лу, -SO₂NH₂,
55 тіо, тіоалкі́лу, $\sum \text{V}-\text{B}^{10}-\textcircled{\text{F}}$, та -V-B¹⁰-W-B²⁰.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкі́лу, алкі́локси, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкі́лу,
60 -C(=O)ОН, ціано, діалкі́ламіно, галогену, галогенованого алкі́лу, галогенованого алкі́локси, галогенованого
тіоалкі́лу, гідрокси, гідроксиалкі́лу, нітро, -SO₂NH₂, тіоалкі́лу, $\sum \text{V}-\text{B}^{10}-\textcircled{\text{F}}$, та -V-B¹⁰-W-B²⁰.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),
де
65 R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: мети́лу, ети́лу, ізопропі́лу, t-бути́лу, метокси,

етокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)O$ метилу, $-C(=O)O$ етилу, $-C(=O)OH$, ціано, диметил-аміно, бромо, хлоро, фторо, трифторометилу, трифторометокси, тіо-трифторометилу, гідрокси, гідроксиметилу, гідроксиетилу, нітро, $-SO_2NH_2$, тіометилу, $\frac{3}{2}V-B^{10}(F)$, та $-V-B^{10}-W-B^{20}$.

- 5 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де
кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:
 $-C(=O)$, $-C(=O)N$ (алкілу)-, $-C(=O)NH$ -, $-C(=O)O$ -, $-NH$ -, $-NHC(=O)$ -, $-NHC(=O)NH$ -, $-NHC(=O)O$ -, $-NHSO_2$ -, $-O$ -,
10 $-OC(=O)$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)O$ -, $-S$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ - та $-SO_2NH$ -.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де
кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із: $-C(=O)$,
 $-C(=O)N$ (алкілу)-, $-C(=O)NH$ -, $-C(=O)O$ -, $-NH$ -, $-O$ - та $-SO_2$ -.
15 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де V відсутня або вибирається із групи, що складається із: $-C(=O)$ -, $-C(=O)N$ (алкілу)-, $-C(=O)NH$ -, $-C(=O)O$ -, $-NH$ -, $-O$ - та $-SO_2$ -.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де V відсутня або вибирається із групи, що складається із: $-C(=O)NH$ -, $-C(=O)O$ -, $-NH$ -, $-O$ - та $-SO_2$ -.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де W відсутня.
20 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де
де
 B^{10} відсутня або є алкілом; і
де, коли B^{10} являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою
кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену,
25 галогенованого алкокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси $-N$ (алкіл) $C(=O)$ алкілу,
 $-N$ (алкіл) $C(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-N$ (алкіл) $C(=O)NH_2$, $-N$ (алкіл) $C(=O)NH$ алкілу, $-N$ (алкіл) $C(=O)O$ алкілу,
 $-N$ (алкіл) SO_2 алкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHC(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу,
 $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)$ алкілу, $-OC(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)O$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіо або
тіоалкілу.
30 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де
де
 B^{10} відсутня або є алкілом; і
де, коли B^{10} являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою
кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену,
35 галогенованого алкокси, гідрокси $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2$ алкілу, $-SO_2$ алкілу або тіоалкілу.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
де:
 B^{10} відсутня або вибирається із метилу або етилу; де метил або етил заміщені, при потребі, однією або
більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із діалкіламіно або гідрокси.
40 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
де:
 B^{10} відсутня або вибирається із метилу або етилу; де метил або етил заміщені, при потребі, однією або
більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із диметил-аміно або гідрокси.
45 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
де:
 B^{20} відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;
де, коли B^{20} являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі,
заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано,
50 діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси
 $-N$ (алкіл) $C(=O)$ алкілу, $-N$ (алкіл) $C(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-N$ (алкіл) $C(=O)NH_2$, $-N$ (алкіл) $C(=O)NH$ алкілу,
 $-N$ (алкіл) $C(=O)O$ алкілу, $-N$ (алкіл) SO_2 алкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHC(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$,
 $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)$ алкілу, $-OC(=O)N$ (алкілу) $_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу,
 $-OC(=O)O$ алкілу, $-SO$ алкілу, тіо або тіоалкілу.
55 Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
де:
 B^{20} відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;
де, коли B^{20} являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі,
заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно,
60 діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2$ алкілу або тіоалкілу.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
де:
 B^{20} відсутня або являє собою H.
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:
65 де:

Ф вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

Ф вибирається із групи, що складається із: фенілу, імідазолілу, піридинілу, піримідинілу, піролідінілу,

морфолінілу, піперазинілу та піперидинілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де:

Ф вибирається із групи, що складається із: фенілу, імідазолілу, піридинілу, піримідинілу, піролідінілу,

морфолінілу, піперазинілу та піперидинілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу, нітро або -SO₂алкілу.

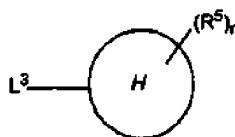
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

де:

Ф вибирається із групи, що складається із: фенілу, імідазолілу, піридинілу, піримідинілу, піролідінілу,

морфолінілу, піперазинілу та піперидинілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із метокси, етокси, метилу, етилу, бромо, хлоро, фторо, трифторометилу, піридинілу, гідрокси або гідроксиметилу.

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:



Ф вибирається із групи, що складається із: 1-(3-метокси-феніл)-(S*)етилу; 2-(3-бромо)-піридилу; 2-(3-метил)-піридилу; 2-(3-метил-5-бромо)-піридилу; 2-(4,6-диметил)-піридилу; 2-(4-бромо)-піридилу; 2-(піперидин-1-іл)-етилу; 2,2-дифторо-1,3-бензодіоксол-4-ілу; 2,3-дихлоробензилу; 2,3-дихлоро-фенілу; 2,3-дигідро-1H-індол-1-ілу; 2,3-диметоксибензилу; 2,4,6-трифторо-фенілу; 2,4-дихлоро-фенілу; 2,4-дифторо-бензилу; 2,4-диметокси-фенілу; 2,4-дихлоро-бензилу; 2,5-дихлоро-фенілу; 2,5-дифторо-бензилу; 2,5-дифторо-фенілу; 2,5-диметокси-бензилу; 2,5-диметокси-фенілу; 2,6-дихлоро-бензилу; 2,6-дифторо-бензилу; 2,6-дифторо-фенілу; 2-бромо-3-фторо-фенілу; 2-бромо-бензилу; 2-бромо-фенілу; 2-хлоро-бензилу; 2-хлоро-фенілу; 2-етил-фенілу; 2-фторо-бензилу; 2-фторо-фенілу; 2-фурилу; 2-ізопропіл-фенілу; 2-метокси-бензилу; 2-метокси-фенілу; 2-метил-бензилу; 2-метил-фенілу; 2-морфолін-4-іл-етилу; 2-піридилу; 2-піридил-метилу; 2-трифторометокси-бензилу; 2-трифторометокси-фенілу; 2-трифторометил-4-бромо-фенілу; 2-трифторометил-бензилу; 2-трифторометил-фенілу; 3-(1-гідрокси-етил)-фенілу; 3-(2,4-диметокси)-піридилу; 3-(2-хлоро)-піридилу; 3-(2-гідрокси-етил-аміно-карбоніл)-фенілу; 3-(4-метокси)-піридилу; 3-(4-метил-піперазиніл-карбоніл)-фенілу; 3-(4-трифторометил)-піридилу; 3-(аміно-карбоніл)-фенілу; 3-(аміно-сульфоніл)-фенілу; 3-(етокси-карбоніл)-фенілу; 3-(метокси-карбоніл)-фенілу; 3-(трифторометил-тіо)-фенілу; 3,4,5-триметокси-фенілу; 3,4-дихлоро-бензилу; 3,4-дихлоро-фенілу; 3,4-дифторобензилу; 3,4-диметокси-фенілу; 3,4-диметил-бензилу; 3,4-метилендіокси-фенілу; 3,5-ди(трет-бутил)-фенілу; 3,5-ди(трифторометил)-фенілу; 3,5-дихлоро-бензилу; 3,5-дихлоро-фенілу; 3,5-дифторо-фенілу; 3,5-диметокси-фенілу; 3,5-диметил-фенілу; 3-[>C3-тролідін-1-іл-пропіл]-аміно-карбоніл]-фенілу; 3-бензилокси-фенілу; 3-бромо-фенілу; 3-карбокси-фенілу; 3-хлоро-4-фторо-фенілу; 3-хлоро-4-метокси-фенілу; 3-хлоро-4-метил-бензилу; 3-хлоро-бензилу; 3-хлоро-фенілу; 3-ціано-фенілу; 3-етокси-фенілу; 3-етил-фенілу; 3-фторо-бензилу; 3-фторо-фенілу; 3-гідроксиметил-фенілу; 3-гідрокси-фенілу; 3-ізопропокси-фенілу; 3-метокси-5-трифторометил-фенілу; 3-метокси-бензилу; 3-метил-бензилу; 3-метил-фенілу; 3-метилтіо-фенілу; 3-піридилу; 3-піридил-метилу; 3-трифторометокси-фенілу; 3-трифторометил-фенілу; 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-фенілу; 4-(етокси-карбоніл)-фенілу; 4-(N,N-диметил-аміно)-фенілу; 4-(піперидин-4-іл-сульфоніл)-фенілу; 4-бензилокси-фенілу; 4-бромо-фенілу; 4-хлоро-3-метил-бензилу; 4-хлоро-фенілу; 4-ціано-фенілу; 4-диметиламіно-фенілу; 4-фторо-3-хлоро-фенілу;

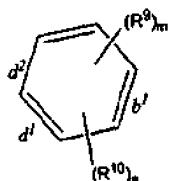
4-фторо-3-нітро-фенілу; 4-фторо-3-трифторометил-фенілу; 4-фторо-бензилу; 4-фторо-фенілу;
 4-метокси-бензилу; 4-метил-3-[N-[4-(3-піридил)-піримідин-2-іл]аміно-фенілу; 4-метил-фенілу;
 4-трифторометокси-фенілу; 4-трифторометил-фенілу; 5-(феніл)-ізоксазол-3-іл-метилу;
 5-бromo-2,3-дигідро-1H-індол-1-ілу; 5-хлоро-2-метокси-фенілу; 5-хлоро-2-метил-фенілу; 5-інданілу; 5-індолілу;
 5-індолілу; 5-трифторометил-2-фторо-фенілу; 6-індазолілу; бензилу; циклогексилу; циклогексил-метилу та фенілу.

2.а.2

Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II),

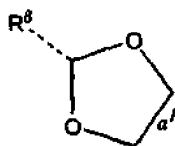
де:

(E) вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:



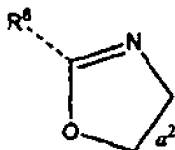
(Формула A-1),

де Формула A-1 приєднана боком b^1 Формули A-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:



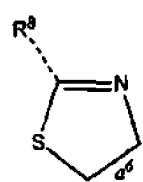
(Формула A-1-a),

де Формула A-1-a приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;



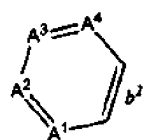
(Формула A-1-b),

де Формула A-1-b приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та



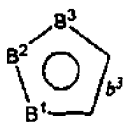
(Формула A-1-c),

де Формула A-1-e приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;
 де R^8 являє собою H або нижчий алкіл;



(Формула A-2),

де Формула А-2 вибирається із групи, що складається із піридину та піримідинілу; приєднана боком b^2 Формули А-2 до L^2 кільця формули (II), і заміщена, при потребі, по вуглецевому кільцевому члену n або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; і



(Формула А-3),

де Формула А-3 вибирається із групи, що складається із тієнілу, ізоксазолілу та фурилу; приєднана боком b^3 Формули А-3 до L^2 кільця формули (II), і заміщена, при потребі, по вуглецевому кільцевому члену C_{1-4} алкілом, арилом, алкокси або галогеном;

s являє собою ціле число від 0 до 2; і

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\textcircled{E}_i$ не є заміщеною Формулами А-1-а, А-1-б або

А-1-с, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли $\textcircled{E}_i$ заміщена однією із Формул А-1-а, А-1-б або А-1-с,

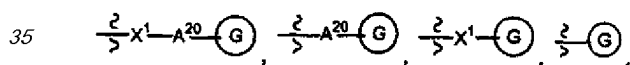
сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, гідрокси, $-\text{NHC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{NHSO}_2$ алкілу та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-\text{CH}_{2-}$, $-(\text{CH}_2)_{3-4-}$, $-\text{CH}(\text{R}^{100})-$, $-\text{C}(=\text{R}^{100})-$, $-\text{C}(\text{R}^{100})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4-}$, $-\text{OCH}(\text{R}^{100})-$, $-\text{OC}(\text{R}^{100})_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}$ (нижчий алкіл)-, $-\text{N}(\text{CO}$ алкілу)-, $-\text{N}$ (арилу)-, $-\text{N}(\text{CO}_2$ алкілу)-, $-\text{N}(\text{CONH}$ алкілу)-, $-\text{N}(\text{SO}_2$ алкілу) та $-\text{N}(\text{SO}_2$ арилу)-; за умови, що коли L^2 являє собою $-\text{O}-$, ні R^6 ані R^7 не є $-\text{CH}_3$;

R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, оксо або $=\text{N}(\text{OH})$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



$-\text{X}^1 - \text{A}^{20} - \text{Y}^1 - \text{A}^{21}, -\text{X}^1 - \text{A}^{20} - \text{A}^{21}, -\text{X}^1 - \text{A}^{21}, -\text{A}^{20} - \text{A}^{21}$ та $-\text{A}^{21}$, де

кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: $-\text{NN}-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ та $-\text{SO}_2\text{NH}-$;

40 A^{20} відсутня або являє собою алкіл;

де, коли A^{20} являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-\text{SO}_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{SO}_2$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{NHSO}_2$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{SO}_2$ алкілу, тіо або тіоалкілу;

A^{21} вибирається із алкілу, алкенілу або H ;

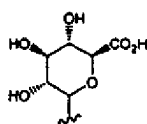
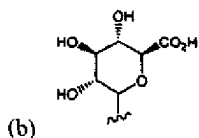
50 де, коли A^{21} являє собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-\text{SO}_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{SO}_2$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{NHSO}_2$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{SO}_2$ алкілу, тіо або тіоалкілу; і

55 $\textcircled{\text{G}}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-\text{NHC}(=\text{O})$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ алкілу, або діалкіламіно, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})$ Оалкілу, $-\text{NHSO}_2$ алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{SO}_2$ алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-\text{SO}_2$ алкілу, галогенованого $-\text{SO}_2$ алкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$

або $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$;

R^6 та R^7 вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;



за умови, що R^4 не є

;

(c) $-\text{CH}_2-$, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}(=\text{O})\text{алкілу})$, $-(\text{C}(=\text{O})\text{ОН})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарилу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Огетероарилу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, -феніл- OCH_3 або -феніл- $\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(d) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H;

(e) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H;

(f) $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, що, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(g) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{арилу}$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{арил}$ може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(h) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})-$, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, $-\text{NH}_2$, -Налкілом, $-\text{N}(\text{алкілом})_2$, або гетероциклоалкілом;

(hh) $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілOC}(=\text{O})\text{алкілу}$, що закінчується -ОН, -Оалкілом, $-\text{NH}_2$, -Налкілом або $-\text{N}(\text{алкілом})_2$;

(i) $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H, метилом, етилом, або бензилом;

(j) $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, які вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$;

(k) $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарилу}$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{Оарил}$ може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(l) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується -H, метилом, етилом, бензилом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Налкілом}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{алкілом})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом або $-\text{C}(=\text{O})\text{алкілом}$;

(m) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-20}\text{алкілу})$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-20}\text{алкілу})_2$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-20}\text{алкіл})$ може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкенілу}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{арилу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$; та, де арильна частина зазначеної $-\text{NHC}(=\text{O})\text{арилу}$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, галогену або нітрилу;

(n) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{NHарилу}$, де зазначений $-\text{C}(=\text{O})\text{NHарил}$ може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(=\text{O})\text{алкілу}$;

(o) $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_{0-3}$, що закінчується H, метилом, етилом, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Налкілом}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{алкілом})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ОН}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{алкілом}$, або $-\text{C}(=\text{O})\text{арилу}$; де арильна частина зазначеної групи $-\text{C}(=\text{O})\text{арил}$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, $-\text{NH}_2$, -Налкілу, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, галогену або нітрилу;

(p) $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$;

(q) $-\text{C}(=\text{S})\text{NHалкілу}$;

(r) $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{алкілу})_2$;

(s) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

(t) $-\text{SO}_2\text{Налкілу}$;

(u) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{алкілу})_2$;

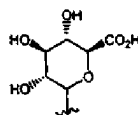
(y) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; та

(w) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$;

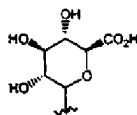
за умови, що коли R^6 присутня, R^7 відсутня; і за умови, що коли R^7 присутня, R^6 відсутня;

R^4 вибирається із групи, що складається із: H та

; за умови, що



коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою



, R⁴ являє собою H;

64

L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із метилену, етилену, карбонілу або -SO₂-;

10 $\textcircled{\text{H}}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,

дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

15 R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу, нітро, -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,

$\textcircled{\text{F}}$ та -V-B¹⁰-W-B²⁰;

20 де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂- та -SO₂NH-;

B¹⁰ відсутня або являє собою алкіл;

25 де, коли B¹⁰ являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

B²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

35 де, коли B²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

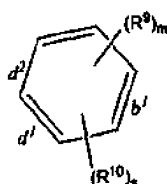
40 $\textcircled{\text{F}}$ вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу та гетероциклоалкілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

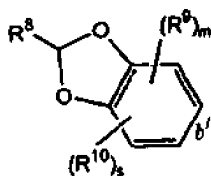
Один із варіантів даного винаходу включає сполуки Формули (II), де:

50 $\textcircled{\text{E}}$ вибирається із групи, що складається із:



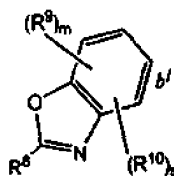
(Формула A-4),

де Формула A-4 приєднана боком b¹ Формули A-4 до L² кільця формули (II):



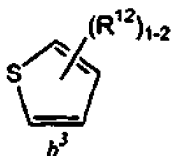
(Формула А-5),

де Формула А-5 приєднана боком b^1 Формули А-5 до L^2 кільця формули (II); де R^8 являє собою п та нижчий алкіл;



(Формула А-6),

де Формула А-6 приєднана боком b^1 Формули А-6 до L^2 кільця формули (II); і



(Формула А-3-а),

де Формула А-3-а приєднана боком b^3 Формули А-3-а до L^2 кільця формули (II), де R^{12} вибирається, незалежно, із Н, метилу, фенілу, етокси, хлоро або фторо;

s являє собою ціле число від 0 до 2; і

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\bigcirc_E$ являє собою Формулу А-4, сума

m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли $\bigcirc_E$ являє собою Формулу А-5 або А-6, сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

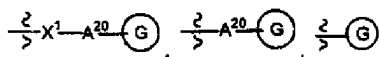
R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, гідрокси та $-NHC(=O)$ алкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_{3-4}-$, $-\text{CH}(\text{R}^{100})-$, $-\text{C}(\text{R}^{100})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{100})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-\text{OCH}(\text{R}^{100})-$, $-\text{OC}(\text{R}^{100})_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{нижчий алкіл})-$, $-\text{N}(\text{CO}_2\text{алкіл})-$, $-\text{N}(\text{арилу})-$, $-\text{N}(\text{CO}_2\text{алкіл})-$, $-\text{N}(\text{CONHалкіл})-$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{алкіл})$ та $-\text{N}(\text{SO}_2\text{арилу})-$;

R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, оксо або $=\text{N}(\text{OH})$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із

, $-\text{X}^1-\text{A}^{20}-\text{Y}^1-\text{A}^{21}$,



$-\text{X}^1-\text{A}^{20}-\text{A}^{21}$ та $-\text{X}^1-\text{A}^{21}$

де

кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою або являє собою $-\text{O}-$;

A^{20} відсутня або являє собою алкіл;

де, коли A^{20} являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{алкіл}$ або тіоалкіл;

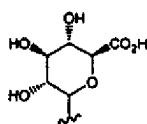
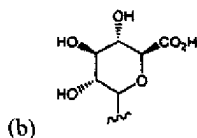
A^{21} вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли A^{21} являє собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{алкіл}$ або тіоалкіл;

6 вибирається із групи, що складається із арилу, гетероарилу та гетероциклоалкілу, що заміщені, при

потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, NHC(=O)Oара<му, -N(алкіл)C(=O)Oалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або -OC(=O)N(алкілу)₂;

10 R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:
(а) Н;



за умови, що R⁴ не є

20 (с) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -Н, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -O(C=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОCH₃ або -феніл-OC(=O)алкілу;

(f) -C(=O)алкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)арилу, де зазначений -C(=O)арил може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NHалкілом, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -NHалкілом або -N(алкілом)₂;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу, що заміщений, при потребі, однією або більшою кількістю груп, які вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)Оарилу, де зазначений -C(=O)Оарил може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O)₁₋₁₀, що закінчується -Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂Nалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу або -C(=O)N(C₁₋₂₀)алкілу, де зазначений -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкіл може, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкєнілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂; та, де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу або -C(=O)NHарилу, де зазначений -C(=O)NHарил може, при потребі, бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, CH₂CH₂Nалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОCH₃, -CH₂CH₂ОCH₂CH₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилу; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

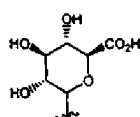
(u) -SO₂N(алкілу)₂; та

(w) -P(=O)(OCH₂CH₃)₂;

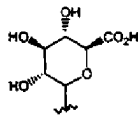
за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня;

R⁴ вибирається із групи, що складається із: Н та

; за умови, що



коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою



, R⁴ являє собою H;

L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із метилену, етилену або карбонілу;

(H) вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,

дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкілокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)Oалкілу, -C(=O)OH, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, нітро, -SO₂NH₂, тіоалкілу,

$\text{Z}-\text{V}-\text{B}^{10}-\text{F}$, та -V-B¹⁰-W-B²⁰;

де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із: -C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NH-, -O- та -SO₂-;

B¹⁰ відсутня або являє собою алкіл;

де, коли B¹⁰ являє собою алкіл, даний алкіл може бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу, -SO₂алкілу або тіоалкілу;

B²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли B²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, гідрокси, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂алкілу або тіоалкілу; та

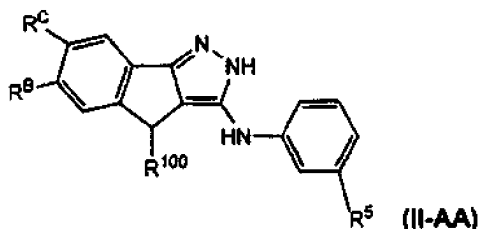
(F) вибирається із групи, що складається із: фенілу, імідазолілу, піридинілу, піримідинілу, піролідінілу,

морфолінілу, піперазинілу та піперидинілу, що заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Oалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(O)Oалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

2.b Формули (II-AA) - (II-JJ)

Даний винахід також спрямований на сполуки формули (II-AA)



де:

R¹⁰⁰ вибирається із групи, що складається із: H та алкілу;

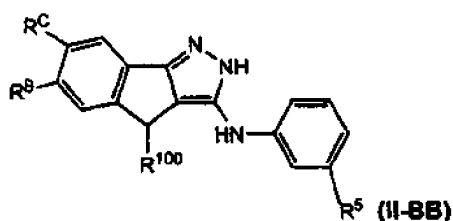
R^B та R^C вибираються, незалежно, із групи, що складається із: алкокси; і

R⁵ вибирається із групи, що складається із: алкокси та галогену;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант даного винаходу, якому віддається перевага, включає сполуки Формули (II-AA), де R вибирається із групи, що складається із: H, метилу, етилу; R^B та R^C вибираються, незалежно, із групи, що складається із: метокси та етокси; і R⁵ вибирається із групи, що складається із: метокси, етокси, ізопропокси, хлоро, бром та фторо.

Даний винахід також спрямований на сполуки формули (II-BB)



де:

R^C являє собою $-O(CH_2)_3OH$;

R^{100} вибирається із групи, що складається із: H та алкілу;

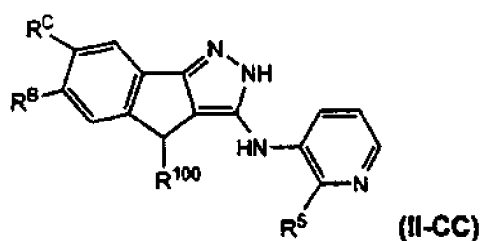
R^B вибирається із групи, що складається із: алкокси; і

R^5 вибирається із групи, що складається із: алкокси та галогену;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант даного винаходу, якому віддається перевага, включає сполуки Формули (II-BB), де R^{100} вибирається із групи, що складається із: H, метилу, етилу; R^B вибирається із групи, що складається із: метокси та етокси; і R^5 вибирається із групи, що складається із: метокси, стокси, ізопропокси, хлоро, бром та фторо.

Даний винахід також спрямований на сполуки формули (II-CC)



де

R^{100} вибирається із групи, що складається із: H та алкілу;

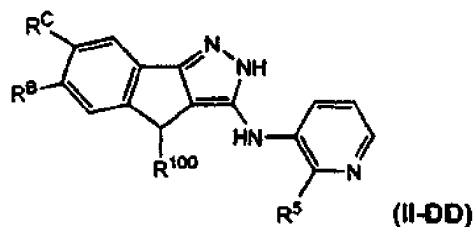
R^B та R^C вибираються, незалежно, із групи, що складається із: алкокси; і

R^5 вибирається із групи, що складається із: алкілу, ціано, гідрокси, алкокси та галогену;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант даного винаходу, якому віддається перевага, включає сполуки Формули (II-CC), де R^{100} вибирається із групи, що складається із: H, метилу, етилу; R^B та R^C вибираються, незалежно, із групи, що складається із: метокси та етокси; і R^5 вибирається із групи, що складається із: метокси, етокси, ізопропокси, хлоро, метилу, ціано та гідрокси.

Даний винахід також спрямований на сполуки формули (II-DD)



де:

R^C являє собою $-O(CH_2)_3OH$;

R^{100} вибирається із групи, що складається із: H та алкілу;

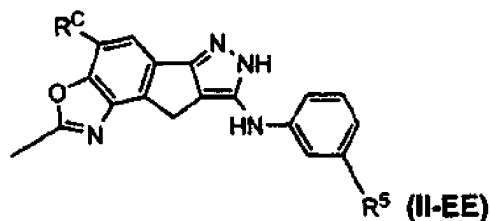
R^B вибирається із групи, що складається із: алкокси; і

R^5 вибирається із групи, що складається із: алкілу, ціано, гідрокси, алкокси та галогену;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант даного винаходу, якому віддається перевага, включає сполуки Формули (II-DD), де R^{100} вибирається із групи, що складається із: H, метилу та етилу; R^B вибирається із групи, що складається із: метокси та етокси; і R^5 вибирається із групи, що складається із: метокси, стокси, ізопропокси, хлоро, метилу, ціано та гідрокси.

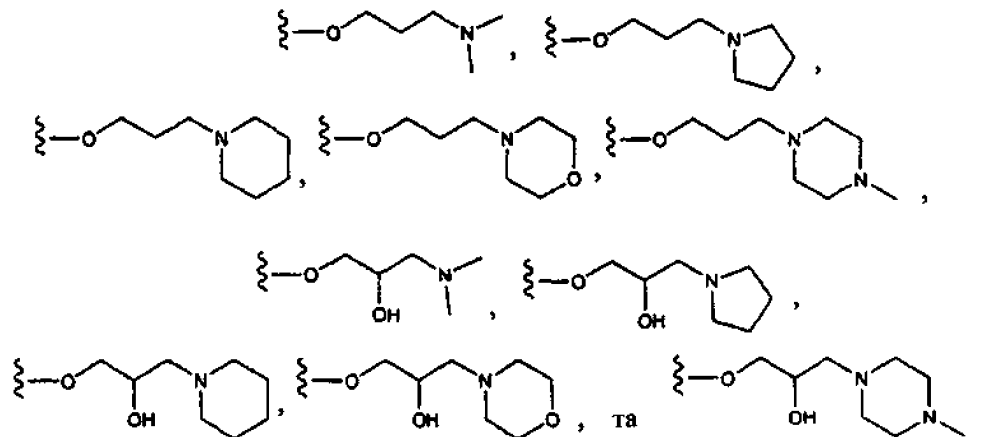
Даний винахід також спрямований на сполуки формули (II-EE)



де

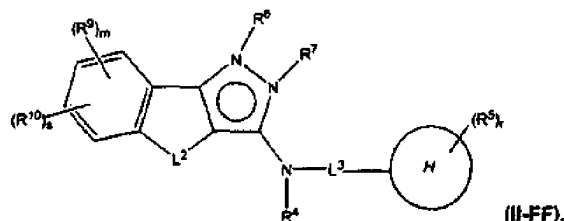
R^5 вибирається із групи, що складається із: алкокси та галогену; і

R^C вибирається із групи, що складається із: алкокси,



або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований на сполуки Формули (II-FF)



де

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкіл)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкіл)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Oалкілу$, $-NHCO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкіл)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-(CH_2)_{1-4}$ -, $-CH(R^{100})$ -, $-C(=R^{100})$ -, $-C(R^{100})_2$ -, $-O$ -, $-O(CH_2)_{1-4}$ -, $-OCH(R^{100})$ -, $-OC(R^{100})_2$ -, $-S$ -, $-NH$ -, $N(нижчий алкіл)$ -, $-N(COалкілу)$ -, $-N(арилу)$ -, $-N(CO_2алкілу)$ -, $-N(CONHалкілу)$ -, $-N(SO_2алкілу)$ та $-N(SO_2арилу)$ -, де R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксо, $-NH_2$ -, $-NH(алкілу)$ -, $-N[(алкіл)_2]$, $=N(OH)$ або $-NH_2OH$; за умови, що коли L^2 являє собою $-CH_2CH_2$ -, ні R^6 ані R^7 не є $-CH_2-(C=O)NHалкілом$, $-CH_2-(C=O)N(алкілом)_2$ або $-CH_2C(=O)Oалкілом$; за умови, що коли L^2 є $-OCH(R^{100})$ -, R^{100} являє собою алкокси,

і H являє собою феніл, R^5 не є $-C(=O)NH-NH_2$; і за умови, що коли L^2 являє собою $-O$ - або $-S$ -, ні R^6 ані R^7 не є $-CH_3$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: $(алкіл)C(=O)NHалкілу$ -, $-C(=O)N(алкілу)$ -, $-C(=O)NH$ -, $-C(=O)O$ -, $-N(алкілу)$ -, $-N(алкіл)C(=O)$ -, $-N(алкіл)C(=O)NH$ -, $-N(алкіл)C(=O)O$ -, $-N(алкіл)SO_2$ -, $-NH$ -, $-NHC(=O)$ -, $-NHC(=O)N(алкілу)$ -, $-NHC(=O)NH$ -, $-NHC(=O)O$ -, $-NHCO_2$ -, $-O$ -, $-OC(=O)$ -, $-OC(=O)N(алкілу)$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)O$ -, $-S$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -,

-SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

A²⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A²¹ вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли A²⁰ або A²¹ являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

 вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

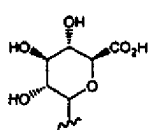
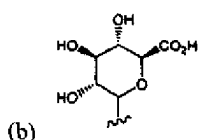
гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або OC(=O)N(алкілу)₂;

s являє собою ціле число від 0 до 2;

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що сума m та s є цілим числом від 0 до 4;

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) Н;



за умови, що R⁴ не є

;

(c) -CH₂-, заміщеною однією із груп, що вибирається із: -Н, метилу, -Оалкілу, -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -O(C(=O)алкілу), -(C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-OCH₃ або -феніл-OC(=O)алкілу;

(d) -C(=O)(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(e) -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(f) -C(=O)алкілу або -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)алкіл та -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)арилу, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)гетероарилу, де зазначені -C(=O)(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)арил, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу-, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂ або гетероциклоалкілом;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу або -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)Оалкіл та -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)Огетероарилу, де зазначені -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)Оарил, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарил або -C(=O)Огетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується -Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, -C(=O)NH(C₃₋₆)циклоалкілу або -C(=O)N(алкілу)₂, де зазначені -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкіл, -C(=O)NH(C₃₋₆)циклоалкіл та -C(=O)N(алкіл)₂ можуть бути, при потребі, заміщений однією

або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -OH, -Оалкілу, -NH₂, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NНалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂; та, де арильна частина зазначеної

-NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -OH, -Оалкілу, -NH₂, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)NHарилу, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)NHгетероарилу, де зазначені -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)NHарил, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)NHгетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -OH, -Оалкілу, -NH₂, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, CH₂CH₂NНалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₂СН₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилом; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -OH, -Оалкілу, -NH₂, -NНалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

(q) -C(=S)NНалкілу;

(r) -C(=S)N(алкілу)₂;

(s) -SO₂NH₂;

(t) -SO₂NНалкілу;

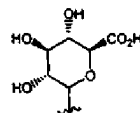
(u) -SO₂N(алкілу)₂;

(y) -P(-O)(ОСН₃)₂та

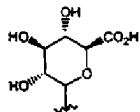
(w) -P(-O)(ОСН₂СН₃)₂;

за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня;

R⁴ вибирається із групи, що складається із: Н та ; за умови, що



коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою , R⁴ являє собою Н;



L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкілдіілу, карбонілу або -SO₂;



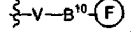
вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(-O)Оалкілу, -C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого SO₂-алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, N(алкіл)C(=O)NНалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NНалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NНалкілу, -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,

, та -V-B¹⁰-W-B²⁰;



де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

B¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

B²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли B¹⁰ або B²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NНалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NНалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NНалкілу,

-OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

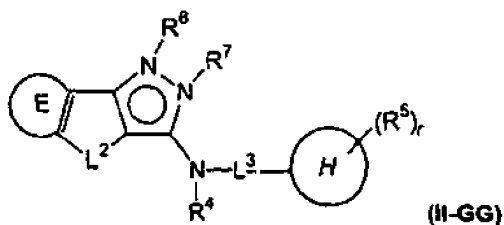
Ⓕ вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

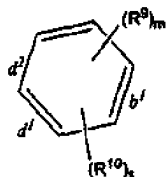
Додаткові варіанти даного винаходу включають сполуки Формули II-FF, де L², R⁴, R⁶, R⁷, L³, H, та (R⁵)_r варіюють, як це викладено у розділі 2.а.1 вище для Формули II, як окремо, так і у вигляді їх комбінацій.

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід додатково спрямований на сполуки Формули (II-GG):



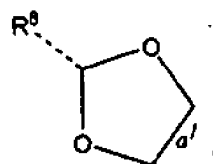
де:

Ⓔ вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:



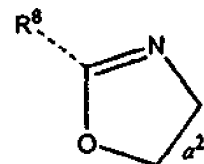
(Формула A-1),

де Формула A-1 приєднана боком b¹ Формули A-1 до L² кільця формули (II-GG) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:



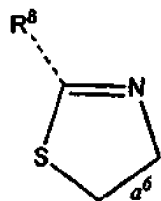
(Формула A-1-a)

де Формула A-1-a приєднана боком a¹ до сусідніх вуглецевих атомів на боках d¹ або d² Формули A-1;



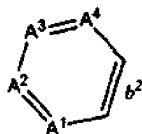
(Формула A-1-b)

де Формула A-1-b приєднана боком a² до сусідніх вуглецевих атомів на боках d¹ або d² Формули A-1; та



(Формула А-1-с)

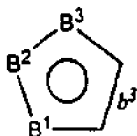
де Формула А-1-с приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1;
де R являє собою H або алкіл;



(Формула А-2)

де Формула А-2 приєднана боком b^2 Формули А-2 до L^2 кільця формули (II-GG), і A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені H або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; і



(Формула А-3)

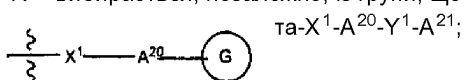
де Формула А-3 приєднана боком b Формули А-3 до L кільця формули (II-GG), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) -CH-, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) -S-, (iii) -O-; або (iv) -N-; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою -S- або -O-, і, за умови, що коли одна із B^1 , B^2 або B^3 є -S- або -O-, сусідні члени кільця не являють собою -S- або -O-;

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHOSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, -N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-, -N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; де R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксо, -NH₂-, -NH(алкілу)-, -N(алкілу)₂, =N(OH) або -NH₂OH; за умови, що коли L^2 є -OCH(R¹⁰⁰)-, R^{100} являє собою алкокси,

і $\textcircled{H}$ являє собою феніл, R^5 не є -C(=O)NH-NH₂;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: (алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHOSO₂-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

A^{20} відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A^{21} вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли A^{20} або A^{21} являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)Оалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо або тіоалкілу;

вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-NHC(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, або діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2алкілу$, галогенованого $-SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$ або $OC(=O)N(алкілу)_2$;

с являє собою ціле число від 0 до 2;

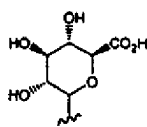
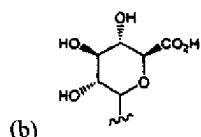
т являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли E_i не є заміщеною Формулами А-1-а, А-1-б або

А-1-с, сума т та с є цілим числом від 0 до 4, і коли E_i заміщена однією із

Формул А-1-а, А-1-б або А-1-е, сума т та с є цілим числом від 0 до 2;

R^6 та R^7 вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(а) H;



за умови, що R^4 не є

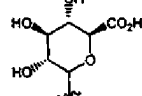
(с) алкілу

(d) $-C(=O)алкілОН$; та

(е) $-C(=O)CH_2Оалкокси$;

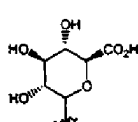
за умови, що коли R^6 присутня, R^7 відсутня; і за умови, що коли R^7 присутня, R^6 відсутня;

R^4 вибирається із групи, що складається із: H та



; за умови, що

коли одна із R^6 та R^7 являє собою



, R^4 являє собою H;

L^3 відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкілдіілу, карбонілу або $-SO_2$;

вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R^5 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)Оалкілу$, $-C(=O)ОН$, $-CH_2ОН$, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого SO_2 -алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, $-SO_2NH_2$, тіо, тіоалкілу,

$\frac{2}{5}-V-B^{10}-W-B^{20}$, та $-V-B^{10}-W-B^{20}$;

де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

V¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

V²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли V¹⁰ або V²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, :N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(-O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

(F) вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові варіанти даного винаходу включають сполуки Формули II-GG, де E, L², R⁴, L³H, та (R⁵)_r варіюють, як це викладено у розділі 2.а.1 вище для Формули II, і R⁶ та R⁷ змінюються, як викладено нижче, та комбінації вищезазначених варіацій E, L², R⁴, L³H, (R⁵)_r, R⁶ та R⁷.

До варіанту даного винаходу, якому віддається перевага, належать сполуки Формули II-GG, де R⁷ відсутня, і R⁶ вибирається із групи, що складається із:

(a) H;



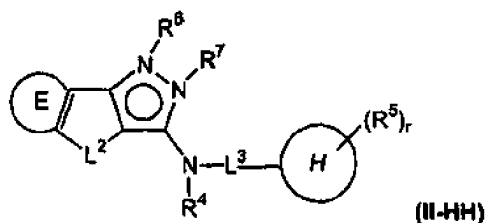
за умови, що R⁴ не є

(c) метилу

(d) -C(=O)CH₂OH; та

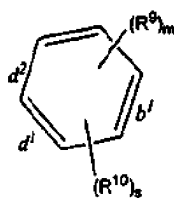
(e) -C(=O)CH₂Ометокси.

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід додатково спрямований на сполуки Формули (II-HH):



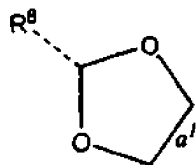
де:

(E)_i вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:



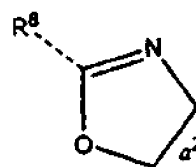
(Формула А-1),

де Формула А-1 приєднана боком b^1 Формули А-1 до L^2 кільця формули (II-НН) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул А-1-а, А-1-б та А-1-с:



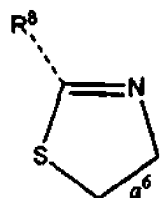
(Формула А-1-а)

де Формула А-1-а приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1;



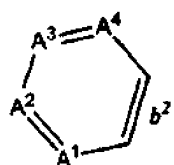
(Формула А-1-б)

де Формула А-1-б приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1; та



(Формула А-1-с)

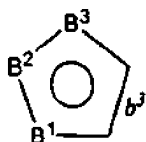
де Формула А-1-с приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1;
де R^8 являє собою Н або алкіл;



(Формула А-2)

де Формула А-2 приєднана боком b^2 Формули А-2 до L^2 кільця формули (II-НН), і A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені Н або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; і

5



10

(Формула А-3)

де Формула А-3 приєднана боком b^j Формули А-3 до L^2 кільця формули (II-HH), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) $-CH-$, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) $-S-$, (iii) $-O-$; або (iv) $-N-$; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою $-S-$ або $-O-$, і, за умови, що коли одна

15

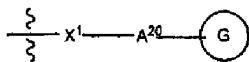
із B^1 , B^2 або B^3 є $-S-$ або $-O-$, сусідні члени кільця не являють собою $-S-$ або $-O-$;
 R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо та тіоалкілу;

20

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-(CH_2)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$ та $-O-$, за умови, що коли L^2 являє собою $-O-$, ні R^6 ані R^7 не є $-CH_3$;

25

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із:
 ξ та $X^1-A^{20}-Y^1-A^{21}$;



30

де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із:
 $(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $-N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$, та $-SO_2NH-$;

35

A^{20} відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A^{21} вибирається із алкілу, алкенілу або H;

40

де, коли A^{20} або A^{21} являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, піано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)Оалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо або тіоалкілу;

G вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

45

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-NHC(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, або діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2алкілу$, галогенованого $-SO_2алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$ або $OC(=O)N(алкілу)_2$;

50

s являє собою ціле число від 0 до 2;

55

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли E_i не є заміщеною Формулами А-1-а, А-1-б або

А-1-е, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли E_i заміщена однією із Формул А-1-а, А-1-б або А-1-с,

60

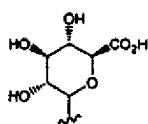
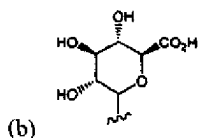
сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

R^6 та R^7 вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(а) H;

65

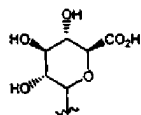
5

за умови, що R^4 не є

;

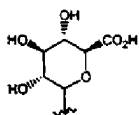
- (c) $-\text{CH}_2-$, заміщеної однією із груп, що вибирається із: $-\text{H}$, метилу, $-\text{Oалкілу}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{алкілу}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оарилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Огетероарилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHалкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{феніл-ОСН}_3$ або $-\text{феніл-ОС}(\text{O})\text{алкілу}$;
- (d) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H , метилом, етилом або бензилом;
- (e) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H , метилом, етилом або бензилом;
- (f) $-\text{C}(\text{O})\text{алкілу}$ або $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкілу}$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})\text{алкіл}$ та $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкіл}$ можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{Оалкіларилу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, або $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$;
- (g) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{арилу}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарилу}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{гетероарилу}$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{арил}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарил}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{гетероарил}$ можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$;
- (h) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(\text{O})-$, що закінчується метилом, етилом, $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілом}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілом}$, $-\text{N}(\text{алкілом})_2$, або гетероциклоалкілом;
- (hh) $-\text{C}(\text{O})\text{алкілOC}(\text{O})\text{алкілу}-$, що закінчується $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілом}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілом}$, $-\text{N}(\text{алкілом})_2$ або гетероциклоалкілом;
- (i) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується H , метилом, етилом, або бензилом;
- (j) $-\text{C}(\text{O})\text{Оалкілу}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкілу}$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})\text{Оалкіл}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкіл}$ можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHалкілу}$, або $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$;
- (k) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оарилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарилу}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{Огетероарилу}$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оарил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарил}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{Огетероарил}$ можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$;
- (l) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{1-10}$, що закінчується $-\text{H}$, метилом, етилом, бензилом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHалкілом}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{алкілом})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом або $-\text{C}(\text{O})\text{алкілом}$;
- (m) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-20})\text{алкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкілу}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-20})\text{алкіл}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6})\text{циклоалкіл}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкіл})_2$ можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{алкенілу}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{арилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{ОН}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Оалкілу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHалкілу}$, або $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкілу})_2$; та, де арильна частина зазначеної $-\text{NHC}(\text{O})\text{арилу}$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, галогену або нітрилу;
- (n) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHарилу}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарилу}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NHгетероарилу}$, де зазначені $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{арил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHарил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{гетероарил}$ та $-\text{C}(\text{O})\text{NHгетероарил}$ можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, гетероциклоалкілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{NHSO}_2\text{алкілу}$, галогену, нітрилу, або $-\text{OC}(\text{O})\text{алкілу}$;
- (o) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_{0-3}$, що закінчується H , метилом, етилом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHалкілом}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{алкілом})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{алкілом}$, або $-\text{C}(\text{O})\text{арилом}$; де арильна частина зазначеної групи $-\text{C}(\text{O})\text{арил}$ може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-\text{OH}$, $-\text{Оалкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHалкілу}$, $-\text{N}(\text{алкілу})_2$, галогену або нітрилу;
- (p) $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;
- (q) $-\text{C}(\text{S})\text{NHалкілу}$;
- (r) $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{алкілу})_2$;
- (s) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;
- (t) $-\text{SO}_2\text{NHалкілу}$;
- (u) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{алкілу})_2$;
- (v) $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; та
- (w) $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$;
- за умови, що коли R^6 присутня, R^7 відсутня; і за умови, що коли R^7 присутня, R^6 відсутня;

R⁴ вибирається із групи, що складається із: H та



; за умови, що

коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою



, R⁴ являє собою H;

L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкідділу, карбонілу або -SO₂-;

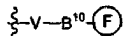


вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого SO₂-алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,

та -V-B¹⁰-W-B²⁰;



де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

B¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

B²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли B¹⁰ або B²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

Ⓕ вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

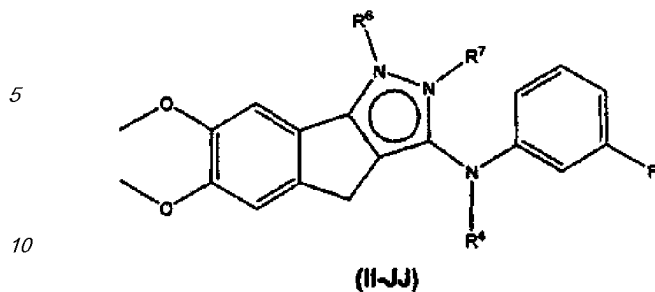
або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові варіанти даного винаходу включають сполуки Формули II-HH, де E, R⁴, R⁶, R⁷, L³ H, та (R⁵)_r варіюють, як це викладено у розділі 2.a.1 вище для Формули II, і L² змінюється, як викладено нижче, та комбінації вищезазначених варіацій E, L², R⁴, R⁶, R⁷, L³ H, (R⁵)_r.

У варіанті, якому віддається перевага, до даного винаходу належать сполуки Формули II-HH, де

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід додатково спрямований на сполуки Формули (II-JJ):



де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;



за умови, що R⁴ не є

;

(c) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -O(C=O)алкілу, -(C=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-ОС(=O)алкілу;

(d) -C(=O)(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(e) -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(f) -C(=O)алкілу або -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)алкіл та -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, або -OC(=O)алкілу;

(g) -C(=O)(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)арилу, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)гетероарилу, де зазначені -C(=O)(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)арил, -C(=O)(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂, або гетероциклоалкілом;

(hh) -C(=O)алкілOC(=O)алкілу-, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂ або гетероциклоалкілом;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом, або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу або -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)Оалкіл та -C(=O)O(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂;

(k) -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)Огетероарилу, де зазначені -C(=O)O(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)Оарил, -C(=O)O(CH₂)₁₋₃гетероарил або -C(=O)Огетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується -Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом або -C(=O)алкілом;

(m) -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, -C(=O)NH(C₃₋₆)циклоалкілу або -C(=O)N(алкілу)₂, де зазначені -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкіл, -C(=O)NH(C₃₋₆)циклоалкіл та -C(=O)N(алкіл)₂ можуть бути, при потребі, заміщений однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)алкенілу, -NHC(=O)арилу, -C(=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHалкілу, або -C(=O)N(алкілу)₂; та, де арильна частина зазначеної -NHC(=O)арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арилу, -C(=O)NHарилу, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -C(=O)NHгетероарилу, де зазначені -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃арил, -C(=O)NHарил, -C(=O)NH(CH₂)₁₋₃гетероарил та -C(=O)NHгетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу, або -OC(=O)алкілу;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується Н, метилом, етилом, CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом,

-CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-CH₃)-піперазинілом, CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OC(=O)алкілом, або -C(=O)арилом; де арильна частина зазначеної групи -C(=O)арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(p) -C(=S)NH₂;

(q) -C(=S)NHалкілу;

(r) -C(=S)N(алкілу)₂;

(s) -SO₂NH₂;

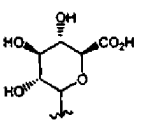
(t) -SO₂NHалкілу;

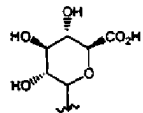
(u) -SO₂N(алкілу)₂;

(y) -P(-O)(OCH₃)₂; та

(w) -P(=O)(OCH₂CH₃)₂;

за умови, що коли R⁶ присутня, R⁷ відсутня; і за умови, що коли R⁷ присутня, R⁶ відсутня;

R⁴ вибирається із групи, що складається із: H та ; за умови, що

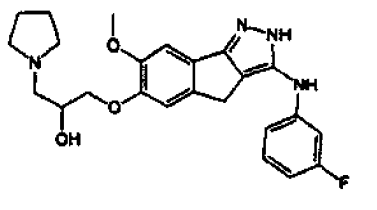
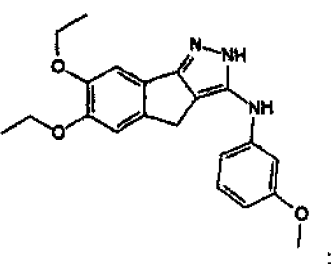
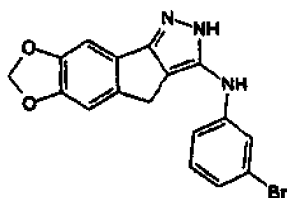
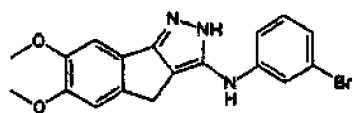
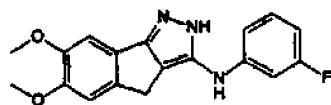
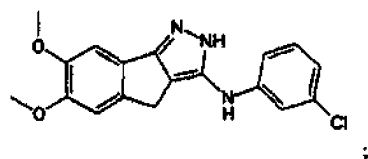
коли одна із R⁶ та R⁷ являє собою , R⁴ являє собою H;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі.

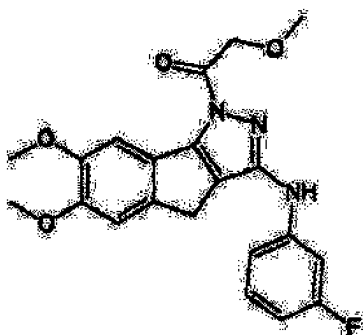
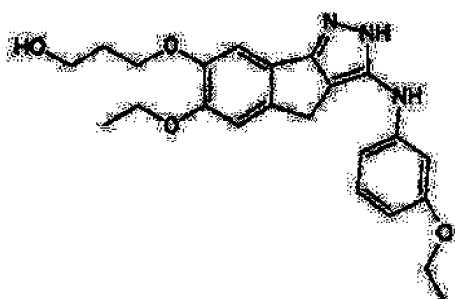
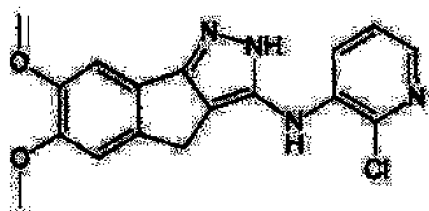
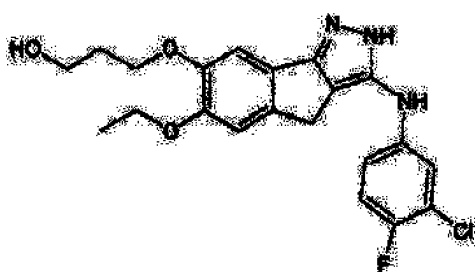
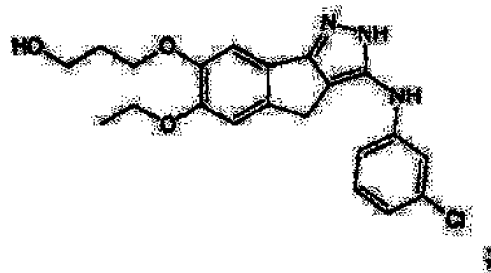
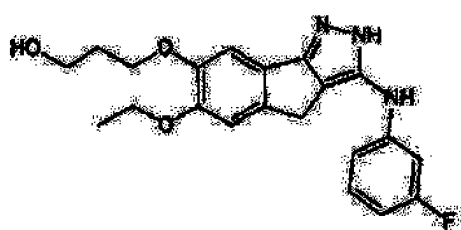
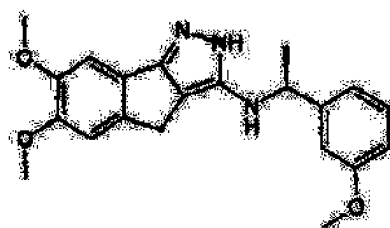
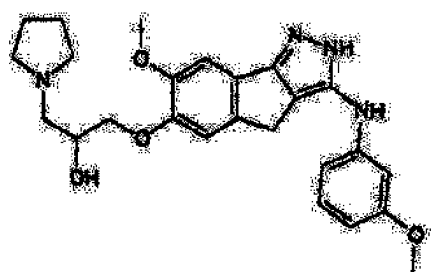
Додаткові варіанти даного винаходу включають сполуки Формули II-JJ, де R⁶ та R⁷ варіюють як це викладено у розділі 2.а.1 вище для Формули II.

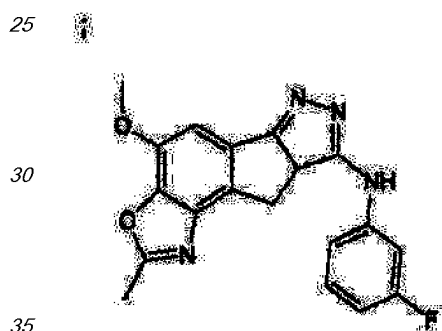
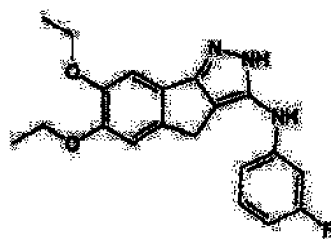
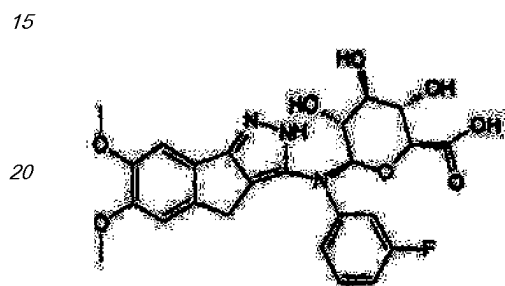
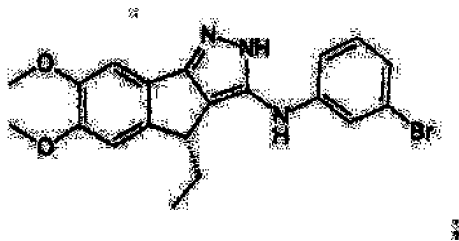
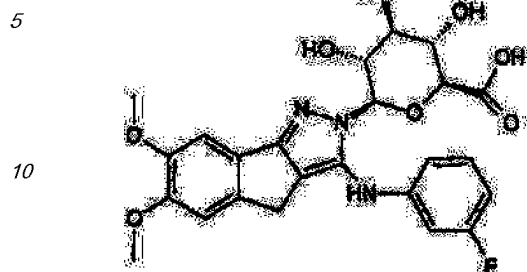
2.с Сполуки, яким віддається перевага

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку, що вибирається із групи, котра складається із:

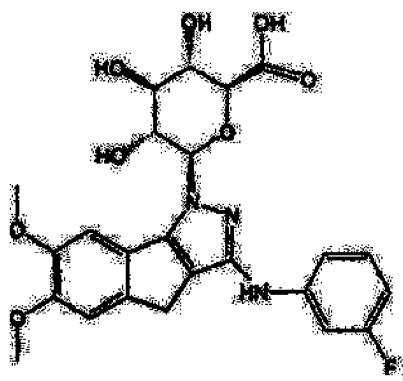


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

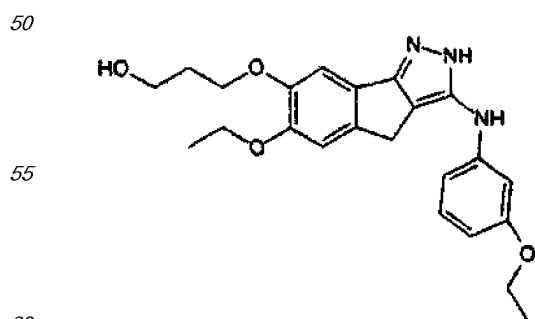
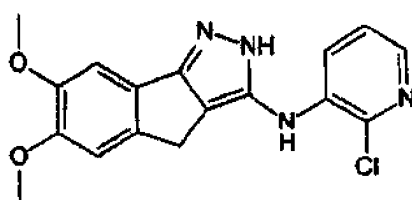
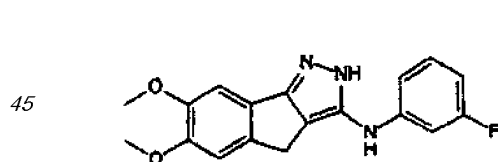




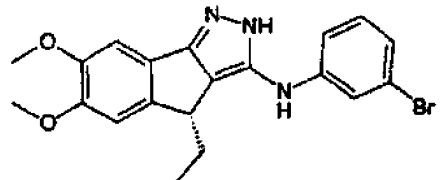
та.



40 У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку, що вибирається із групи, котра складається із:

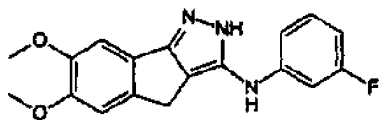


та.



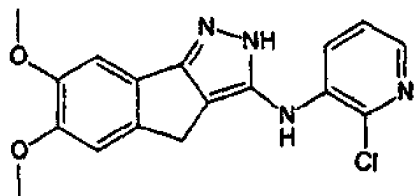
У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку наступної формули:

5



У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку наступної формули:

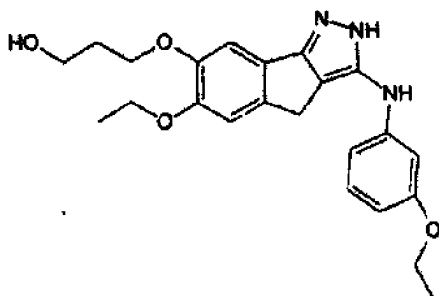
10



15

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку наступної формули:

20

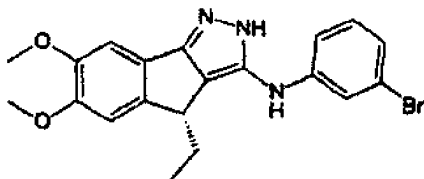


25

30

У варіанті, якому віддається перевага, даний винахід спрямований також на сполуку наступної формули:

35

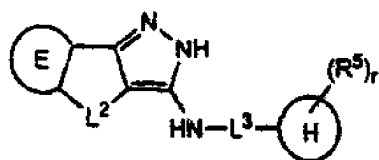


40

2.d. Одержання сполук Формули (IIa)

Даний винахід також спрямований на спосіб одержання сполуки Формули (IIa):

45



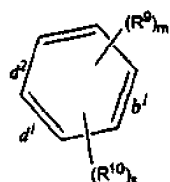
(IIa)

50

де:

$\textcircled{E}_i$ вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:

55



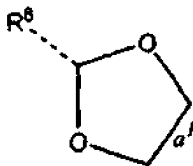
60

(Формула A-1),

де Формула A-1 приєднана боком b^1 Формули A-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:

65

5

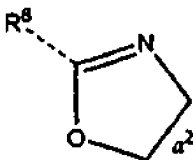


10

(Формула A-1-a)

де Формула A-1-a приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;

15

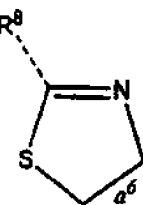


20

(Формула A-1-b)

де Формула A-1-b приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та

25



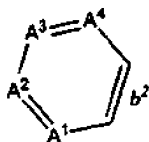
30

(Формула A-1-c)

35

де Формула A-1-c приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;
де R^8 являє собою H або алкіл;

40

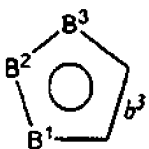


(Формула A-2)

45

де Формула A-2 приєднана боком b^2 Формули A-2 до L^2 кільця формули (II), і A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені H або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; і

50



55

(Формула A-3)

60

де Формула A-3 приєднана боком b^3 Формули A-3 до L^2 кільця формули (II), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) -CH-, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) -S-, (iii) -O-; або (iv) -N-; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою -S- або -O-, і, за умови, що коли одна із B^1 , B^2 або B^3 є -S- або -O-, сусідні члени кільця не являють собою -S- або -O-;

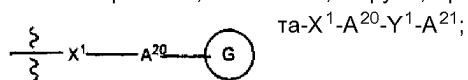
65

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкіл) $_2$, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу,

-N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂,
-NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу,
тіо та тіоалкілу;

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-,
-C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -O-, -O(CH₂)₁₋₄-, -OCH(R¹⁰⁰)-, -OC(R¹⁰⁰)₂-, -S-, -NH-, N(нижчий алкіл)-, -N(COалкілу)-,
-N(арилу)-, -N(CO₂алкілу)-, -N(CONHалкілу)-, -N(SO₂алкілу) та -N(SO₂арилу)-; де R¹⁰⁰ вибирається із: алкілу,
гідрокси, арилу, алкокси, оксо, -NH₂-, -NH(алкілу), -N(алкілу)₂, =N(OH) або -NH₂OH; за умови, що коли L² являє
собою -OCH(R¹⁰⁰)-, R¹⁰⁰ являє собою алкокси, і $\textcircled{H}$ є фенілом, R⁵ не являє собою -C(=O)NH-NH₂;

R¹⁰ вибирається, незалежно, із групи, що складається із



де кожна із X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із:
(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-,
-N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-,
-NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
-SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

A²⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A²¹ вибирається із алкілу, алкенілу або H;

де, коли A²⁰ або A²¹ являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі,
заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано,
діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу,
гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу,
-N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂,
-NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу,
-OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

$\textcircled{G}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного
бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил,
гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або
більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано,
алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу,
-N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу,
-OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу,
галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂
або OC(=O)N(алкілу)₂;

s являє собою ціле число від 0 до 2;

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли $\textcircled{E}_i$ не є заміщеною Формулами A-1-a, A-1-b або

A-1-c, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли $\textcircled{E}_i$ заміщена однією із Формул A-1-a, A-1-b або A-1-c,

сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкілдіілу,
карбонілу або -SO₂-;

$\textcircled{H}$ вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного
бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂,
-C(=O)Оалкілу, -C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого
алкілокси, галогенованого SO₂-алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу,
-N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу,
-N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу,
-NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,

$\textcircled{F}$, та -V-B¹⁰-W-B²⁰;

де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-,
-N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-,

-NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

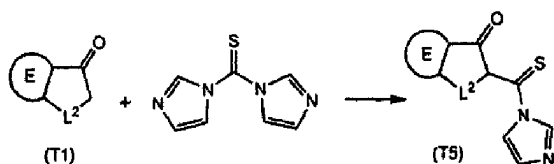
B¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; В відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли В¹⁰ або В²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

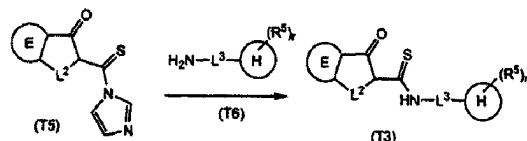
Ⓕ вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі; що включає

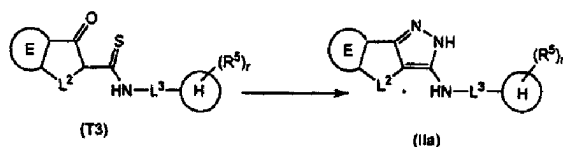


реакцію сполуки формули (Т1) з 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом, у присутності основи, в апротонному розчиннику, з утворенням відповідної сполуки формули (Т5);



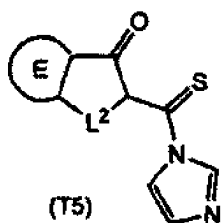
реакцію сполуки формули (Т5) зі сполукою формули (Т6), в апротонному розчиннику, з утворенням відповідної сполуки формули (Т3);

реакцію сполуки формули (Т3) з гідрaziном,



з одержанням відповідної сполуки формули (IIa).

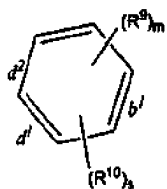
Даний винахід також спрямований на спосіб одержання сполук формули (Т5)



де:

Ⓕ вибирається із групи, що складається із Формул А-1, А-2 та А-3:

5

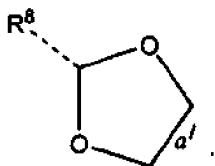


10

(Формула A-1),

де Формула A-1 приєднана боком b^1 Формули A-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:

15

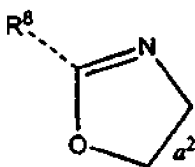


20

(Формула A-1-a)

де Формула A-1-a приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;

25

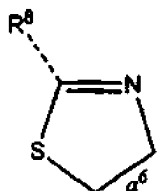


30

(Формула A-1-b)

де Формула A-1-b приєднана боком a^2 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та

35

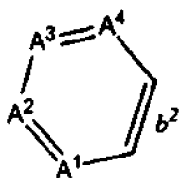


40

(Формула A-1-c)

де Формула A-1-c приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;
де R^8 являє собою H або алкіл;

45



50

55

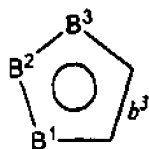
(Формула A-2)

де Формула A-2 приєднана боком b^2 Формули A-2 до L^2 кільця формули (II), і A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені H або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох A^1 , A^2 , A^3 , A^4 являють собою -N-; і

60

65

5



10 (Формула А-3)

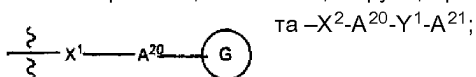
де Формула А-3 приєднана боком b^3 Формули А-3 до L^2 кільця формули (II), і B^1 , B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) $-CH-$, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) $-S-$, (iii) $-O-$; або (iv) $-N-$; за умови, що не більше ніж одна B^1 , B^2 або B^3 являє собою $-S-$ або $-O-$, і, за умови, що коли одна

15 із B^1 , B^2 або B^3 є $-S-$ або $-O-$, сусідні члени кільця не являють собою $-S-$ або $-O-$;

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH(R^{100})-$, $-C(=R^{100})-$, $-C(R^{100})_2-$, $-O-$, $-O(CH_2)_{1-4}-$, $-OCH(R^{100})-$, $-OC(R^{100})_2-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(нижчий алкіл)-$, $-N(COалкілу)-$, $-N(арилу)-$, $-N(CO_2алкілу)-$, $-N(CONHалкілу)-$, $-N(SO_2алкілу)-$ та $-N(SO_2арилу)-$; де R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксо, $-NH_2-$, $-NH(алкілу)-$, $-N(алкілу)_2$, $=N(OH)$ або $-NH_2OH$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



30

де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: $(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $-N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$, та $-SO_2NH-$;

35

A^{20} відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

A^{21} вибирається із алкілу, алкенілу або H ;

де, коли A^{20} або A^{21} являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)Оалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіо або тіоалкілу;

45

G вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

40

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, $-NHC(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, або діалкіламіно, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Оалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Оалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, $-SO_2алкілу$, галогенованого $-SO_2алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$ або $OC(=O)N(алкілу)_2$;

55

s являє собою ціле число від 0 до 2;

m являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли E_i не є заміщеною Формулами А-1-а, А-1-б або

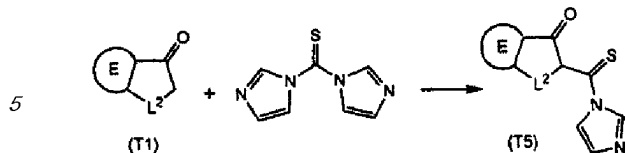
60

А-1-с, сума m та s є цілим числом від 0 до 4, і коли E_i заміщена однією із Формул А-1-а, А-1-б або А-1-с,

сума m та s є цілим числом від 0 до 2;

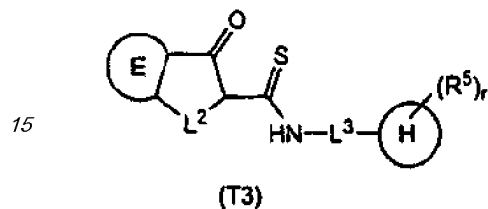
або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі; що включає

65



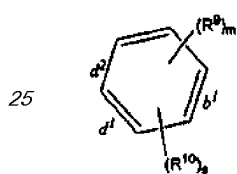
реакцію сполуки формули (T1) з 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом, у присутності основи, в апротонному розчиннику, з утворенням відповідної сполуки формули (T5).

Даний винахід також спрямований на спосіб одержання сполук Формули (T3)



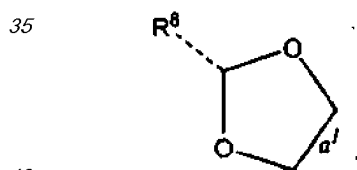
де:

20 E_i вибирається із групи, що складається із Формул A-1, A-2 та A-3:



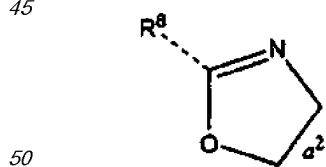
30 **(Формула A-1),**

де Формула A-1 приєднана боком b^1 Формули A-1 до L^2 кільця формули (II) і заміщена, при потребі, одним замісником, що вибирається із групи, яка складається із Формул A-1-a, A-1-b та A-1-c:



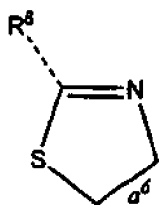
40 **(Формула A-1-a)**

де Формула A-1-a приєднана боком a^1 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1;



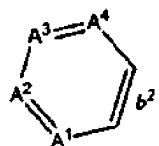
50 **(Формула A-1-b)**

55 де Формула A-1-b приєднана боком a до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули A-1; та



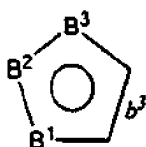
(Формула А-1-с)

де Формула А-1-с приєднана боком a^6 до сусідніх вуглецевих атомів на боках d^1 або d^2 Формули А-1;
де R^8 являє собою Н або алкіл;



(Формула А-2)

де Формула А-2 приєднана боком b^2 Формули А-2 до L^2 кільця формули (II), і A^1, A^2, A^3, A^4 являють собою (i) -N-; або (ii) -C-, заміщені Н або алкокси, де зазначена алкокси може бути, при потребі, додатково заміщена алкокси по кінцевому вуглецевому атому або атомами галогену у кількості до 3 по кінцевому вуглецевому атому; за умови, що принаймні одна і не більше двох A^1, A^2, A^3, A^4 являють собою -N-; і



(Формула А-3)

де Формула А-3 приєднана боком b^3 Формули А-3 до L^2 кільця формули (II), і B^1, B^2 та B^3 являють собою, незалежно, (i) -CH-, що заміщена, при потребі, алкілом, арилом, алкокси або галогеном, (ii) -S-, (iii) -O-, або (iv) -N-; за умови, що не більше ніж одна B^1, B^2 або B^3 являє собою -S- або -O-, і, за умови, що коли одна із B^1, B^2 або B^3 є -S- або -O-, сусідні члени кільця не являють собою -S- або -O-;

R^9 вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, $-N(\text{алкіл})C(=O)\text{алкілу}$, $N(\text{алкіл})C(=O)N(\text{алкілу})_2$, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH\text{алкілу}$, $-N(\text{алкіл})C(=O)O\text{алкілу}$, $-N(\text{алкіл})SO_2\text{алкілу}$, $-NHC(=O)\text{алкілу}$, $-NHC(=O)N(\text{алкілу})_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH\text{алкілу}$, $-NHC(=O)O\text{алкілу}$, $-NHSO_2\text{алкілу}$, нітро, $-OC(=O)N(\text{алкілу})_2$, $-OC(=O)NH\text{алкілу}$, $-SO_2\text{алкілу}$, тіо та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-(CH_2)_{1-4}$, $-CH(R^{100})$, $-C(=R^{100})$, $-C(R^{100})_2$, $-O$, $-O(CH_2)_{1-4}$, $-OCH(R^{100})$, $-OC(R^{100})_2$, $-S$, $-NH$, $-N(\text{нижчий алкіл})$, $-N(CO\text{алкілу})$, $-N(\text{арилу})$, $-N(CO_2\text{алкілу})$, $-N(CONH\text{алкілу})$, $-N(SO_2\text{алкілу})$ та $-N(SO_2\text{арилу})$; де R^{100} вибирається із: алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(\text{алкілу})$, $-N(\text{алкілу})_2$, $=N(OH)$ або $-NH_2OH$; за умови, що коли L^2 являє собою $-OCH(R^{100})$, R^{100} являє собою алкокси, і H є фенілом, R^5 не являє собою $-C(=O)NH-NH_2$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутньою, або вибирається із групи, що складається із: $(\text{алкіл})C(=O)N(\text{алкілу})$, $-C(=O)N(\text{алкілу})$, $-C(=O)NH$, $-C(=O)O$, $-N(\text{алкілу})$, $-N(\text{алкіл})C(=O)$, $-N(\text{алкіл})C(=O)NH$, $-N(\text{алкіл})C(=O)O$, $-N(\text{алкіл})SO_2$, $-NH$, $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)N(\text{алкілу})$, $-NHC(=O)NH$, $-NHC(=O)O$, $-NHSO_2$, $-O$, $-OC(=O)$, $-OC(=O)N(\text{алкілу})$, $-OC(=O)NH$, $-OC(=O)O$, $-S$, $-SO$, $-SO_2$, $-SO_2N(\text{алкілу})$, та $-SO_2NH$;

A^{20} відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу; і

А²¹ вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли А або А являють собою алкіл або алкеніл, дані алкіл або алкеніл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

6 вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або

більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із галогену, гідрокси, аміно, тіо, нітро, ціано, алкілу, галогенованого алкілу, алкокси, галогенованого алкокси, алкіламіно, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіно, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або OC(=O)N(алкілу)₂;

s являє собою ціле число від 0 до 2;

t являє собою ціле число від 0 до 4; за умови, що коли E_i не є заміщеною Формулами А-1-а, А-1-б або

А-1-с, сума t та s є цілим числом від 0 до 4, і коли E_i заміщена однією із Формул А-1-а, А-1-б або А-1-с,

сума t та s є цілим числом від 0 до 2;

L³ відсутня або являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із алкілдіілу, карбонілу або -SO₂-;

H вибирається із групи, що складається із арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, аралкілу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероарилу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу;

г являє собою ціле число від 0 до 4; та

R⁵ вибирається, незалежно, із групи, що складається із: алкілу, алкіламіно, алкілокси, аміно, -C(=O)NH₂, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)ОН, -CH₂ОН, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого SO₂-алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, -SO₂NH₂, тіо, тіоалкілу,

$\frac{1}{2}\text{-V-B}^{10}\text{-W-B}^{20}$; та -V-B¹⁰-W-B²⁰;

де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається із:

-C(=O), -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O), -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)-, та -SO₂NH-;

B¹⁰ відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

B²⁰ відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або Н;

де, коли B¹⁰ або B²⁰ являє собою алкіл або алкеніл, дана алкільна або алкенільна група може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу; та

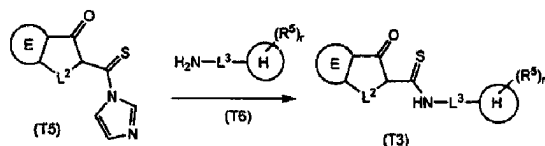
F вибирається із групи, що складається із: арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десяти членного бензо-злитого циклоалкілу, та дев'яти-десяти членного бензо-злитого гетероциклоалкілу; де зазначені арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензо-злитий циклоалкіл, або бензо-злитий гетероциклоалкіл заміщені, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, котрі вибираються, незалежно, із: алкокси, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкокси, галогенованого алкілу, галогенованого -SO₂алкілу,

галогенованого тіоалкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксиалкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂,

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)Nалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHСO₂алкілу, нітро, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)Nалкілу, -SO₂алкілу, тіо або тіоалкілу;

або їх оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати, або фармацевтично прийнятні солі; що включає

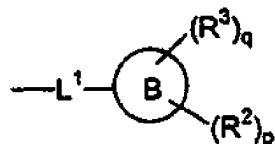


реакцію сполуки формули (T5) зі сполукою формули (T6), в апротонному розчиннику, з утворенням відповідної сполуки формули (T3).

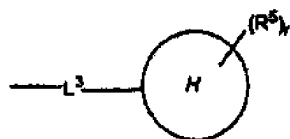
Характерні сполуки

До варіанту даного винаходу належать сполуки, що перелічені у Таблицях 1-13 нижче. Молекулярна вага, що позначена як "MS", виражена в одиницях m/z (M+H)⁺. Сполуки, що були синтезовані, перелічені у Таблицях 1-5 та 7-13.

У посиланні на сполуки формул (I) та (II) G представляє



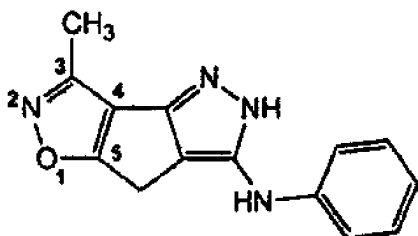
у Формулі (I) та



у Формулі (II); R^A, R^B, R^C та R^D репрезентують R² або R³ групу у Формулі (I), та/або R⁹ або R¹⁰ групу у Формулі (II). Додаткові характерні приклади сполук в обсязі даного винаходу перелічені у Таблиці 6.

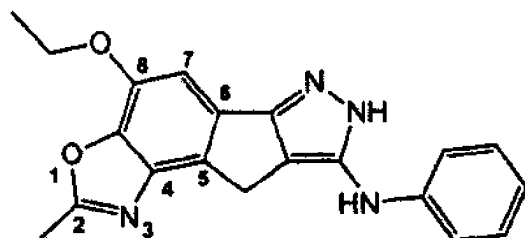
У Таблицях 4 та 6 нижче  кільце (кільце A/E), що репрезентує  (A кільце) у  Формулі (I) та (E

кільце) у Формулі (II), нумеруються, згідно з угодою, за годинниковою стрілкою, якщо за цією угодою не зазначено інше, де старші цифри вказують на вуглецеві атоми, що зв'язані з рештою основної молекули. Так, наприклад, у структурі нижче



A/E кільцевий замісник буде називатись 4,5-(3-метил-ізоксазолілом).

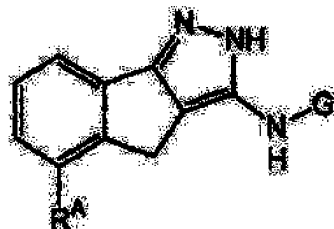
Так звані A/E кільцеві замісники, що позначені *, нумеруються, згідно з угодою, проти годинникової стрілки. Наприклад, у структурі нижче



A/E кільцевий замісник буде називатись 5,6-(2-метил-8-етокси-бензоксазолілом)*.

В іншому випадку, коли зазначене A/E кільце являє собою феніл, фенільна група, за визначенням, приєднана по 1,2 положенням, і замісники фенільного кільця нумеруються за годинниковою стрілкою, як у першій структурі (4,5-ізоксазоліл), що показана вище.

Таблиця 1



Спол.	G	R ^A	MS
8	Феніл	Метокси	278
23	Феніл	Метил	262
71	Феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	349
72	3-хлоро-2-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	383
73	4-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	367
74	3-метокси-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	379
75	3-піридил	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	350
77	3-(метокси-карбоніл)-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	407
90	3-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	367
98	4-фторо-феніл	Метил	280
99	3-фторо-феніл	Метил	280
100	3-піридил	Метил	263
101	2,5-диметокси-феніл	Метил	322
102	2,4-диметокси-феніл	Метил	322
103	2,5-дифторо-феніл	Метил	298
104	4-трифторометокси-феніл	Метил	346
105	4-трифторометил-феніл	Метил	330
144	4-фторо-феніл	Метокси	296
145	4-метокси-феніл	Метокси	308
146	3-піридил	Метокси	279
147	2,5-диметокси-феніл	Метокси	338
148	2,4-диметокси-феніл	Метокси	338
149	3-трифторометокси-феніл	Метокси	362
150	3-трифторометил-феніл	Метокси	346
392	3-хлоро-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	425
393	3-фторо-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	409
394	3-етокси-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	435
414	2,6-дифторо-бензил	3-морфолін-4-іл-пропокси	441
415	2,6-дихлоро-бензил	3-морфолін-4-іл-пропокси	474

416	2-фторо-бензил	3-морфоли-4-іл-пропоксн	423
417	3-метокси-5-трифторометил-феніл	Метокси	376
418	3-(аміно-сульфоніл)-феніл	Метокси	357
422	3-фторо-феніл	Метокси	296
423	2,6-дифторо-бензил	Метокси	328
440	3-хлоро-феніл	3-гідрокси-пропоксн	356
441	3-етокси-феніл	3-гідрокси-пропоксн	366
442	3-фторо-феніл	3-гідрокси-пропоксн	340
443	2,6-дифторо-бензил	3-гідрокси-пропоксн	372
444	2-фторо-бензил	3-гідрокси-пропоксн	354
445	2-метил-бензил	3-гідрокси-пропоксн	330
468	3-бромо-феніл	2,3-дигідрокси-пропоксн	417
469	3-фторо-феніл	2,3-дигідрокси-пропоксн	356
478	3-бромо-феніл	2-(піролідиніл-1-іл)-етокси	440
479	2,6-дифторо-бензил	2,3-дигідрокси-пропоксн	421

Таблиця 2



Спол.	G	R ^A	R ^C	MS
1	Феніл	H	H	248
2	Феніл	Метокси	Метокси	308
3	4-хлоро-феніл	H	H	282
4	3-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
5	4-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
6	4-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
7	Феніл	Метокси	H	278
9	2-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
10	4-(етокси-карбоніл)-феніл	Метокси	Метокси	380
11	3-(метокси-карбоніл)-феніл	Метокси	Метокси	366
12	2-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326
13	4-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326
14	3-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326

15	2-трифторометокси-феніл	Метокси	Метокси	392
16	4-трифторометокси-феніл	Метокси	Метокси	392
17	2,4-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
18	3,4-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
19	3,5-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
20	2,3-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
21	Феніл	Хлоро	Н	282
22	Феніл	Н	Метил	262
24	Феніл	Фторо	Н	266
25	4-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
26	3-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
27	2-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
28	2-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
29	3-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
30	3-пириніл	Метокси	Метокси	309
31	2-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
32	3-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
33	4-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
34	2,5-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
36	3-гідрокси-метил-феніл	Метокси	Метокси	338
37	6-індазоліл	Метокси	Метокси	348
38	3-гідрокси-феніл	Метокси	Метокси	324
39	Феніл	Н	Метокси	278
40	4-(N,N-диметил-аміно)-феніл	Метокси	Метокси	351
41	3,5-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
42	3,4,5-триметокси-феніл	Метокси	Метокси	398
43	2-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
44	3-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
45	4-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
46	5-хлоро-2-метил-феніл	Метокси	Метокси	356
47	2,4-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	386
48	2,5-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
49	3,4-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
51	4-(4-метил-піперазин-1-іл)- феніл	Метокси	Метокси	406

53	3-хлоро-4-фторо-феніл	Метокси	Метокси	360
54	3-бензилокси-феніл	Метокси	Метокси	414
55	2,5-дифторо-феніл	Метокси	Метокси	344
56	5-хлоро-2-метокси-феніл	Метокси	Метокси	372
57	2-ізопропіл-феніл	Метокси	Метокси	350
58	2-етил-феніл	Метокси	Метокси	336
59	4-піано-феніл	Метокси	Метокси	333
61	3-піано-феніл	Метокси	Метокси	333
62	3,4-метилendioкси-феніл	Метокси	Метокси	352
64	Феніл	4-метил-піперазин-1-іл	Н	346
65	Феніл	1-піперидиніл	Н	331
66	Феніл	Аміно	Н	263
67	Циклогексил	Метокси	Метокси	314
70	3,5-ди(трифторометил)-феніл	Метокси	Метокси	444
76	2-трифторометил-4-бромо-феніл	Метокси	Метокси	455
78	2-фурил	Метокси	Метокси	298
79	5-інданіл	Метокси	Метокси	348
81	2-(піперидин-1-іл)-етил	Метокси	Метокси	343
82	4-фторо-феніл	Метокси	Н	296
83	3-бромо-феніл	Метокси	Н	357
84	3-піридил	Метокси	Н	279
85	2,5-диметокси-феніл	Метокси	Н	338
86	3,4-диметокси-феніл	Метокси	Н	338
87	2,5-дифторо-феніл	Метокси	Н	314
88	4-трифторометокси-феніл	Метокси	Н	362
89	4-трифторометил-феніл	Метокси	Н	346
92	Феніл	N,N-диметил-аміно	Н	291
115	3-карбокси-феніл	Метокси	Метокси	352
116	3-(аміно-карбоніл)-феніл	Метокси	Метокси	351
117	3-бромо-феніл	Аміно	Н	342
118	3-метокси-феніл	Аміно	Н	293
119	3-хлоро-феніл	Аміно	Н	297
120	3-(метокси-карбоніл)-феніл	Аміно	Н	321
121	3-фторо-феніл	Аміно	Н	281
122	3-бромо-феніл	4-метил-піперазин-1-іл	Н	425

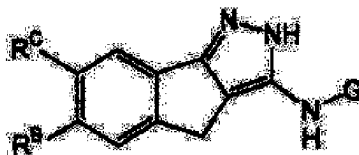
123	3-метокси-феніл	4-метил-піперазин-1-іл	H	376
124	3-хлоро-феніл	4-метил-піперазин-1-іл	H	380
125	3-бромо-феніл	Гідрокси	Гідрокси	359
129	3-піридил	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	422
130	3-бромо-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	500
131	3-метокси-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	451
132	3-хлоро-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	455
133	3-(метокси-карбоніл)-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	479
134	3-фторо-феніл	3-морфолін-4-іл-пропокси	Метокси	439
135	3-хлоро-феніл	3-метокси-пропокси	H	370
136	3-фторо-феніл	3-метокси-пропокси	H	354
137	3-(метокси-карбоніл)-феніл	3-метокси-пропокси	H	394
138	3-фторо-феніл	3-метокси-пропокси	H	354
139	3-метокси-феніл	3-метокси-пропокси	H	366
140	феніл	3-метокси-пропокси	H	336
141	3-бромо-феніл	3-метокси-пропокси	H	415
142	3-піридил	3-метокси-пропокси	H	337
143	4-метокси-феніл	3-метокси-пропокси	H	366
151	3-фторо-феніл	Бромо	H	345
152	3-піридил	Бромо	H	328
153	2,5-дифторо-феніл	Бромо	H	363
154	3-трифторометокси-феніл	Бромо	H	411
155	3-трифторометил-феніл	Бромо	H	395
156	3-метокси-феніл	3-піролідин-1-іл-пропокси	Метокси	435
157	3-(метокси-карбоніл)-феніл	3-піролідин-1-іл-пропокси	Метокси	463
158	Феніл	Бромо	H	327
159	4-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-	H	367

		пропоксн		
160	3-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропоксн	H	367
161	3-піридил	3-(N,N-диметил-аміно)-пропоксн	H	350
162	2,5-диметокси-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропоксн	H	409
163	2,5-дифторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропоксн	H	385
165	3-трифторометил-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропоксн	H	417
166	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-метоксн-пропоксн	Метоксн	418
167	3-хлоро-4-фторо-феніл	Ізопропоксн	Ізопропоксн	416
168	3-метоксн-феніл	Ізопропоксн	Ізопропоксн	394
169	3-фторо-феніл	Ізопропоксн	Ізопропоксн	382
170	4-фторо-феніл	H	Метоксн	296
171	4-метоксн-феніл	H	Метоксн	308
172	3-фторо-феніл	H	Метоксн	296
173	3-піридил	H	Метоксн	279
174	2,5-диметокси-феніл	H	Метоксн	338
175	2,4-диметокси-феніл	H	Метоксн	338
176	2,5-дифторо-феніл	H	Метоксн	314
177	4-трифторометокси-феніл	H	Метоксн	362
178	4-трифторометил-феніл	H	Метоксн	346
179	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-морфолін-4-іл-пропоксн	Метоксн	473
180	3-фторо-феніл	3-піролідин-1-іл-пропоксн	Метоксн	423
181	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-піролідин-1-іл-пропоксн	Метоксн	457
182	3-фторо-феніл	H	Метил	280
183	4-метоксн-феніл	H	Метил	292
184	2,5-диметокси-феніл	H	Метил	322
185	2,5-дифторо-феніл	H	Метил	298
186	4-трифторометокси-феніл	H	Метил	346

187	3-трифторометил-феніл	Н	Метил	330
188	3-пірадил	Хлоро	Н	283
189	4-метокси-феніл	Хлоро	Н	312
190	3-метокси-феніл	Хлоро	Н	312
191	3-фторо-феніл	Хлоро	Н	300
192	2,5-дифторо-феніл	Хлоро	Н	318
193	4-трифторометил-феніл	Хлоро	Н	350
194	4-трифторометоксн-феніл	Хлоро	Н	366
195	3,5-ди(трифторометил)-феніл	Хлоро	Н	418
196	4-диметиламіно-феніл	Хлоро	Н	125
197	3-метил-феніл	Хлоро	Н	296
198	4-метил-феніл	Хлоро	Н	296
199	3-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	Метоксн	397
200	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)-пропокси	Метоксн	431
201	4-фторо-феніл	Фторо	Н	284
202	3-хлоро-4-фторо-феніл	Фторо	Н	318
203	2,5-диметоксн-феніл	Фторо	Н	326
204	3,5-диметоксн-феніл	Фторо	Н	326
205	3,4-диметоксн-феніл	Фторо	Н	326
206	3,5-диметил-феніл	Метоксн	Метоксн	336
207	3,5-дифторо-феніл	Метоксн	Метоксн	344
208	3-метиліто-феніл	Метоксн	Метоксн	354
209	3-етил-феніл	Метоксн	Метоксн	336
210	3-(етоксн-карбоніл)-феніл	Метоксн	Метоксн	380
211	3-(трифторометиліто)-феніл	Метоксн	Метоксн	408
212	4-фторо-3-трифторометил-феніл	Метоксн	Метоксн	394
213	3-хлоро-феніл	3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси	Метоксн	468
214	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси	Метоксн	486
215	3-метоксн-феніл	3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси	Метоксн	464
216	3-фторо-метил	3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси	Метоксн	452

		1л)-пропоксн		
217	4-трифторометокси-феніл	3-(N,N-диметил-аміно)- пропоксн	Н	433
218	4-бензилокси-феніл	Метоксн	Метоксн	414
221	4-(піперидин-4-іл-сульфоніл)- феніл	Метоксн	Метоксн	455
226	3-фторо-феніл	3-імідазол-1-іл- пропоксн	Метоксн	420
227	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-імідазол-1-іл- пропоксн	Метоксн	454
233	4-метоксн-феніл	Фторо	Н	296
234	3-метоксн-феніл	Фторо	Н	296
235	3-фторо-феніл	Фторо	Н	284
236	2,5-дифторо-феніл	Фторо	Н	302
237	4-трифторометил-феніл	Фторо	Н	334
238	4-трифторометоксн-феніл	Фторо	Н	350
239	3,5-ди(трифторометил)-феніл	Фторо	Н	402
240	3-метил-феніл	Фторо	Н	280
242	3-фторо-феніл	3-метоксн-пропоксн	Метоксн	384
244	3-метоксн-феніл	3-метоксн-пропоксн	Метоксн	396
245	3-метоксн-феніл	Етоксн	Етоксн	366
246	3-хлоро-4-фторо-феніл	Етоксн	Етоксн	388
259	3-хлоро-феніл	2,3-дигідроксн- пропоксн	Метоксн	402
260	3-метоксн-феніл	2,3-дигідроксн- пропоксн	Метоксн	398
261	3-хлоро-4-фторо-феніл	2,3-дигідроксн- пропоксн	Метоксн	420
262	3-фторо-феніл	2,3-дигідроксн- пропоксн	Метоксн	386
263	3-піридил	2,3-дигідроксн- пропоксн	Метоксн	369
265	3-фторо-феніл	3-гідроксн-пропоксн	Метоксн	370
266	3-метоксн-феніл	3-гідроксн-пропоксн	Метоксн	382
267	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-гідроксн-пропоксн	Метоксн	404

Таблиця 2

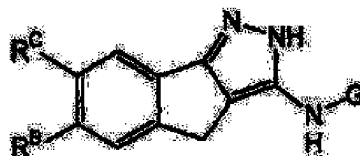


Стан.	G	R ^A	R ^C	MS
1	Феніл	H	H	248
2	Феніл	Метокси	Метокси	308
3	4-хлоро-феніл	H	H	282
4	3-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
5	4-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
6	4-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
7	Феніл	Метокси	H	278
9	2-хлоро-феніл	Метокси	Метокси	342
10	4-(етокси-карбоніл)-феніл	Метокси	Метокси	380
11	3-(метокси-карбоніл)-феніл	Метокси	Метокси	366
12	2-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326
13	4-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326
14	3-фторо-феніл	Метокси	Метокси	326

15	2-трифторометокси-феніл	Метокси	Метокси	392
16	4-трифторометокси-феніл	Метокси	Метокси	392
17	2,4-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
18	3,4-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
19	3,5-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
20	2,3-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
21	Феніл	Хлоро	Н	282
22	Феніл	Н	Метил	262
24	Феніл	Фторо	Н	266
25	4-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
26	3-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
27	2-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
28	2-трифторометил-феніл	Метокси	Метокси	376
29	3-метокси-феніл	Метокси	Метокси	338
30	3-трицил	Метокси	Метокси	309
31	2-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
32	3-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
33	4-метил-феніл	Метокси	Метокси	322
34	2,5-дихлоро-феніл	Метокси	Метокси	377
36	3-гідрокси-метил-феніл	Метокси	Метокси	338
37	6-індазоліл	Метокси	Метокси	348
38	3-гідрокси-феніл	Метокси	Метокси	324
39	Феніл	Н	Метокси	278
40	4-(N,N-диметил-аміно)-феніл	Метокси	Метокси	351
41	3,5-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
42	3,4,5-триметокси-феніл	Метокси	Метокси	398
43	2-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
44	3-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
45	4-бромо-феніл	Метокси	Метокси	387
46	5-хлоро-2-метил-феніл	Метокси	Метокси	356
47	2,4-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	386
48	2,5-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
49	3,4-диметокси-феніл	Метокси	Метокси	368
51	4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл	Метокси	Метокси	406

53	3-хлоро-4-фторо-феніл	Метоксн	Метоксн	360
54	3-бензилокси-феніл	Метоксн	Метоксн	414
55	2,5-дифторо-феніл	Метоксн	Метоксн	344
56	3-хлоро-2-метоксн-феніл	Метоксн	Метоксн	372
57	2-ізопропіл-феніл	Метоксн	Метоксн	350
58	2-етил-феніл	Метоксн	Метоксн	336
59	4-ціано-феніл	Метоксн	Метоксн	333
61	3-ціано-феніл	Метоксн	Метоксн	333
62	3,4-метилендіоксн-феніл	Метоксн	Метоксн	352
64	Феніл	4-метил-піперазин-1-іл	Н	346
65	Феніл	1-пінеридиніл	Н	331
66	Феніл	Аміно	Н	263
67	Циклогексил	Метоксн	Метоксн	314
70	3,5-ди(трифторометил)-феніл	Метоксн	Метоксн	444
76	2-трифторометил-4-бромо-феніл	Метоксн	Метоксн	455
78	2-фурил	Метоксн	Метоксн	298
79	5-інданіл	Метоксн	Метоксн	348
81	2-(піперидин-1-іл)-етил	Метоксн	Метоксн	343
82	4-фторо-феніл	Метоксн	Н	296
83	3-бромо-феніл	Метоксн	Н	357
84	3-піридил	Метоксн	Н	279
85	2,5-диметоксн-феніл	Метоксн	Н	338
86	3,4-диметоксн-феніл	Метоксн	Н	338
87	2,5-дифторо-феніл	Метоксн	Н	314
88	4-трифторометоксн-феніл	Метоксн	Н	362
89	4-трифторометил-феніл	Метоксн	Н	346
92	Феніл	N,N-диметил-аміно	Н	291
115	3-карбокси-феніл	Метоксн	Метоксн	352
116	3-(аміно-карбоніл)-феніл	Метоксн	Метоксн	351
117	3-бромо-феніл	Аміно	Н	342
118	3-метоксн-феніл	Аміно	Н	293
119	3-хлоро-феніл	Аміно	Н	297
120	3-(метоксн-карбоніл)-феніл	Аміно	Н	321
121	3-фторо-феніл	Аміно	Н	281
122	3-бромо-феніл	4-метил-піперазин-1-іл	Н	425

Таблиця 3



Спол.	G	R ^B	R ^C	MS
63	Бензил	Метокси	Метокси	322
69	2-морфолін-4-іл-етил	Метокси	Метокси	345
219	3,4-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	391
220	Циклогексил-метил	Метокси	Метокси	328
222	4-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
223	2-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
224	2-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
225	3-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
230	2-хлоро-бензил	Метокси	Метокси	356
231	4-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
264	Бензил	Метокси	Метокси	350
271	3,5-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	390
272	3-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
273	4-хлоро-3-метил-бензил	Метокси	Метокси	370
274	2,5-метокси-бензил	Метокси	Метокси	382
275	3,4-дифторо-бензил	Метокси	Метокси	358
293	2-фторо-бензил	Етокси	Етокси	368
294	3-фторо-бензил	Етокси	Етокси	368
295	2,6-дихлоро-бензил	Етокси	Етокси	418
296	2-метокси-бензил	Етокси	Етокси	380
301	2-трифторометокси-бензил	Етокси	Етокси	434
292	2-хлоро-бензил	Етокси	Етокси	384
304	3,5-дихлоро-бензил	Фторо	Н	349
305	3-метил-бензил	Фторо	Н	294
306	3-хлоро-4-метил-бензил	Фторо	Н	328
307	2,5-диметокси-бензил	Фторо	Н	340
308	3,4-дифторо-бензил	Фторо	Н	316
313	3,5-дихлоро-бензил	Н	Метил	345

314	3-метил-бензил	H	Метил	290
315	3-хлоро-4-метил-бензил	H	Метил	324
316	2,5-диметокси-бензил	H	Метил	336
317	3,4-дифторо-бензил	H	метил	312
320	3,4-диметил-бензил	Метокси	Метокси	350
321	2,6-дифторо-бензил	Метокси	Метокси	358
322	2,3-диметокси-бензил	Метокси	Метокси	382
323	2,5-дифторо-бензил	Метокси	Метокси	358
324	1-(3-метокси-феніл)- (S*)етил	Метокси	Метокси	366
325	2-фторо-бензил	Метокси	Метокси	340
326	2,3-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	391
327	3-фторо-бензил	Метокси	Метокси	340
328	2,4-дифторо-бензил	Метокси	Метокси	358
329	2-трифторометил-бензил	Метокси	Метокси	390
330	2,5-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	391
331	4-фторо-бензил	Метокси	Метокси	340
333	3-хлоро-бензил	Метокси	Метокси	370
378	2-метил-бензил	Фторо	H	296
385	2-хлоро-бензил	3-гідрокси-пропокси	Метокси	400
386	2-фторо-бензил	3-гідрокси-пропокси	Метокси	384
387	2-фторо-бензил	2,3-дигідрокси- пропокси	Метокси	400
390	2,6-дихлоро-бензил	Метокси	3-піролідин-1-іл-2-гідрокси- пропокси	504
391	2,6-дифторо-бензил	Метокси	3-піролідин-1-іл-2-гідрокси- пропокси	471
396	2-хлоро-бензил	Метокси	3-піролідин-1-іл-2-гідрокси- пропокси	469
397	2-фторо-бензил	Метокси	3-піролідин-1-іл-2-гідрокси- пропокси	453
424	3-хлоро-бензил	Метокси	Метокси	370
425	2-метил-бензил	Фторо	Метокси	324
426	2-фторо-бензил	Фторо	Метокси	328
448	2,6-дихлоро-бензил	3-гідрокси-пропокси	Метокси	435

449	2,6-дифторо-бензил	3-гідроксі-пропоксн	Метоксн	402
450	2,6-дихлоро-бензил	2,3-дигідроксі-пропоксн	Метоксн	451
451	2-хлоро-бензил	2,3-дигідроксі-пропоксн	Метоксн	416
455	5-(феніл)-ізоксазол-3-іл-метил	Метоксн	Метоксн	389
457	2,6-дифторо-бензил	2,3-дигідроксі-пропоксн	Метоксн	418
563	2-піридил-метил	Метоксн	Метоксн	323
564	3-піридил-метил	Метоксн	Метоксн	323
575	2-бромо-бензил	Метоксн	Метоксн	401

338	5-хлоро-2-метил-феніл	Н	Н	296
339	2,5-дифторо-феніл	Н	Н	284
340	5-трифторометил-2-фторо-феніл	Н	Н	334
341	2,5-диметоксі-феніл	Н	Н	308
342	5-хлоро-2-метоксі-феніл	Н	Н	312
343	3-метоксі-феніл	Н	Н	278
357	3-фторо-феніл	Фторо	Метоксн	314
358	3-бромо-феніл	Фторо	Метоксн	325
359	3-хлоро-4-фторо-феніл	Фторо	Метоксн	348
360	3-метоксі-феніл	Фторо	Метоксн	326
361	4-фторо-феніл	Фторо	Метоксн	314
362	3-фторо-феніл	Гідроксн	Гідроксн	298
363	3-фторо-феніл	Гідроксн	Метоксн	312
364	3-піридил	Фторо	Метоксн	297
365	3-фторо-феніл	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	384
366	3-метоксі-феніл	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	396
367	3-хлоро-феніл	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	400
368	3-хлоро-4-фторо-феніл	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	418
369	3-фторо-феніл	Бромо	Метоксн	375
370	3-метоксі-феніл	Бромо	Метоксн	387
371	3-піридил	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	367
372	3-піридил	3-гідроксі-пропоксн	3-гідроксі-пропоксн	397
373	3-хлоро-феніл	3-гідроксі-пропоксн	3-гідроксі-пропоксн	430
374	3-етоксі-феніл	Метоксн	Метоксн	352
375	3-етоксі-феніл	Етоксн	Етоксн	380
376	3-етоксі-феніл	3-гідроксі-пропоксн	Метоксн	396
377	3-(2-хлоро)-піридил	Метоксн	Метоксн	343
379	3-етоксі-феніл	2,3-дигідроксі-пропоксн	Метоксн	412
382	3-фторо-феніл	3-гідроксі-пропоксн	Етоксн	384
383	3-піридил	3-гідроксі-пропоксн	Етоксн	367
384	3-метоксі-феніл	3-гідроксі-пропоксн	Етоксн	396
388	3-етоксі-феніл	Етоксн	3-гідроксі-пропоксн	410
389	3-хлоро-4-фторо-феніл	3-гідроксі-пропоксн	3-гідроксі-пропоксн	448
398	3-фторо-феніл	3-гідроксі-пропоксн	3-гідроксі-пропоксн	414



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

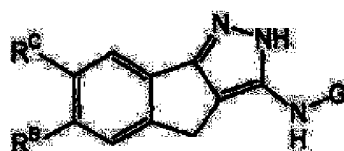
60

65

U.A. 80820 C2

Таблица 3

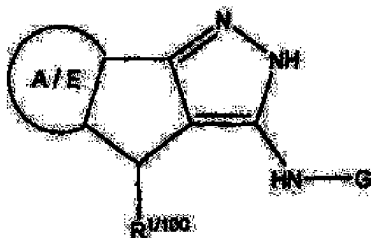
UA 80820 C2



Спол.	G	R ^a	R ^b	MS
63	Бензил	Метокси	Метокси	322
69	2-морфолін-4-іл-етил	Метокси	Метокси	343
219	3,4-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	391
220	Циклогексил-метил	Метокси	Метокси	328
222	4-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
223	2-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
224	2-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
225	3-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
230	2-хлоро-бензил	Метокси	Метокси	356
231	4-метокси-бензил	Метокси	Метокси	352
264	Бензил	Метокси	Метокси	350
271	3,5-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	390
272	3-метил-бензил	Метокси	Метокси	336
273	4-хлоро-3-метил-бензил	Метокси	Метокси	370
274	2,5-метокси-бензил	Метокси	Метокси	382
275	3,4-дифторо-бензил	Метокси	Метокси	358
293	2-фторо-бензил	Етокси	Етокси	368
294	3-фторо-бензил	Етокси	Етокси	368
295	2,6-дихлоро-бензил	Етокси	Етокси	418
296	2-метокси-бензил	Етокси	Етокси	380
301	2-трифторометокси-бензил	Етокси	Етокси	434
292	2-хлоро-бензил	Етокси	Етокси	384
304	3,5-дихлоро-бензил	Фторо	H	349
305	3-метил-бензил	Фторо	H	294
306	3-хлоро-4-метил-бензил	Фторо	H	328
307	2,5-диметокси-бензил	Фторо	H	340
308	3,4-дифторо-бензил	Фторо	H	316
313	3,5-дихлоро-бензил	H	Метил	345

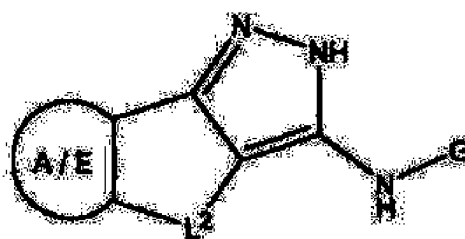
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Таблиця 6



ID №	A/E кільце	R	G
ID-1	5,6-піридин	H	3-фторо-феніл
ID-2	5,6-піридин	H	3-бромо-феніл
ID-3	5,6-піридин	H	Бензил
ID-4	4,5-піридин	H	3-фторо-феніл
ID-5	4,5-піридин	H	3-метокси-феніл
ID-6	4,5-піридин	H	3-хлоро-бензил
ID-7	3,4-піридин	H	3-фторо-феніл
ID-8	3,4-піридин	H	3-хлоро-феніл
ID-9	3,4-піридин	H	3-фторо-бензил
ID-10	5,6-піримідин	H	3-гідроксиметил-феніл
ID-11	5,6-піримідин	H	3-бромо-феніл
ID-12	5,6-піримідин	H	2-фторо-бензил
ID-13	4,5-піримідин	H	3-гідроксиметил-феніл
ID-14	4,5-піримідин	H	3-бромо-феніл
ID-15	4,5-піримідин	H	2-фторо-бензил
ID-16	2,3-(5-хлоро-тієніл)	H	3-фторо-феніл
ID-17	2,3-(5-хлоро-тієніл)	H	3-піридин
ID-18	2,3-(5-хлоро-тієніл)	H	2-хлоро-бензил
ID-19	4,5-(2-феніл-фурил)	H	Феніл
ID-20	4,5-(2-феніл-фурил)	H	3-хлоро-4-фторо-бензил
ID-21	4,5-тієніл	H	3-фторо-феніл
ID-22	4,5-тієніл	H	3-хлоро-феніл
ID-23	4,5-тієніл	H	Бензил

Таблиця 4



Спол.	L	G	A/E кільце	MS
52	-(CH ₂) ₂ -	Феніл	4,5-тієніл	268
93	-(CH ₂) ₂ -	Феніл	Феніл	262
94	-CH ₂ -	Феніл	4,5-тієніл	254
95	-CH ₂ -	3-бромо-феніл	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	371
96	-CH ₂ -	3-фторо-феніл	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	310
97	-CH ₂ -	3-метокс-феніл	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	322
126	-CH ₂ -	3-піридил	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	293
127	-CH ₂ -	3-(метокси-карбоніл)-феніл	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	350
128	-CH ₂ -	3-хлоро-феніл	5,6-(1,3-бензодіоксоліл)	326
232	-CH ₂ -	3-метокс-феніл	4,5-тієніл	284
335	-CH ₂ -	3-фторо-феніл	4,5-тієніл	272
402	-CH ₂ -	3-піридил	4,5-тієніл	255
403	-CH ₂ -	3-хлоро-феніл	4,5-тієніл	288
404	-CH ₂ -	4-фторо-3-хлоро-феніл	4,5-тієніл	306

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

405	-CH ₂ -	3-етоксип-фенил	4,5-мети	298
-----	--------------------	-----------------	----------	-----

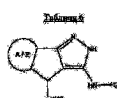
U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

5	ID-72	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-[2-(1-метилімідазол-5-іл-етиламіно-карбоніл)-феніл]
	ID-73	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-[2-(імідазол-1-іл-етиламіно-карбоніл)-феніл]
	ID-74	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-[N-(3-гідроксиметил-1-пропіл)-1-іл-пропіл]-аміно-карбоніл-феніл
10	ID-75	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	2-аміносулфоніл-феніл
	ID-76	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-аміносулфоніл-феніл
	ID-77	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	4-аміносулфоніл-феніл
15	ID-78	1,2-(4,5-ди(дифторометокси)-феніл)	H	3-фторо-феніл
20	ID-79	1,2-(4,5-ди(дифторометокси)-феніл)		3-аміносулфоніл-феніл
	ID-80	1,2-(4,5-ди(дифторометокси)-феніл)	H	3-(етокси-карбоніл)-феніл
25	ID-81	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	3-піридил-метил
	ID-82	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	3-хлоро-бензил
	ID-83	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	Бензил
30	ID-84	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	Циклогексилметил
	ID-85	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	Циклогексилметил
	ID-86	4,5-(3-етокси-тіеніл)	H	Фенетол
35	ID-87	5,6-піримідиніл	H	Циклогексилметил
	ID-88	5,6-піримідиніл	H	Фенетол
	ID-89	4,5-(3-метил-ізоксазоліл)	H	Циклогексил
40	ID-90	4,5-(3-метил-ізоксазоліл)	H	2-фторо-феніл етил
	ID-91	4,5-піридил	H	3-гідрокси-циклогексил
	ID-92	4,5-піридил	H	2-метил-бензил
45	ID-93	4,5-піридил	H	3-метокси-феніл етил
	ID-94	5,6-піримідиніл	H	4-гідрокси-циклогексил
	ID-95	5,6-піримідиніл	H	2-гідроксиметил-бензил
50	ID-96	5,6-піримідиніл	H	2-фторо-феніл етил
	ID-97	4,5-піримідиніл	H	4-гідрокси-циклогексил
	ID-98	4,5-піримідиніл	H	2-гідроксиметил-бензил
55	ID-99	4,5-піримідиніл	H	2-фторо-феніл етил
	ID-100	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-піридилметил

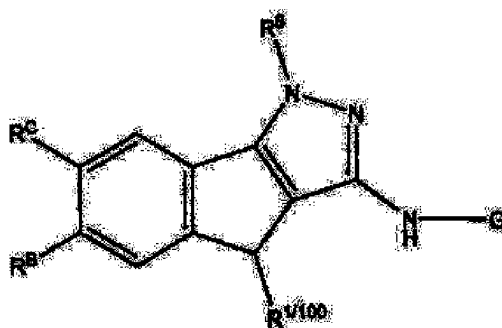
ID-101	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	1-метил-5-імідазолметил
ID-102	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	6-піримідинілметил
ID-103	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	3-піридилетил
ID-104	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	1-метил-5-імідазолметил
ID-105	1,2-(4,5-діетокси-феніл)	H	6-піримідинілметил

571	3-етокси-феніл	Метокси	Метокси	(S*)етил	380
585	2,6-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	(S*)етил	420
586	2,6-дихлоро-бензил	Метокси	Метокси	(S*)метил	405
607	3-(2-хлоро)-піридил	Метокси	Метокси	(R*)етил	371



ІД	Назва	Х	Y
101	4,5-діетокси	H	1-фторо-феніл
102	4,5-діетокси	H	2-фторо-феніл
103	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
104	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
105	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
106	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
107	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
108	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
109	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
110	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
111	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
112	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
113	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
114	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
115	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
116	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
117	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
118	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
119	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
120	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
121	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
122	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
123	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
124	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
125	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
126	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
127	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
128	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
129	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
130	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
131	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
132	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
133	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
134	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
135	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
136	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
137	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
138	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
139	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
140	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
141	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
142	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
143	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
144	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
145	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
146	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл
147	4,5-діетокси	H	3-фторо-феніл
148	4,5-діетокси	H	4-фторо-феніл
149	4,5-діетокси	H	5-фторо-феніл
150	4,5-діетокси	H	6-фторо-феніл

Таблиця 9



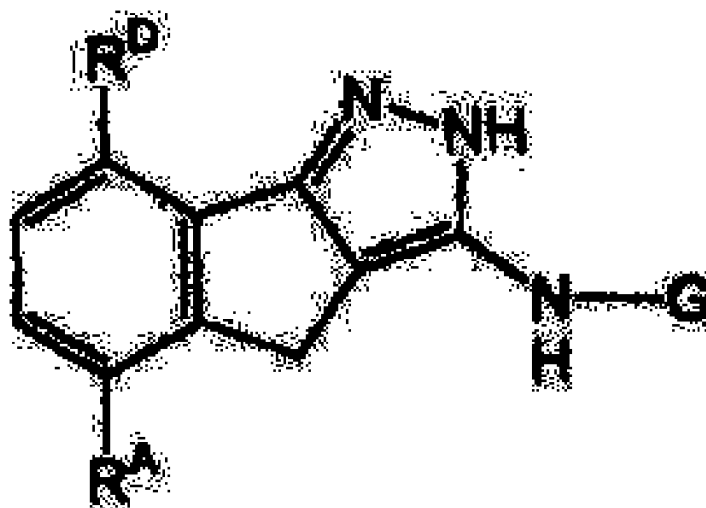
Спол.	R ^A	R ^B	R ^{1/100}	R ^D	G	MS
91	Метокси	Метокси	H	Метил	3-бромо-феніл	401
409	Метокси	Метокси	H	2,2-диметил-1-оксо-пропокси-метил	3-фторо-феніл	440
427	Метокси	Метокси	H	Бензоіл	3-фторо-феніл	430
428	Метокси	Метокси	H	4-метокси-1,4-діоксо-п-бутил	3-фторо-феніл	440
429	Метокси	Метокси	H	4-етокси-1,4-діоксо-п-бутил	3-фторо-феніл	454
430	Метокси	Метокси	H	1-оксо-пропіл	3-фторо-феніл	382
431	Метокси	Метокси	H	2-метил-1-оксо-пропіл	3-фторо-феніл	396
432	Метокси	Метокси	H	2-гідрокси-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	384
433	Метокси	Метокси	H	Фенокси-карбоніл	3-фторо-феніл	446
438	Метокси	Метокси	H	2-метокси-етокси-карбоніл	3-фторо-феніл	428
439	Метокси	Метокси	H	Метокси-карбоніл	3-фторо-феніл	384
446	Метокси	Метокси	H	Діетокси-фосфініл	3-фторо-феніл	462
447	Метокси	Метокси	H	N,N-диметил-аміно-сульфоніл	3-фторо-феніл	433

458	Метоксн	Метоксн	H	4-метоксн-бензоїл	3-фторо-феніл	460
459	Метоксн	Метоксн	H	3-етоксн-1,3-діоксо-пропіл	3-фторо-феніл	440
464	Метоксн	Метоксн	H	3-метоксн-1,5-діоксо-пентил	3-фторо-феніл	454
465	Метоксн	Метоксн	H	2-метоксн-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	398
466	Метоксн	Метоксн	H	4-гідроксн-1,4-діоксо-п-бутил	3-фторо-феніл	426
467	Метоксн	Метоксн	H	2-(1-оксо-етоксн)-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	426
470	Метоксн	Метоксн	H	2-бензілоксн-етоксн-карбоніл	3-фторо-феніл	504
471	Метоксн	Метоксн	H	2-[2-(2-гідроксн-етоксн)-етоксн]-етокснкарбоніл	3-фторо-феніл	502
472	Метоксн	Метоксн	H	Метоксн-метил	3-фторо-феніл	370
473	Метоксн	Метоксн	H	2-(2-метоксн-1-оксо-етоксн)-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	456
474	Метоксн	Метоксн	H	2-(2-метил-1-оксо-пропоксн)-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	454
480	Метоксн	Метоксн	H	2,6-дифторо-бензоїл	3-фторо-феніл	466
481	Метоксн	Метоксн	H	2-фторо-бензоїл	3-фторо-феніл	448
484	Метоксн	Метоксн	H	2-оксо-пропіл	3-фторо-феніл	382
490	Метоксн	Метоксн	H	1-оксо-бутоксн-метил	3-фторо-феніл	426
492	Метоксн	Метоксн	H	4-фторо-бензоїл	3-фторо-феніл	448
494	Метоксн	Метоксн	H	4-хлоро-бензоїл	3-фторо-феніл	464
496	Метоксн	Метоксн	H	1-оксо-етоксн-метил	3-фторо-феніл	398

					феніл	
498	Метоксн	Метоксн	H	4-(1-оксо-етоксн)-бензил	3-фторо-феніл	474
500	Метоксн	Метоксн	H	4-фторо-феноксн-карбоніл	3-фторо-феніл	464
501	Метоксн	Метоксн	H	4-хлоро-феноксн-карбоніл	3-фторо-феніл	480
502	Метоксн	Метоксн	H	2-гідроксн-пропіл	3-фторо-феніл	384
506	Метоксн	Метоксн	H	5-(N-метил-аміно)-1,5-діоксо-пентил	3-фторо-феніл	453
509	Метоксн	Метоксн	H	2-метоксн-2-оксо-етил	3-фторо-феніл	398
511	Метоксн	Метоксн	H	2-етоксн-2-оксо-етил	3-фторо-феніл	412
513	Метоксн	Метоксн	H	2-хлоро-феноксн-карбоніл	3-фторо-феніл	480
514	Метоксн	Метоксн	Етил	2-метоксн-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	487
516	Метоксн	Метоксн	H	N-(2-аміно-етил)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	412
517	Метоксн	Метоксн	H	N-[2-(N,N-диметил-аміно)-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	440
519	Метоксн	Метоксн	Етил	2-бензилоксн-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	563
520	Метоксн	Метоксн	H	N-(2-1H-піролідн-1-іл-етил)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	466
521	Метоксн	Метоксн	H	N-(2-морфолн-4-іл-етил)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	482
523	Метоксн	Метоксн	H	N-[2-[N-(2-гідроксн-етил)-аміно]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	456
524	Метоксн	Метоксн	H	N-[2-(N-метил-аміно)-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	426
525	Метоксн	Метоксн	H	N-[2-[N-(2-метил-1-оксо-пропіл)-аміно]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	482

526	Метокси	Метокси	H	N-[2-[N-(1-оксо-етил)-аміно]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	454
527	Метокси	Метокси	H	N-[2-(2-метеніл-1-оксо-пропокси)-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	481
530	Метокси	Метокси	H	N-[2-(3-метил-1-метокси-1-оксо)-п-бутил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	483
531	Метокси	Метокси	H	4-аміно-1,4-діоксо-п-бутил	3-фторо-феніл	424
532	Метокси	Метокси	H	N-[2-(N-бензоіл-аміно)-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	516
534	Метокси	Метокси	H	2-аміно-2-оксо-етил	3-фторо-феніл	383
536	Метокси	Метокси	H	3-1H-піролідин-1-іл-1,3-діоксо-пропіл	3-фторо-феніл	465
537	Метокси	Метокси	H	3-(N,N-діетил-аміно)-1,3-діоксо-пропіл	3-фторо-феніл	467
542	Метокси	Метокси	H	N-[2-[N-(2-гідрокси-бензоіл)-аміно]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	532
544	Метокси	Метокси	H	N-[2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	501
546	Метокси	Метокси	Етил	Бензоіл	3-бромо-феніл	519
547	Метокси	Метокси	Етил	2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етокси-карбоніл	3-бромо-феніл	
548	Метокси	Метокси	Метил	2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етокси-карбоніл	3-бромо-феніл	
572	Метокси	Метокси	H	2-гідрокси-етил	3-фторо-феніл	
578	Метокси	Метокси	H	N-метил-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	
581	Метокси	Метокси	H	N-метил-аміноіо-карбоніл	3-фторо-феніл	
609	Метокси	Метокси	H	Метил	3-фторо-феніл	
611	Метокси	Метокси	H	(R)3,(S)4,(S)5-тригідрокс-(S)6-карбокси-	3-фторо-	

Таблиця 8



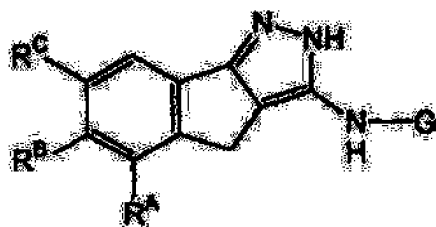
Спол.	R^A	R^D	G	MS
332	Метоксн	Метоксн	Феніл	308

					феніл	
437	Метокси	Метокси	H	2-метокси-етокси-карбоніл	3-фторо-феніл	428
475	Метокси	Метокси	H	Метокси-метил	3-фторо-феніл	370
491	Метокси	Метокси	H	1-оксо-бутокси-метил	3-фторо-феніл	426
497	Метокси	Метокси	H	1-оксо-етокси-метил	3-фторо-феніл	398
499	Метокси	Метокси	H	4-(1-оксо-етокси)-бензил	3-фторо-феніл	474
503	Метокси	Метокси	H	4-фторо-фенокси-карбоніл	3-фторо-феніл	464
510	Метокси	Метокси	H	2-етокси-2-оксо-етил	3-фторо-феніл	412
515	Метокси	Метокси	Етил	2-метокси-1-оксо-етил	3-бромо-феніл	487
518	Метокси	Метокси	H	2-бензилокси-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	563
522	Метокси	Метокси	H	N-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	482
528	Метокси	Метокси	H	N-[2-(2-метеніл-1-оксо-пропокси)-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	481
529	Метокси	Метокси	H	(R)3,(S)4,(S)5-тригідрокси-(S)6-карбокси-тетрагідро-(R)2-піран	3-фторо-феніл	503
535	Метокси	Метокси	H	3-1H-піролідин-1-іл-1,3-діоксо-пропіл	3-фторо-феніл	465
573	Метокси	Метокси	H	2-гідрокси-етил	3-фторо-феніл	370
579	Метокси	Метокси	H	N-метил-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	383

580	Метокси	Метокси	H	N-метил-аміно-прокарбоніл	3-фторо-феніл	399
598	Метокси	Метокси	H	N-(пентадецил)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	580
602	Метокси	Метокси	H	1-метокси-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	399
604	Метокси	Метокси	H	N-[2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етил]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	502
608	Метокси	Метокси	H	Метил	3-фторо-феніл	340

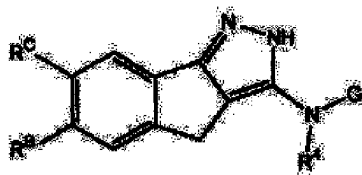
608	Метокси	Метокси	H	4-(1-оксо-пропони)-бензил	3-фторо-феніл	412
609	Метокси	Метокси	H	4-фторо-бензил-карбоніл	3-фторо-феніл	404
610	Метокси	Метокси	H	4-метоксибензил-карбоніл	3-фторо-феніл	400
612	Метокси	Метокси	H	2-фторо-бензил	3-фторо-феніл	384
616	Метокси	Метокси	H	3-фторо-бензил-1,3-діоксо-пропан	3-фторо-феніл	403
618	Метокси	Метокси	H	бензил-2-оксо-етил	3-фторо-феніл	398
621	Метокси	Метокси	H	бензил-3-оксо-етил	3-фторо-феніл	403
625	Метокси	Метокси	H	3-фторо-бензил-карбоніл	3-фторо-феніл	400
634	Метокси	Метокси	EtOH	2-метокси-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	407
638	Метокси	Метокси	H	N-(2-оксо-пропіл)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	412
641	Метокси	Метокси	H	N-[2-(2,2,2-трифторо-етокси)-етокси]-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	500
649	Метокси	Метокси	EtOH	2-метокси-1-оксо-етил	3-фторо-феніл	408
659	Метокси	Метокси	H	N-[2-(2-оксо-пропіл)-аміно-карбоніл]	3-фторо-феніл	408
661	Метокси	Метокси	H	N-(2-фторо-пропіл)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	408
663	Метокси	Метокси	H	N-(2-фторо-пропіл)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	408
665	Метокси	Метокси	H	N-(2-фторо-пропіл)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	408
667	Метокси	Метокси	H	N-(2-фторо-пропіл)-аміно-карбоніл	3-фторо-феніл	408

Таблиця 12



Спол.	R ^A	R ^B	R ^C	G	MS
557	N-(1-оксо-етил)-аміно	Метокси	Метокси	3-фторо-феніл	383
558	Аміно	Метокси	Метокси	3-фторо-феніл	341

Таблиця 13



Спол.	R ^b	R ^c	R ^d	G	MS
591	Метокси	Метокси	(R)3,(S)4,(S)5-тригідрокси-(S)6-карбокси-тетрагідро-(R)2-піран	3-фторо-феніл	503

Якщо не зазначено інше, вираз "алкіл", як застосовується у даному тексті, коли він використовується окремо або як частина групи замісника, включає прямі та розгалужені ланцюги, що мають від 1 до 10 вуглецевих атомів або будь-яку кількість у цих межах. Наприклад, алкіл радикали включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, t-бутил, n-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, n-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил і таке подібне. Якщо не зазначено інше, нижчий алкіл включає прямі та розгалужені ланцюги, що мають від 1 до 4 вуглецевих атоми або будь-яку їх кількість у зазначених межах.

Якщо не зазначено інше, вирази "алкокси" або "алкілокси", що тут є синонімами, як застосовується у даному тексті, коли вони використовуються окремо або як частина групи замісника, відповідають киснево-ефірним радикалам вищеописаних алкільних груп з прямими або розгалуженими ланцюгами. Наприклад, алкокси радикали включають метокси, етокс, n-пропокси, втор-бутокс, t-бутокс, n-гексилокси і таке подібне. Специфічне розташування кисневого атома щодо зазначеної алкільної частини визначається у наступний спосіб, "-Оалкіл" або "-алкілО-", для описання -OCH₃ та -CH₂O- відповідно (де алкіл являє собою метил з метою ілюстрації).

Якщо не зазначено інше, вираз "арил", коли він використовується окремо або у комбінації з іншими виразами (наприклад, арилокси, арилтіокси, арилалкіл), означає ароматичну кільцеву структуру, що включає вуглецеві атоми, наприклад, феніл, нафтил, флуореніл і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, якщо не зазначено інше, вираз "аралкіл" означає будь-яку групу нижчого алкілу, що заміщена арильною групою, такою як феніл, нафтил і таке подібне, наприклад, бензил, фенілетил, фенілпропіл, нафтилметил і таке подібне.

Якщо не зазначено інше, вираз "циклоалкіл", як застосовується у даному тексті, коли він використовується окремо або як частина групи замісника, означає будь-яку стабільну 3-10 членну насичену кільцеву систему, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

Якщо не зазначено інше, вираз "частково ненасичений карбоцикл", як застосовується у даному тексті, коли він використовується окремо або як частина групи замісника, означає будь-яку стабільну 5-10 членну, частково ненасичену кільцеву систему, де зазначений карбоцикл містить принаймні один ненасичений зв'язок, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і таке подібне.

Якщо не зазначено інше, вираз "гетероарильна група", як застосовується у даному тексті, коли він використовується окремо або як частина групи замісника, означає будь-яку 5-10 членну моноциклічну або біциклічну ароматичну кільцеву систему, котра містить вуглецеві атоми та принаймні один гетероатом, що вибирається із групи, яка складається із O, N або S, котра містить, при потребі, від одного до чотирьох додаткових гетероатомів, які вибираються, незалежно, із групи, що складається із O, N та S. Дана гетероарильна група може бути приєднана по будь-якому гетероатому або вуглецевому атому даного кільця у такий спосіб, що утворюється стабільна структура. Приклади придатних гетероарильних груп включають, проте не обмежуючись цим, піроліл, фурил, тієніл, оксазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, фуразаніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндолілін, індазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, хінолізиніл, хінолілін, ізохінолілін, ізотіазоліл, цинолілін, фталазиніл, хіназолілін, хіноксалілін, нафтиридиніл, піперидиніл і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, вираз "гетероциклоалкіл" означає будь-яку 5-10 членну моноциклічну або біциклічну, насичену або частково ненасичену кільцеву структуру, що містить C атоми та принаймні один гетероатом, котрий вибирається із групи, яка складається із O, N та S, що містить, при потребі, від одного до чотирьох додаткових гетероатомів, котрі вибираються, незалежно, із O, N та S. Дана моноциклічна або біциклічна гетероалкільна група може бути приєднана по будь-якому гетероатому або вуглецевому атому даного кільця у такий спосіб, що утворюється стабільна структура. Приклади придатних моноциклічних або біциклічних гетероалкільних груп включають, проте не обмежуючись цим, піролілін, піролідініл, діоксоаланіл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, діоксаніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тритіаніл, індолініл, хроменіл, 1,3-метилендіоксифеніл (еквівалент бензо-злитого діоксолілу), 1,4-етилендіоксифеніл (еквівалент бензо-злитого діоксанілу), 2,3-дигідробензофурил і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, якщо не зазначено інше, вираз "бето-злитий гетероарил" означає

біциклічну кільцеву структуру, де одне із кілець являє собою феніл а інше є 5-6 членним гетероарил ом. Бензо-злиті гетероарили являють собою підмножину гетероарилів.

Придатні приклади включають, проте не обмежуючись цим, індолил, ізоіндолил, бензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, піперидиніл і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, якщо не зазначено інше, вираз "бензо-злитий гетероциклоалкіл" означає біциклічну кільцеву структуру, де одне із кілець являє собою феніл а інше є 5-6 членним гетероциклоалкіл ом. Бензо-злиті гетероциклоалкіли являють собою підмножину гетероциклоалкільних груп. Придатні приклади включають, проте не обмежуючись цим, 1,3-бензодіоксоліл (також відомий як 1,3-метилендіоксифеніл), індолініл, 1,4-бензодіоксоланіл (також відомий як 1,4-етилендіоксифеніл), бензодигідрофураніл, бензотетрагідропіраніл, бензодигідротіофен і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, якщо не зазначено інше, вираз "бензо-злитий циклоалкіл" означає біциклічну кільцеву структуру, де одне із кілець являє собою феніл а інше є 3-8 членним циклоалкілом. Придатні приклади включають, проте не обмежуючись цим, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептеніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідробензоциклооктеніл і таке подібне.

Як застосовується у даному тексті, вираз "зв'язувальна група", як мається на думці, стосується дивалентного радикала, що одержаний, наприклад, шляхом видалення принаймні одного водневого атома від кожного із двох різних атомів, або вилучення двох водневих атомів від одного атома, так що зазначені два моновалентних радикальних центри або один дивалентний радикальний центр утворюють зв'язки з різними атомами.

Як застосовується у даному тексті, вираз "алкілдііл" включає прямий або розгалужений ланцюг із 1-10 вуглецевих атомів або із будь-якої їх кількості у зазначених межах, дивалентні або моновалентні вуглеводневі радикали, що одержані шляхом видалення одного водневого атома від кожного із двох різних вуглецевих атомів, або шляхом вилучення двох водневих атомів від одного вуглецевого атома. Приклади включають метилдііл (на який також посилаються у даному тексті як на метилен) та етилдііли (на який також посилаються у даному тексті як на етилен), такі як етан-1,1-дііл та етан-1,2-дііл.

Загалом, у даній заявці повсюдно використовуються правила номенклатури ІЮПАК (IUPAC). Номенклатура щодо радикальних замісників виводиться позначенням, у першу чергу, функціональної групи, що має точку приєднання, з допомогою rischi, з наступним зазначенням суміжної функціональної групи у напрямку кінцевої частини даного бокового ланцюга, як у:

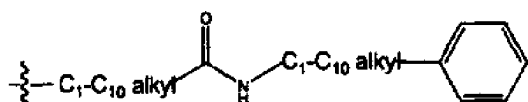
-(C₁₋₁₀)алкіл-C(O)NH-(C₁₋₁₀)алкіл-Феніл

або, коли передуюча риска не використовується, описом, у першу чергу, кінцевої частини даного бокового ланцюга, з наступним зазначенням суміжної функціональної групи у напрямку точки приєднання, як у:

феніл-(C₁₋₁₀)алкіламідо(C₁₋₁₀)алкіл, або

фенілакіламідоалкіл,

усі три види якої стосуються радикала формули:



Коли є дві точки приєднання, наприклад, у зв'язувальній групі або кільцевому члені, зазначені дві точки приєднання позначаються за допомогою передуючої rischi та кінцевої rischi. Наприклад, точки приєднання зв'язувальної групи, що має два моновалентних радикальних центри, будуть позначатись як -(CH₂)₂- або -O(CH₂)₂- і таке подібне; а точки приєднання зв'язувальної групи, що має один дивалентний радикальний центр, будуть позначатись як -NH- або -N(C=Oалкіл)- і таке подібне. Точки приєднання для ароматичного кільцевого члена будуть позначатись, наприклад, як -N-, -S- або -CH- і таке подібне.

Коли використовується вираз "що закінчується", точка приєднання для кінцевого замісника позначається другою рискою. Наприклад, для виразу "-C(=O)-(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀", що закінчується -H, метилом, етилом або бензилом" точкою приєднання для вибраного кінцевого замісника є кінцевий кисень, наприклад, -C(=O)-(CH₂CH₂OH) або -C(=O)-(CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃).

Коли конкретна група "заміщена" (наприклад, феніл, арил, гетероалкіл, гетероарил), ця група може мати один або більшу кількість замісників, краще, від одного до п'яти замісників, ще краще, від одного до трьох замісників, найкраще, від одного до двох замісників, що вибираються, незалежно, із даного переліку замісників.

Вираз "незалежно" відносно замісників означає, що коли можлива присутність більше одного замісника, такі замісники можуть бути однаковими або відмінними один від одного.

Мається на думці, що визначення будь-якого замісника або змінної у конкретному місцеположенні у молекулі не залежить від їх визначень у будь-якому іншому місці у цій молекулі. Зрозуміло, що замісники та схеми заміщення у даних сполуках цього винаходу можуть бути вибрані звичайним фахівцем у даній галузі для запровадження сполук, що є хімічно стабільними та можуть бути легко синтезовані з використанням відомих у цій галузі способів, так само як і способів, котрі викладені у даному тексті.

Сполуки, що наведені як приклади у даному винаході, названі згідно з добре відомою у цій галузі номенклатурою або з використанням Autonom Version 2.2 (бренд програмного забезпечення для номенклатури, запровадженого у ChemDraw Ultra® 7.0.1 Office Suite, яке постачається на ринок фірмою CambridgeSoft.com).

Скорочення, що застосовуються у специфікації, зокрема у Схемах та Прикладах, є наступними:

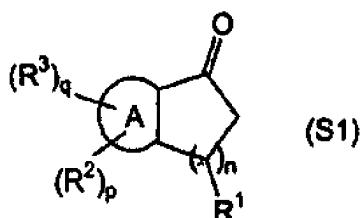
Aq.	= Водний
ATP	= Аденозин трифосфат
DBU	= 2,2'-діазабіциклоундекан
DCM	= Дихлорометан
DME	= Диметоксиетилен
DMF	= N,N-диметилформамід
DMSO	= Диметилсульфоксид
DTT	= Дитіотреїт
EtOAc	= Етилацетат
HPLC	= Високоєфективна рідинна хроматографія
IsrOH	= Ізопропіловий спирт
MeOH	= Метанол
PBS	= Фосфатно-буферний сольовий розчин
PLC	= Фосфоліпаза С
RAR	= Аортальне кільце щура
Sat.	= Насичений
SMGS	= Ростовий додаток для гладкого м'яза
TFA	= Трифторооцтова кислота
THF	= Тетрагідрофуран
TLC	= Тонкошарова хроматографія
Tris HCl або Tris-Cl	= Трис[гідроксиметил]амінометил гідрохлорид

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані за будь-якими способами, що описані, у загальному плані, нижче, і більш конкретно, як описано у наступних Прикладах.

Підчас проведення будь-якого із процесів для одержання сполук даного винаходу, що описані у даному тексті, може виникнути потреба та/або бажання у захисті чутливих або реакційних груп на будь-якій із задіяних молекул (наприклад, гідрокси, аміно, тіо, оксо або карбокси груп). Це може бути досягнуто за допомогою звичайних захисних груп, таких, що [описані у Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]. Зазначені захисні групи можуть бути вилучені на зручній наступній стадії з використанням способів, що відомі у даній галузі.

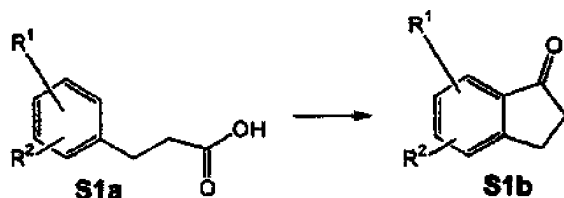
Способи синтезу

Способи синтезу сполук даного винаходу включають, проте, не обмежуючись цим, способи, що описані нижче. Вихідними матеріалами, що використовуються у Способах А-Е, є, загалом, вихідні кетони Формули (S1)

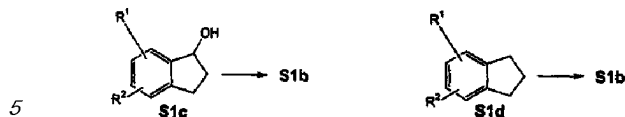


де R^1 , R^2 , R^3 , p , q та n є такими, як описано у даному тексті для Формули (I). Сполуки формули (S1) є або відомими, або наявними у продажу сполуками, або сполуками, що можуть бути одержані із відомих сполук з використанням відомих способів.

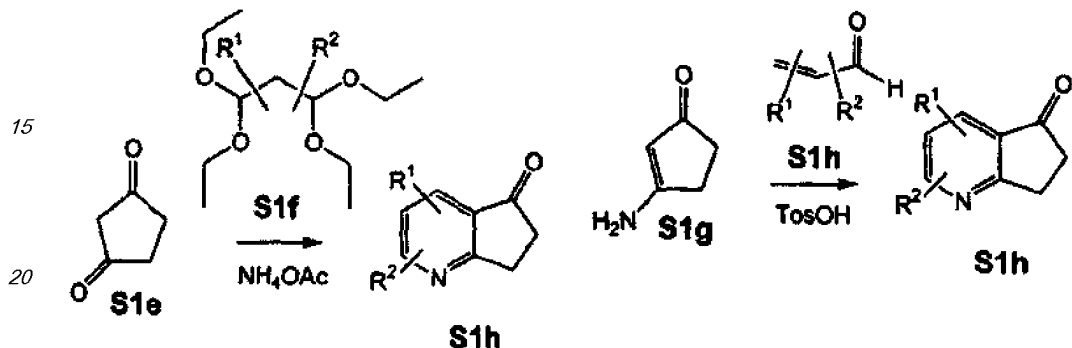
Ароматичні кетони можуть бути одержані за реакцією Фріделя-Крафтса [див. Practical Organic Chemistry by Vogel, Third Edition, pp.724-749]. Наприклад, ацилювання Фріделя-Крафтса заміщених арилпропанових кислот формули (S1a) або їх похідних дає заміщені індан-1-они формули (S1b), як описано у літературі. Подібно до цього, ацилювання Фріделя-Крафтса заміщених арилбутанових кислот або їх похідних дає заміщені альфа-тетралони [наприклад, див. Cho, H. et al., Heterocycles (1996), 43(1), 127-131; Baddeley et al., J. Chem. Soc. (1956), 4647; Reeve et al., J. Amer. Chem. Soc. (1951), 73, 1371].



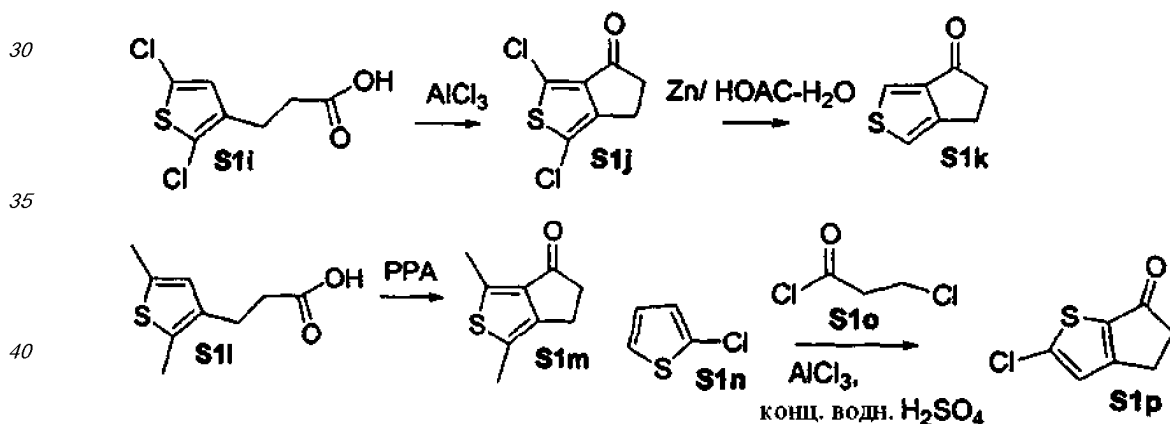
Вихідні кетони формули (S1b) можуть бути також одержані шляхом окиснення відповідних спиртів формули (S1c) або алканів формули (S1d) з використанням різних відомих окисників [наприклад, див. Mandal, et al., J. Org. Chem. (1997), 62(17), 5664-5665].



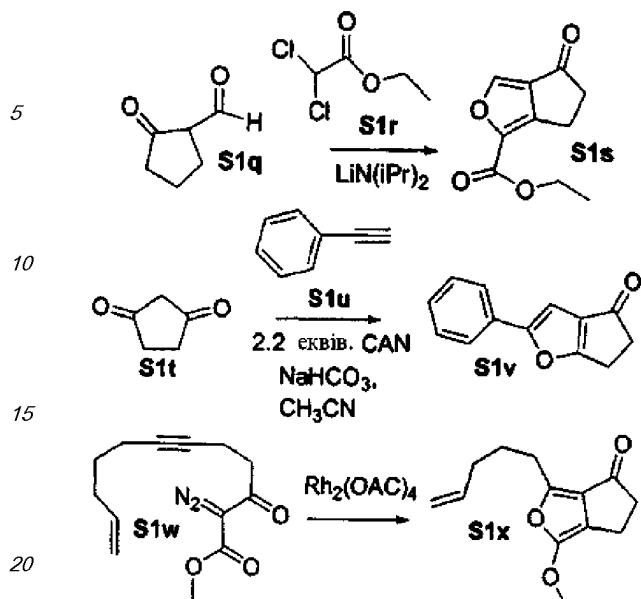
Вихідні піридил гетероарильні кетони можуть бути одержані шляхом конденсації діонів формули (S1c) або енамініонів формули (S1g) з пропандикеталами формули (S1f) або пропенальдегідами формули (S1h), відповідно [приклади див.: Huang et al., *Synth. Commun.* (1998), 28(7), 1197-1200; Reimann et al., *Pharmazie* (1995), 50(9), 589-592].



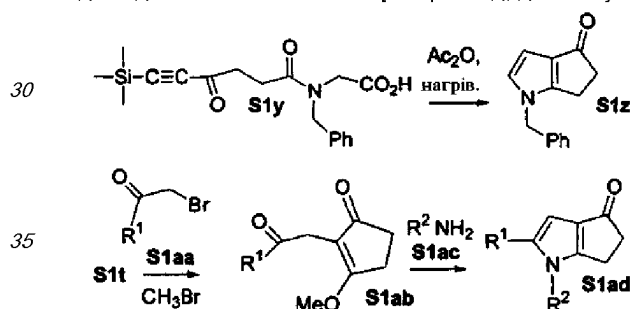
Вихідні тієніл гетероарильні кетони можуть бути одержані методом ацилювання Фріделя-Крафтса гетероарилпропанових кислот з використанням хлориду алюмінію, поліфосфорної кислоти або трифторооцтової кислоти і т.д. для одержання циклізованих кетонів, [як приклади див. Cantrell et al., *Tetrahedron Lett* (1967), 4477; Murano, et al., *C R Hebd Seances Acad Sci* (1971), 273, 1362; Macdowell et al., *J. Org. Chem.* (1967), 32, 1226; Binder, et al., *Monatsh Chem* (1998), 129(8), 887-896].



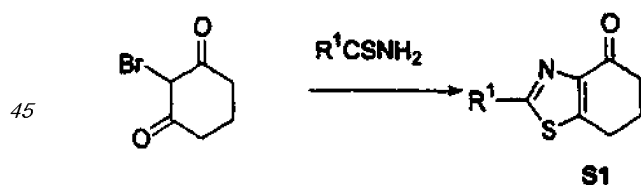
Вихідні фураніл гетероарильні кетони Формули (S1) можуть також бути одержані згідно з процедурами, що [описані Kraus et al., *Synlett* (1997), 11, 1259-1260; Hoyer, et al., *J. Org. Chem.* (1990), 55 (15), 4518; and Lee, et al., *Bull Korean Chem. Soc.* (1998), 19 (10), 1080-1083].



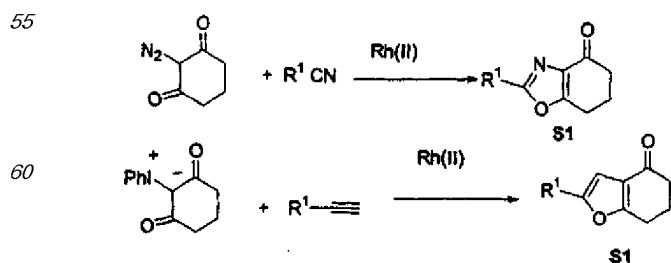
Вихідні піролілкетони можуть бути одержані через реакцію внутрішньомолекулярного циклоприєднання між азометид-ілідами та зв'язаними алкінами, як показано нижче [Nayyar, et al., J. Org. Chem. (1997), 62(4), 982-991]. Як альтернатива, вихідні піролові кетони можуть бути одержані із дикетонів шляхом реакції з А-бромокетонами або альфа-бромопіруватами з наступним проведенням циклізації Паалє-Кнорра із заміщеними відповідним чином амінами [як приклад, див. Stojanovic et al., J. Serb. Chem. Soc. (1997), 62(9), 749-753].



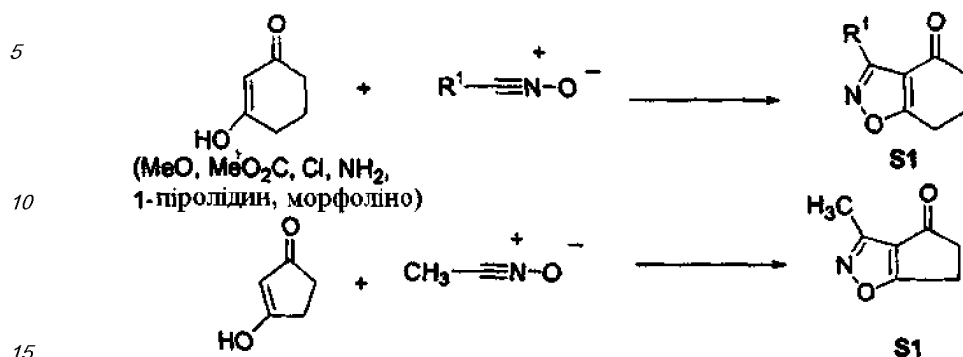
Тіазоліл гетероарильні кетони можуть бути одержані шляхом конденсації бромкетонів та тіоацетамідів, як [описано Maillard, et al., Eur. J. Med. Chem. Ther (1984), 19 (5), 451].



Оксазолові кетони та фуранілові кетони можуть бути одержані через реакції циклоприєднання, що каталізуються родієм, між альфа-діазо-дикетонами та нітрилами або ацетиленами. Подібно до цього, йодоній-іліди можуть піддаватись каталізованому Rh2(OAc)4 термічному [3+2]-циклоприєднанню з ацетиленами та нітрилами з утворенням відповідних фуранів та оксазолів. [Як приклад, див. Lee, et al., Heterocycles (1998), 48(5), 875-883; та Gogonas, et al., Tetrahedron Lett. (2000), 41(48), 9299-9303].



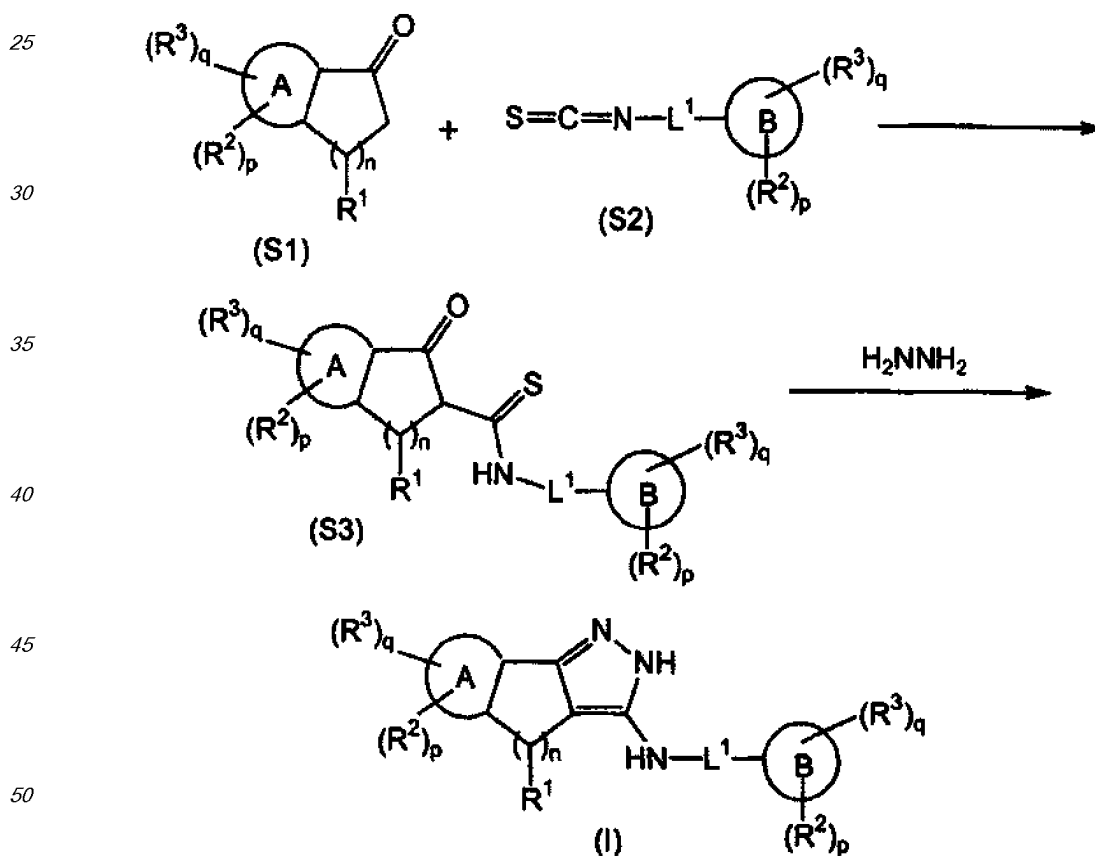
Вихідні ізоксазолові кетони можуть бути одержані циклоприєднанням N-оксидів та циклічних дикетонів або енонів в одностадійній реакції, як показано нижче [як приклад, див. Akhrem et al., Khim. Geterotsikl. Soedin.



Факхівцеві у даній галузі зрозуміло, що для одержання сполук даного винаходу вихідні матеріали, тобто сполуки Формули (S1), див. вище, є відомими сполуками або такими, що можуть бути одержані згідно з відомими методами, наприклад, як окреслено вище. Вихідні сполуки Формули (S1), де n вибирається від 2 до 4, є також відомими сполуками, або такими, що також можуть бути отримані згідно з відомими методами або шляхом модифікації розглянутих вище ілюстративних процедур.

Спосіб A

Сполуки Формули (I) можуть бути одержані згідно з процесом, що окреслений у Способі A.



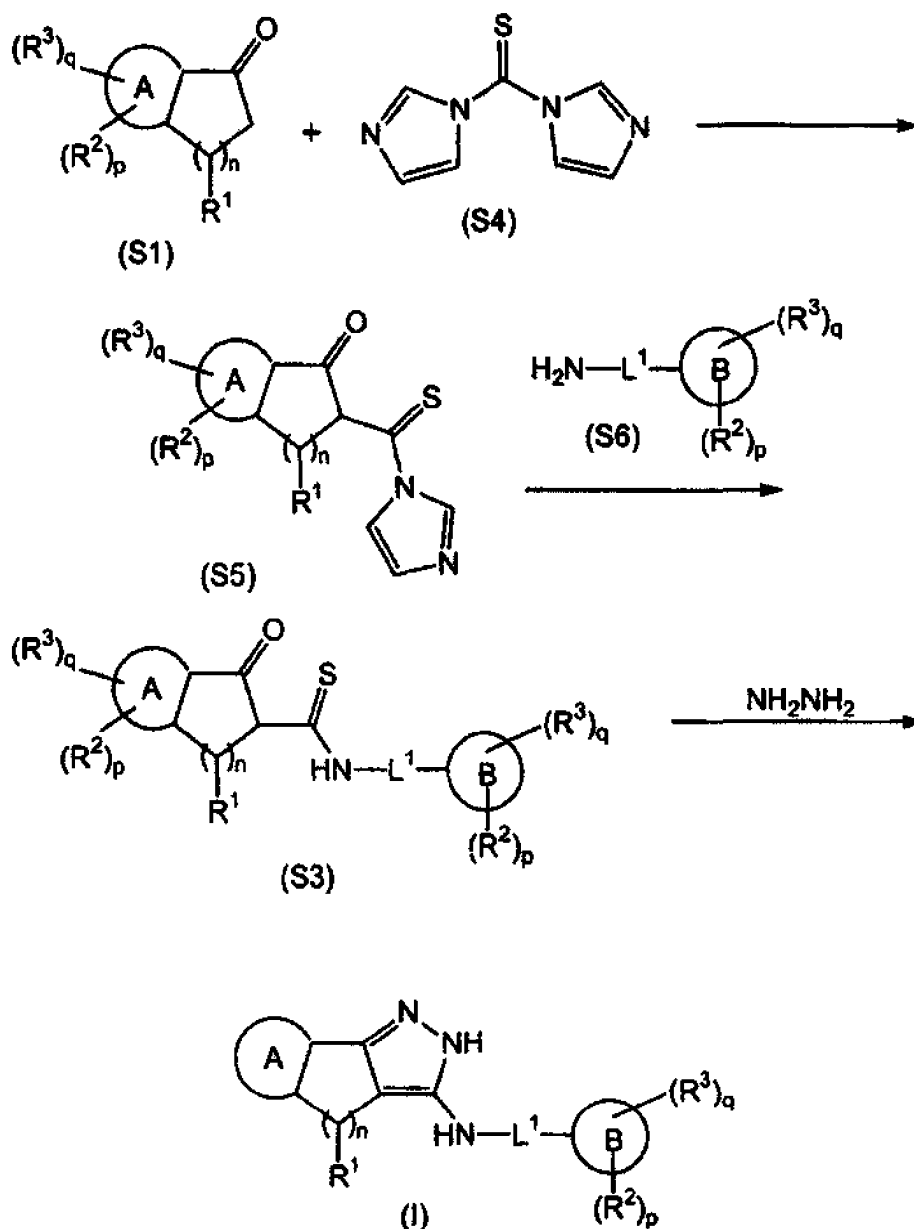
Відповідно, сполука Формули (S1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих методів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (S2), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно -78 до приблизно 100°C, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, діоксан, DMF і таке подібне, у присутності основи, такої як літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і таке подібне, з утворенням відповідної сполуки Формули (S3).

Сполука Формули (S3) піддається реакції з гідрaziном, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, що приблизно відповідає температурі перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (I).

Приклади В-кетотіоамідної циклізації (S3 у I) з гідрaziном з утворенням анілінопіразолів, подібних до описаних на другій стадії Способу A вище, наведені у літературі [наприклад, див. M. Suesse and S. John, J. Prakt. Chem.; (1986), 328(4), 635-9]. Крім того, деякі кетотіоаміди [описані у літературі, наприклад,

Спосіб В

Сполуки Формули (I) можуть бути одержані, як альтернатива, згідно з процесом, що окреслений у Спосіб В.



Відповідно, сполука формули (S1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих методів, піддається реакції зі сполукою Формули (S4), (1,1'-тіокарбонілдіімідазолом), при зниженій температурі у межах від приблизно -78°C до приблизно 0°C, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, діоксан, DMF і такому подібному, у присутності сильної основи, такої як гідрид натрію, літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід, і таке подібне, з утворенням відповідної сполуки Формули (S5).

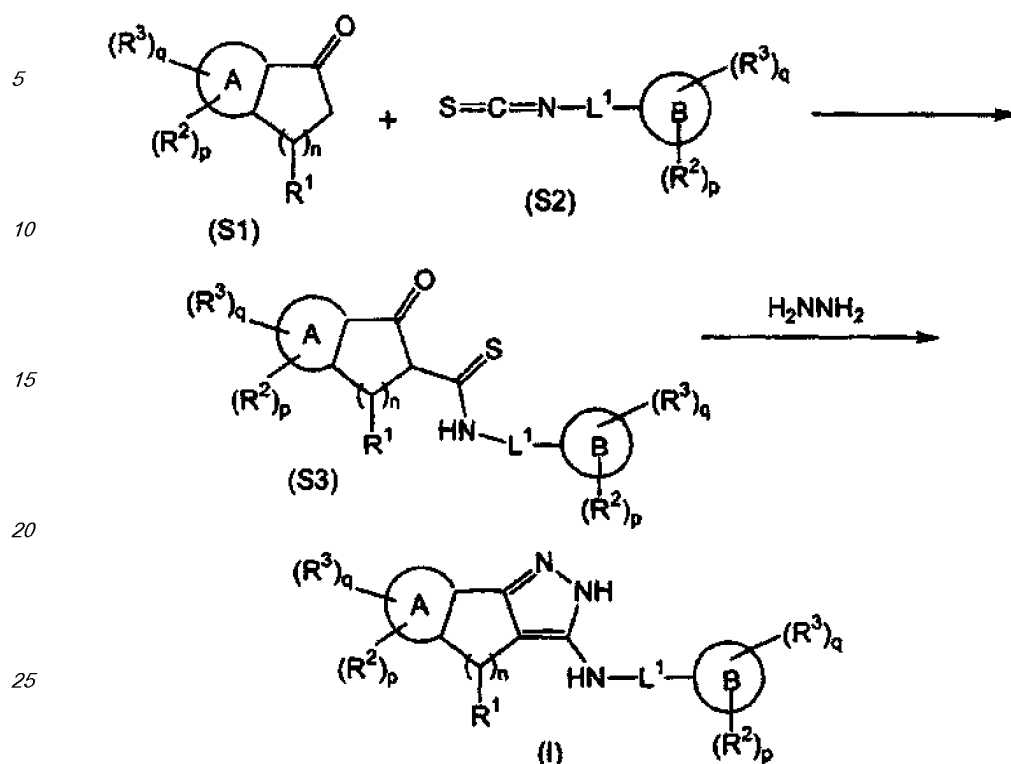
Сполука Формули (S5) піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (S6), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, діоксан, метиленхлорид, хлороформ, DMF і такому подібному, з утворенням відповідної сполуки Формули (S3).

Сполука Формули (S3) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (I).

Даний винахід також спрямований на спосіб одержання сполуки Формули (I), як описано більш детально у Спосіб В вище. В одному з варіантів даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули (S5) з використанням Спосіб В, що розглянутий вище. В іншому варіанті даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули (S3) з використанням способу, що окреслений у Спосіб В вище.

Спосіб С

Сполуки Формули (I) можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі С

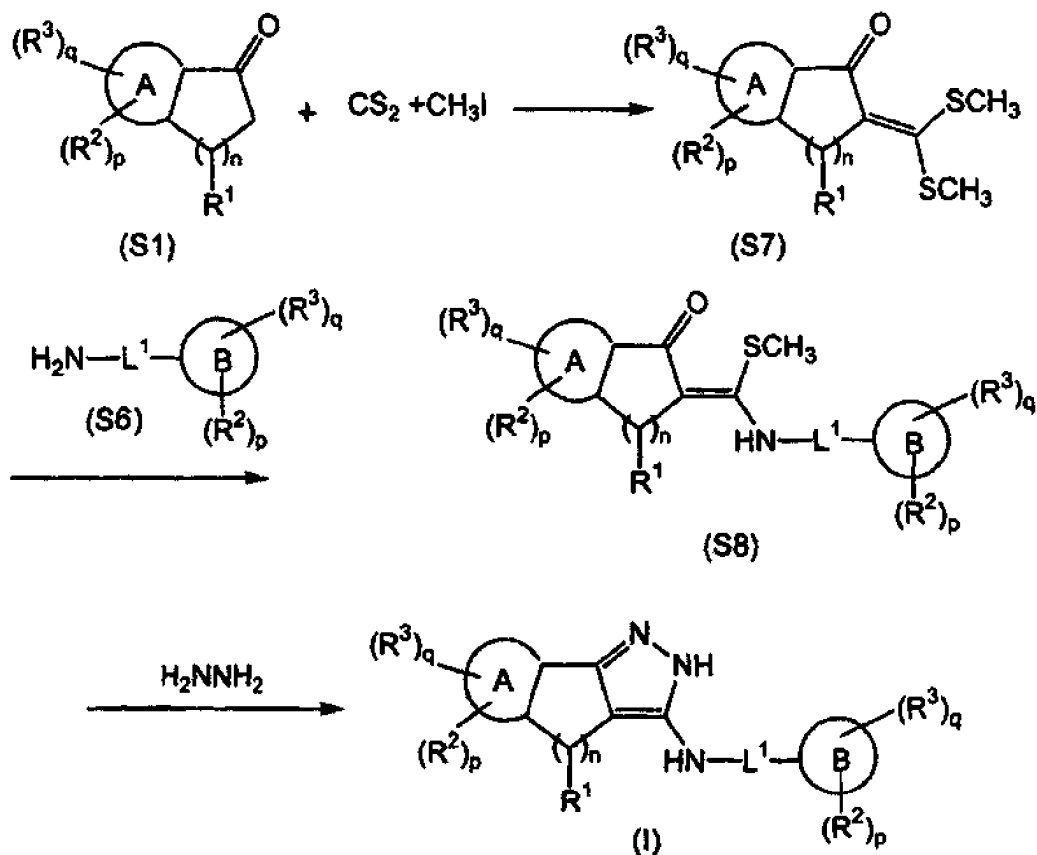


Більш конкретно, сполука Формули (S1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих методів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (S2), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно 0 до приблизно 120°C, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і таке подібне, у присутності гідриду натрію, з одержанням відповідної сполуки Формули (S3).

Сполука Формули (S3) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (I).

Спосіб D

Сполуки Формули (I) можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі D.



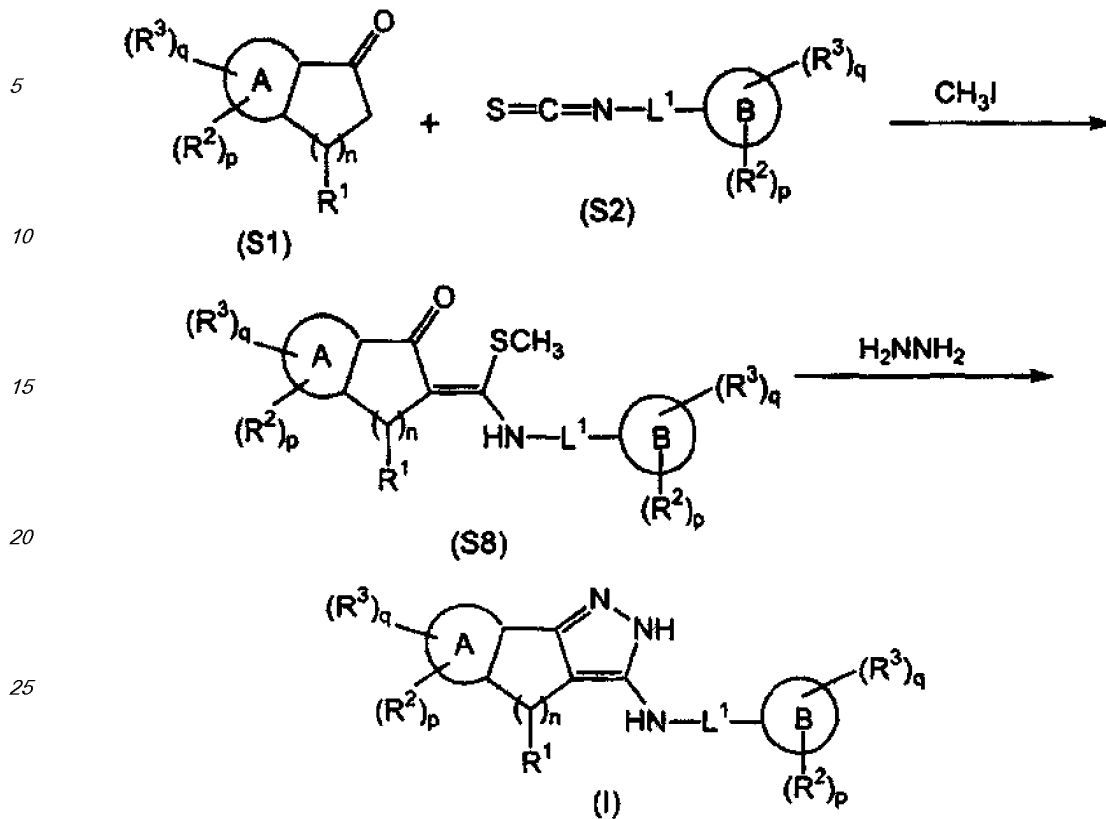
Відповідно, сполука Формули (S1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих способів, піддається реакції з дисульфідом вуглецю та метилйодидом у присутності основи, такої як гідрид натрію, літій бис(триметилсиліл)амід, натрій бис(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і таке подібне, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і таке подібне, при підвищеній температурі у межах від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки Формули (S7). Деякі зі сполук Формули (S7) відомі, [наприклад, як розкрито у роботі Villemain et al., Synthesis (1991), (4), 301-3; Augustin, et al., J. Prakt. Chem. (1979), 321(2), 215-25; та у публікації WIPO WO 95/07893].

Сполука Формули (S7) піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (S6), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і такому подібному, при підвищеній температурі у межах від приблизно 25°C до приблизно 150°C, у присутності каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, сірчана кислота, р-толуолсульфонова кислота і таке подібне, з утворенням відповідної сполуки Формули (S8).

Сполука Формули (S8) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (I).

Спосіб E

Як альтернатива, сполуки Формули (I) можуть бути одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі E.

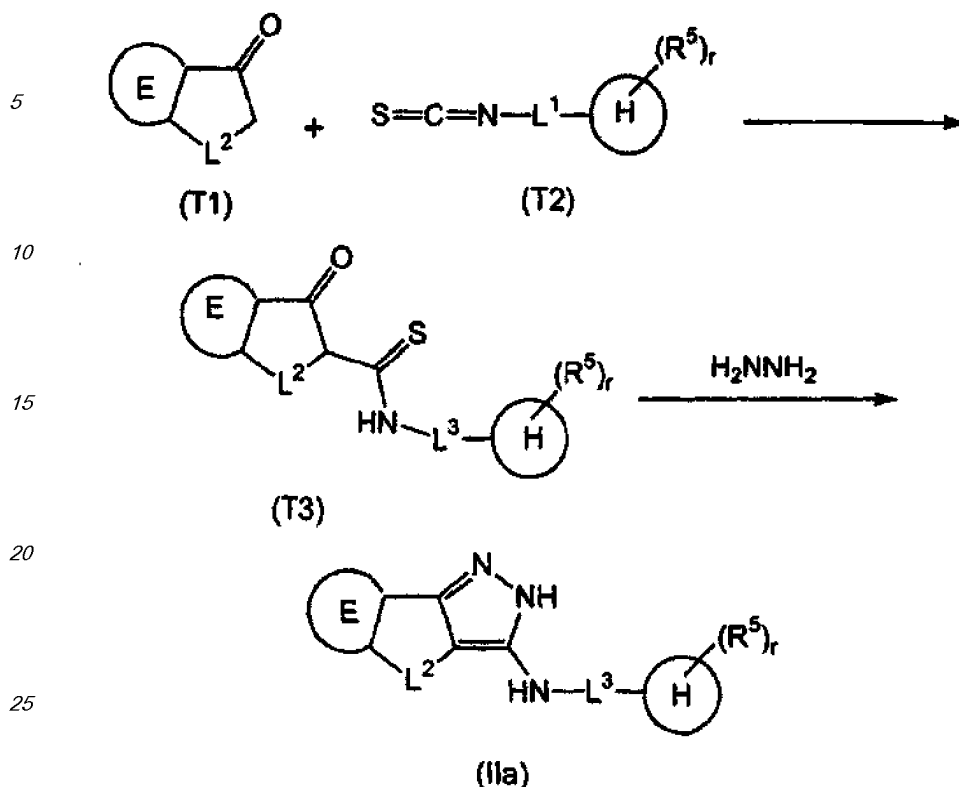


Відповідно, сполука Формули (S1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих способів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (S2), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих способів, у присутності метилйодиду та основи, такої як DBU, NaH, літій біс (триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і такого подібного, в апротонному органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, THF, DMF і таке подібне, при підвищеній температурі у межах від приблизно 0 до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки Формули (S8).

Сполука Формули (S8) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (I).

Спосіб F

Сполуки Формули (II), структури (IIa), можуть бути одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі F.



Відповідно, сполука Формули (T1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих способів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (T2), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих способів, при температурі у межах від приблизно -78 до приблизно 100°C в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, діоксан, DMF і таке подібне, та у присутності основи, такої як літій біс (триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і такого подібного, з утворенням відповідної сполуки Формули (T3).

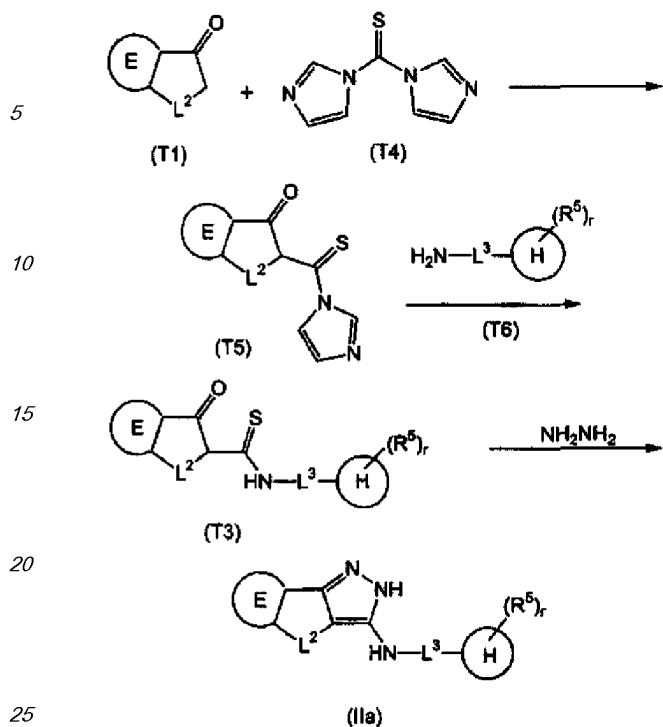
Сполука Формули (T1), де L² містить атом кисню, сірки або азоту, може бути одержана з використанням відомих методів [наприклад, див. A.R. Deshpande, et al., Synthetic Communications, (1990), 20(6), 809-816; W-S. Li, et al., Tetrahedron Letters, (2002), 43, 1923-1925; C. Brian, et al., Tetrahedron, (1987), 43(1), 69-76; H. WinfVold, et al., Chemie, (1970), 10(9), 343; C Mukerjee, et al., Synletters, (2002), (2), 325-327; T. Sugawara, et al., J. Org. Chem., (1979), 44(4), 578-586; S; та Torii, et al., J. Org. Chem., (1978), 43(14), 2882-2885].

Сполука Формули (T3) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (IIa).

Приклади В-кетотіоамідної циклізації (T3 у IIa) з гіdraзином з утворенням анілінопіразолів, подібних до описаних на другій стадії Способа F, розглянутого вище, наведені у літературі [наприклад, див. M. Suesse and S. John, J. Prakt. Chem.; (1986), 328(4), 635-9. Крім того, у літературі наведені приклади деяких кетотіоамідів, наприклад, Wesolowska et al., Pol. J. Chem. (2001), 75(3), 387-400; Hansen, et al., J. Mol. Struct. (1996), 378(1), 45-59; Augustin, et al., J. Prakt. Chem. (1979), 321(2), 205-14; Schoen et al., Roc. Chem. (1971), 45(1), 73-60].

Спосіб G

Сполуки Формули (II), структури (IIa), можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі G.



Відповідно, сполука формули (T1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих методів, піддається реакції зі сполукою Формули (T4), (1,1'-тіокарбонілдіімідазолом), при зниженій температурі у межах від приблизно -78°C до приблизно 0°C, в апротонному органічному розчиннику, такому як

THF, діоксан, DMF і такому подібному, у присутності сильної основи, такої як гідрид натрію, літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід, і таке подібне, з утворенням відповідної сполуки Формули (T5).

Сполука Формули (T5) піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (T6), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, в апротонному органічному розчиннику, такому як

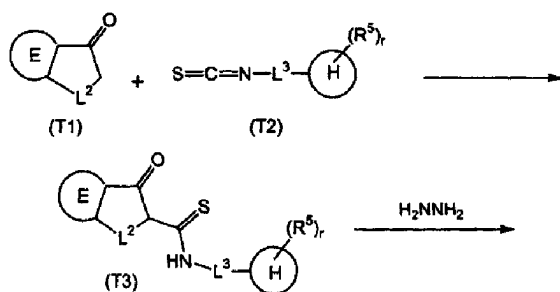
THF, діоксан, метиленхлорид, хлороформ, DMF і такому подібному, з утворенням відповідної сполуки Формули (T3).

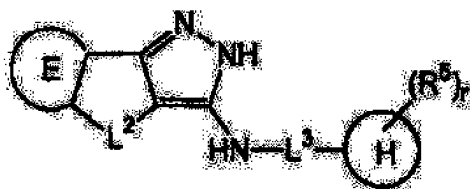
Сполука Формули (T3) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (IIa).

Даний винахід також спрямований на спосіб одержання сполуки Формули (IIa), як описано більш детально у Спосібі G вище. В одному з варіантів даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули (T5) з використанням Способу G, що розглянутий вище. В іншому варіанті даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули (T3) з використанням способу, що окреслений у Спосібі G вище.

Спосіб H

Сполуки Формули (II), структури (IIa), можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі H.





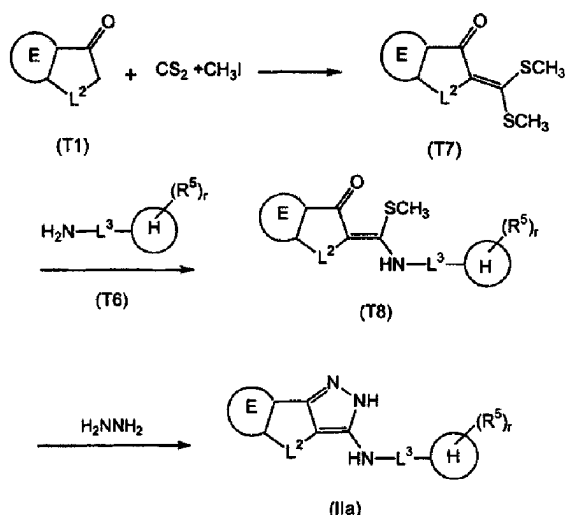
(IIa)

Більш конкретно, сполука Формули (Т1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих методів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (Т2), відомою, сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно 0 до приблизно 120°C, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і таке подібне, у присутності гідриду натрію, з одержанням відповідної сполуки Формули (Т3).

Сполука Формули (Т3) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (IIa).

Спосіб I

Сполуки Формули (II), структури (IIa), можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі I.



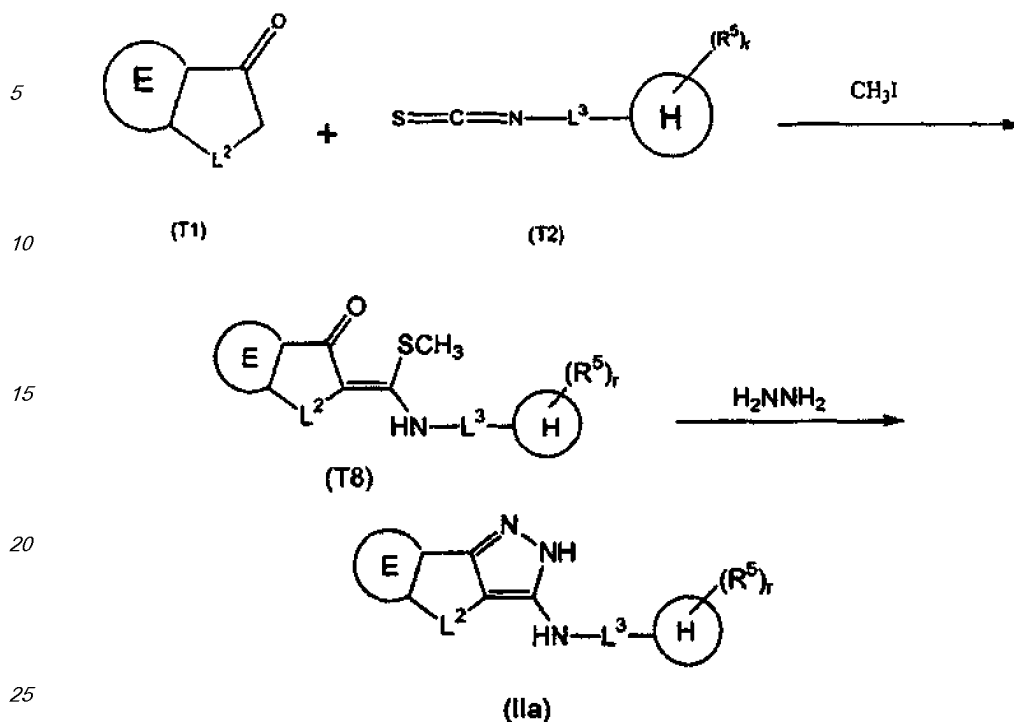
Відповідно, сполука Формули (Т1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих способів, піддається реакції з дисульфідом вуглецю та метилйодидом у присутності основи, такої як гідрид натрію, літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і таке подібне, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і таке подібне, при підвищеній температурі у межах від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки Формули (Т7).

Сполука Формули (Т7) піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (Т6), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, в апротонному органічному розчиннику, такому як THF, DMF і такому подібному, при підвищеній температурі у межах від приблизно 25°C до приблизно 150°C, у присутності каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, сірчана кислота, р-толуолсульфонова кислота і таке подібне, з утворенням відповідної сполуки Формули (Т8).

Сполука Формули (Т8) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (IIa).

Спосіб J

Сполуки Формули (II), структури (IIa), можуть бути, як альтернатива, одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосібі J.



Відповідно, сполука Формули (T1), відома сполука або сполука, що одержана з використанням відомих способів, піддається реакції з відповідно заміщеною сполукою Формули (T2), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих способів, у присутності метилйодиду та основи, такої як DBU, NaH, літій біс (триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, літій діізопропіламід і такого подібного, в апротонному органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, THF, DMF і таке подібне, при підвищеній температурі у межах від приблизно 0 до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки Формули (T8).

Сполука Формули (T8) піддається реакції з гіdraзином, краще, у присутності приблизно одного еквівалента кислоти, такої як оцтова кислота, хлористоводнева кислота і таке подібне, при підвищеній температурі, краще, при температурі, близькій до температури перегонки, з одержанням відповідної сполуки Формули (IIa).

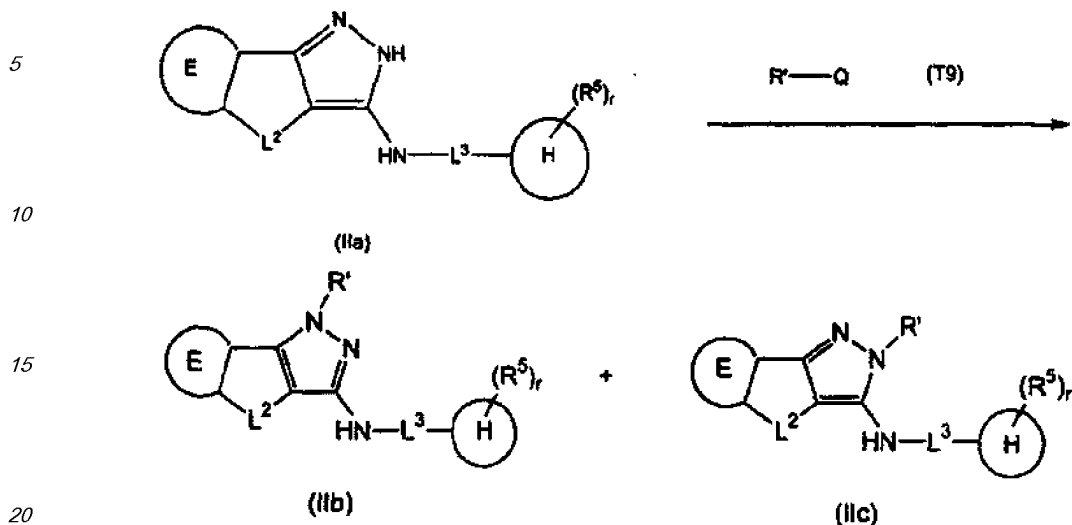
Даний винахід включає сполуки Формули (II), де присутня одна із R^6 або R^7 і вона не є воднем (тобто сполуки формули (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIP), (IIq), (IIr) та (IIs) як визначено більш детально нижче). Зазначені сполуки є потенційними промедикаментами сполук Формул (I) та (II). Даний винахід також включає спосіб одержання зазначених сполук формул (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIP), (IIq), (IIr) та (IIs).

Як промедикаменти, сполуки Формули (II), де присутня одна із R^6 або R^7 і вона не є воднем, як вважають, абсорбуються in vivo і потім метаболізуються або гідролізуються до відповідних сполук Формул (I) або (II).

Сполуки Формули (II), де присутня одна із R^6 або R^7 і вона не є воднем, можуть мати також внутрішню біологічну активність, що подібна до активності материнських сполук Формули (I) та/або (II).

Спосіб L

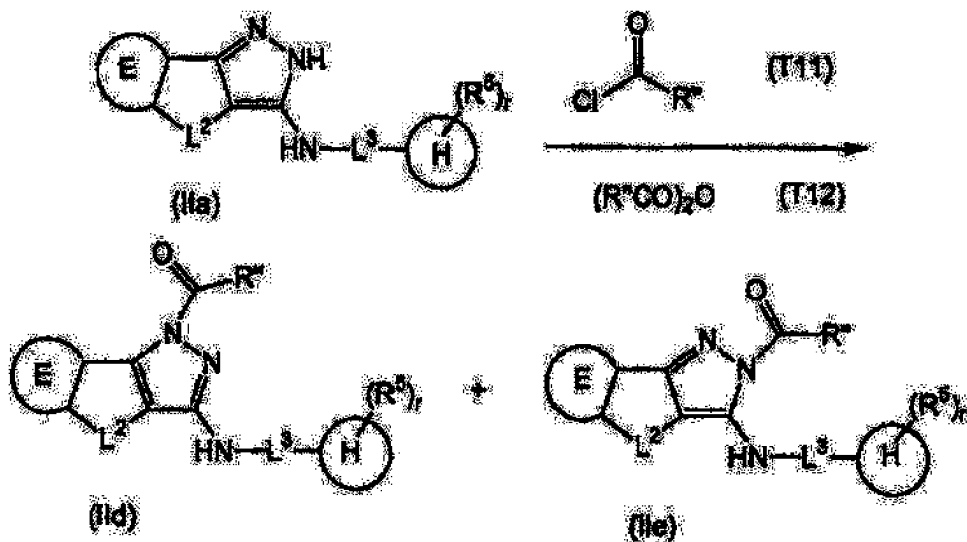
Сполуки формул (IIb) та (IIc), де одна із R^6 або R^7 вибирається із групи, що складається із параграфа (c) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, окресленим у Способі L.



Відповідно, заміщену у придатний спосіб сполуку Формули (Па) піддають реакції з придатним чином заміщеним агентом алкілювання, сполукою формули (Т9), відомою сполукою, наприклад, метилйодидом, диметилсульфатом, хлорометилпівалатом, етиленоксидом і таким подібним, або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад як галоїду, мезилату, тозилату, епоксиду та трифлату, і такого подібного, при температурі у межах від -70 до 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF і такому подібному, у присутності основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і такого подібного, з утворенням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (Iib) та (Iic). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (Iib) та (Iic).

Спосіб М

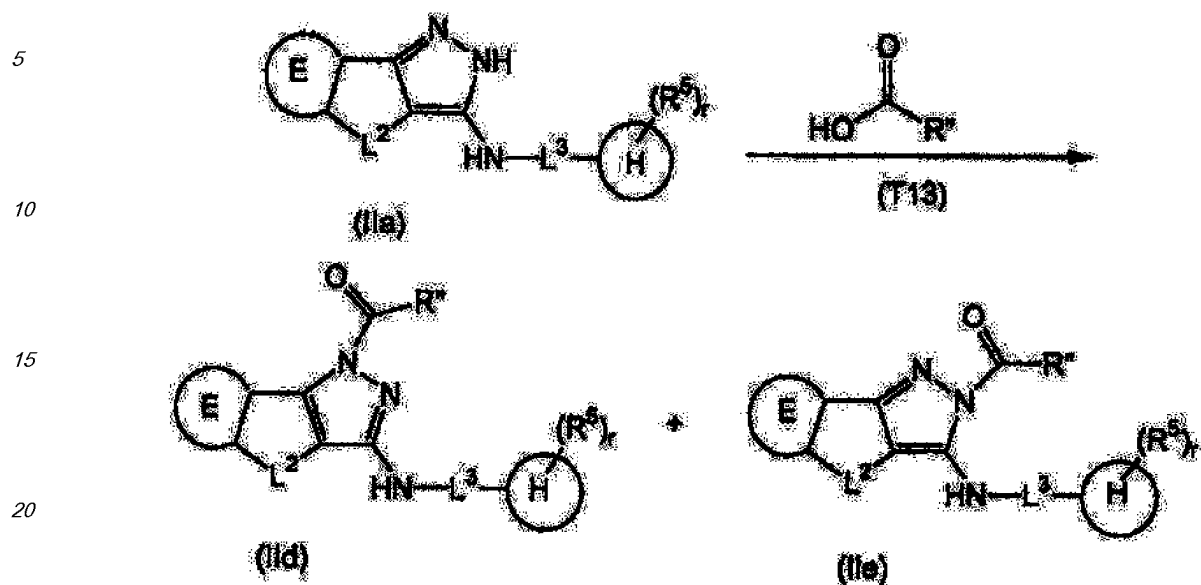
Сполуки формул (IId) та (IIe), де одна із R⁶ або R⁷ вибирається із групи, що складається із параграфів (d), (e), (f), (g), (h) та (hh) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, окресленим у Спосібі М.



Відповідно, заміщену відповідним чином сполуку Формули (Па) піддають реакції з придатним агентом ацилювання, сполукою формули (Т11) або (Т12), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, ацетилхлорид, ізобутилхлорид, сукциновий ангідрид, метоксиацетилхлорид, бензилоксиацетилхлорид, бензоїлхлорид і таке подібне, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, піридин і таке подібне, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і таке подібне, з утворенням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (IId) та (IIe). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (IId) та (IIe).

Спосіб N

Сполуки формул (IId) та (IIe), де одна із R⁶ або R⁷ вибирається із групи, що складається із параграфів (d), (e), (f), (g), (h) та (hh) Формули (II), можуть бути одержані, як альтернатива, згідно з процесом, окресленим

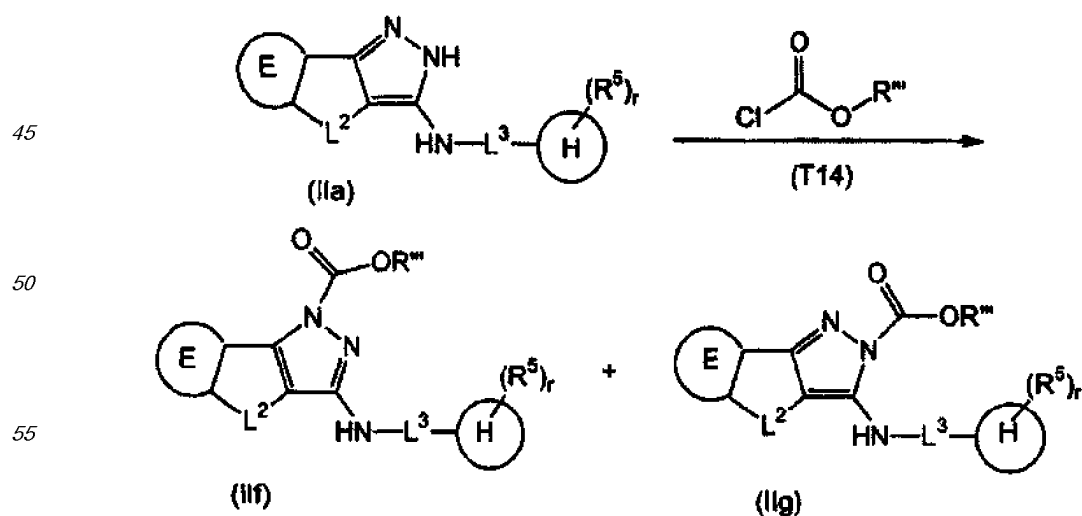


25 Відповідно, заміщена придатним чином сполука формули (IIa) піддається реакції із заміщеною відповідним чином карбоною кислотою, сполукою формули (T13), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, 3-оксо-3-піролідін-1-пропіоною кислотою і таким подібним, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF і такому подібному, у присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін і такій подібній, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (IIId) та (IIe). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (IIId) та (IIe).

30 Фахівцями у даній галузі зрозуміло, що коли карбоною кислотою формули (T13) є така кислота як бензойна, пропанова і таке подібне, дана реакція завершується у присутності придатного пептидного зв'язувального агента, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (EDC) та гідроксibenзотриазол гідрат (HOBT), і такого подібного.

Спосіб O

35 Сполуки формул (IIIf) та (IIg), де одна із R⁶ або R⁷ вибирається із групи, що складається із параграфів (i), (j) та (к) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, окресленим у Спосібі O.



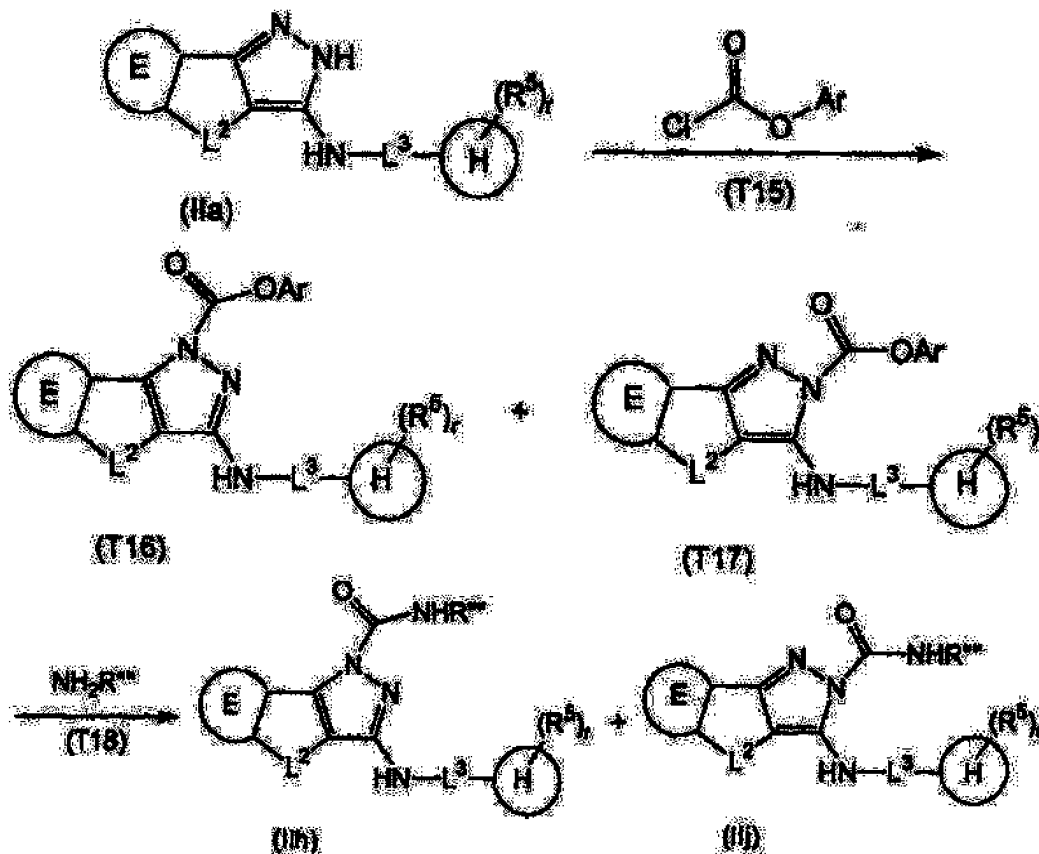
60 Відповідно, заміщена придатним чином сполука формули (IIa) піддається реакції із заміщеним відповідним чином хлороформіатом, сполукою формули (T14), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, етил хлороформіатом, 2-метоксиетил хлороформіатом, ізопропілхлороформіатом, три(етиленгліколем),

65 біс(хлороформіатом) і таким подібним, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, DCM і такому подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і такому подібному, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук

формул (IIf) та (IIg). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділяють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (IIf) та (IIg).

Спосіб Р

Сполуки формул (IIh) та (IIj), де одна із R^6 або R^7 вибирається із групи, що складається із параграфів (l), (m), (n) та (o) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, окресленим у Спосіб Р.



Відповідно, заміщена придатним чином сполука Формули (IIa) піддається реакції із заміщеним відповідним чином арил хлороформіатом, сполукою формули (T15), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, феніл хлороформіатом, 4-нітрофеніл хлороформіатом і таким подібним, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, DCM і такому подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і такому подібному, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (T16) та (T17). Сполуки формул (T16) та (T17) розділяють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою.

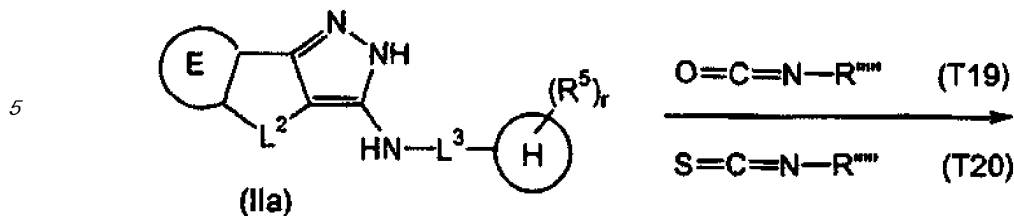
Сполуки формул (T16) та (T17), окремо, піддають реакції із заміщеним відповідним чином аміном, сполукою формули (T18), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, 1-метил-1-етил-1,2-діаміном, пропіламіном, 3-(морфолін-4-іл)-1-пропіламіном, і таким подібним, в апротонному розчиннику, такому як DMF, DMSO, THF і такому подібному, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C, з одержанням відповідних сполук формул (IIh) та (IIj).

Як альтернатива, сполуки формул (T16) та (T17), як суміш, піддають реакції з відповідним чином заміщеним аміном, сполукою формули (T18), з одержанням сполук формул (IIh) та (IIj). Потім сполуки формул (IIh) та (IIj) розділяють з використанням відомих методів, наприклад, силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою.

Обидві послідовності дають потрібні сполуки формул (IIh) та (IIj). Одержання серії сполук досягається більш ефективно, коли сполуки формул (T16) та (T17) піддають реакції окремо, а не у суміші з наступним розділенням.

Спосіб Q

Сполуки формул (IIk) та (IIm), де одна із R^6 або R^7 вибирається із групи, що складається із параграфів (l), (m), (n), (o), (p) та (q) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, що окреслений у Спосіб Q.

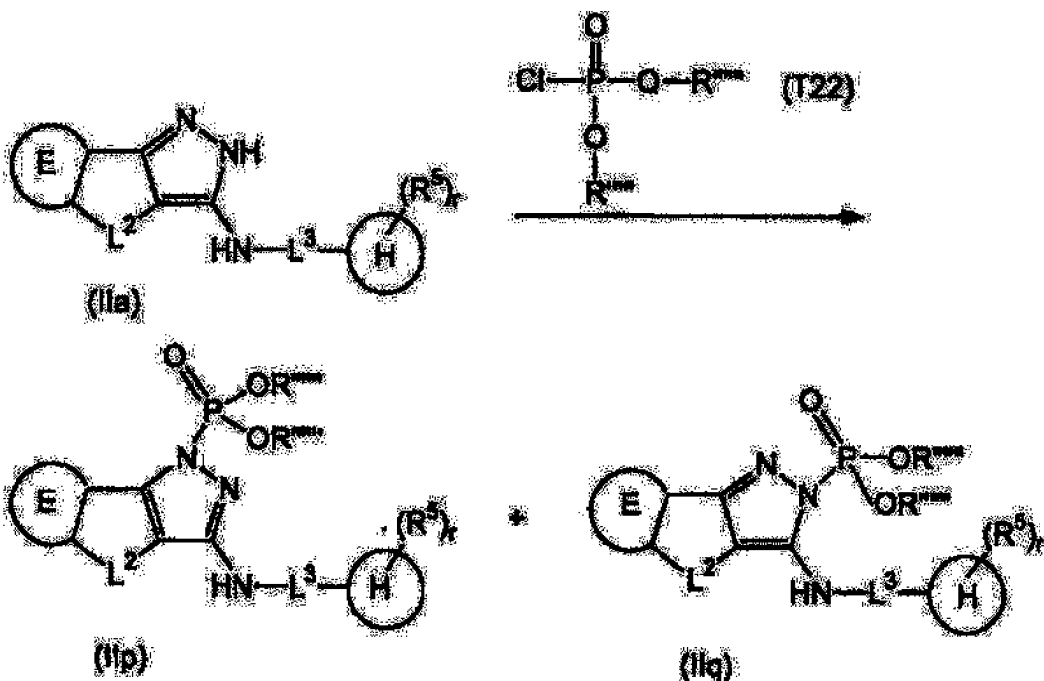


хлоридом, етилсульфаміол хлоридом і таким подібним, або зі сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно -20°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, DCM і такому подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і таке подібне, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (IIa) та (IIo). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (IIa) та (IIo).

Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що коли сполуку формули (IIa) піддають реакції з сульфамідом, відповідні сполуки формул (IIo) та (IIp) будуть мати R⁶ або R⁷ замісників -SO₂NHR^{'''} та -SO₂N(R^{'''})₂.

Спосіб S

Сполуки формул (IIp) та (IIq), де одна із R⁶ або R⁷ вибирається із групи, що складається із параграфів (N) та (w) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, який окреслений у Спосібі S.

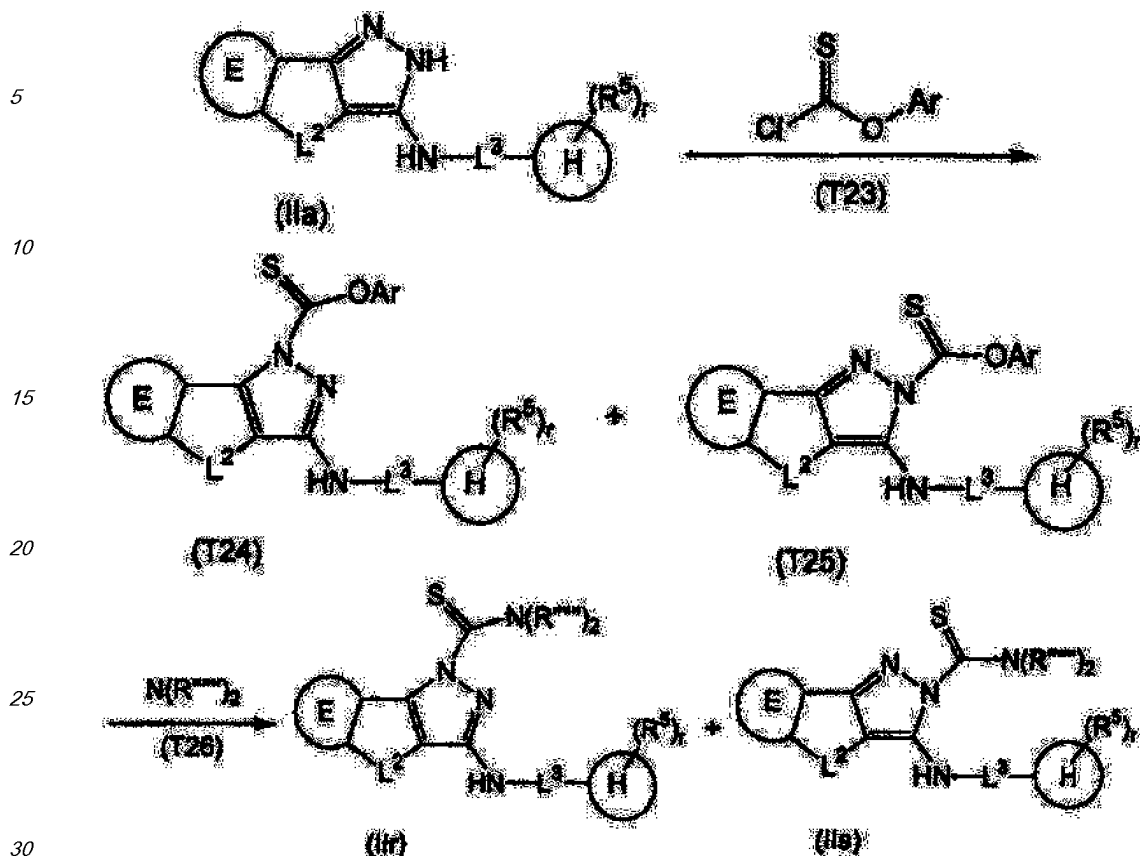


Відповідно, заміщена придатним чином сполука формули (IIa) піддається реакції із заміщеним відповідним чином алкілхлорофосфатом, сполукою формули (T22), відомою сполукою, наприклад, диметилхлорофосфатом, діетилхлорофосфатом і таким подібним, або зі сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно -20°C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, DCM і такому подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і таке подібне, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (IIp) та (IIq). Співвідношення двох зазначених регіоізомерів залежить від використаних основи та розчинника. Краще, коли два зазначених регіоізомери розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою з одержанням сполук формул (IIp) та (IIq).

Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що коли сполуку формули (IIa) піддають реакції з діалкілхлорофосфатом, відповідні сполуки формул (IIp) та (IIq) будуть мати R⁶ або R⁷ замісників -P(=O)(O(C₁-C₃)алкілу)₂.

Спосіб T

Сполуки формул (IIr) та (IIs), де одна із R⁶ або R⁷ вибирається із групи, що складається із параграфу (r) Формули (II), можуть бути одержані згідно з процесом, який окреслений у Спосібі T.



Відповідно, заміщена придатним чином сполука формули (IIa) піддається реакції із заміщенням відповідним чином арилтіонохлороформіатом, сполукою формули (T23), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, при температурі у межах від приблизно -70 °C до приблизно 100°C, в апротонному розчиннику, такому як THF, DMF, DCM і такому подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і таке подібне, з одержанням суміші відповідних регіоізомерів, сполук формул (T24) та (T25). Сполуки формул (T24) та (T25) розділюють методом силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою.

Сполуки формул (T24) та (T25), окремо, піддають реакції з придатним чином заміщеним аміном, сполукою формули (T26), відомою сполукою або сполукою, що одержана з використанням відомих методів, наприклад, піперидином, морфоліном, диметиламіном, піролідином і таким подібним, в апротонному розчиннику, такому як DMF, DMSO, THF і такому подібному, при температурі у межах від приблизно -70°C до приблизно 100°C з одержанням відповідних сполук формул (IIr) та (IIs).

Як альтернатива, сполуки формул (T24) та (T25), як суміш, піддають реакції з придатним чином заміщеним аміном, сполукою формули (T26), з утворенням суміші сполук формул (IIr) та (IIs). Потім сполуки формул (IIr) та (IIs) розділяють за допомогою відомих методів, наприклад, силікагелевої колонкової хроматографії або колонкової хроматографії з оберненою фазою.

Обидві послідовності дають потрібні сполуки формул (IIr) та (IIs). Одержання серії сполук досягається більш ефективно, коли сполуки формул (T24) та (T25) піддають реакції окремо, а не у суміші з наступним розділенням.

Синтез N-глюкуронідів

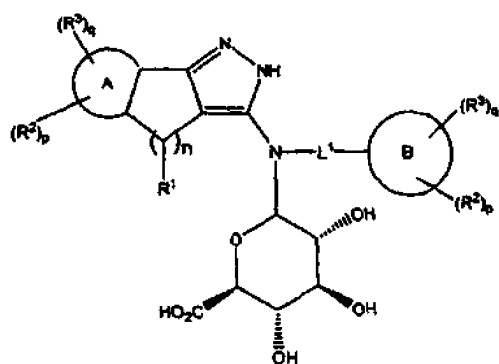
Сполуки даного винаходу можуть піддаватись, у різній мірі, *in vivo* N-глюкуронізації під дією різних ендогенних ізоформів сімейства UDP-глюкуронозилтрансферази [Chiu, S-HL; Huskey, S-EW; 1996 ASPET N-glucuronidation of xenobiotics symposium: Species differences in N-glucuronidation, Drug Metabolism and Disposition 1998,26(9): 838-847].

Фахівцями у даній галузі зрозуміло, що *in vivo* метаболіти сполук Формул (I) та (II) можуть легко повертатись до сполук Формул (I) та (II) під дією ендогенної В-глюкуронідази. Наукова література уточнює, що пухлинна тканина звичайно містить підвищені рівні ендогенної В-глюкуронідази. Під дією ендогенної В-глюкуронідази може здійснюватись *in situ* регенерація сполук Формул (I) та (II). У такий спосіб, здатність сполук даного винаходу до оборотної глюкуронізації пояснює спрямування даних сполук до пухлинної тканини [Sperker, B; Backman, JT; Kroemer, HK, The role of B-glucuronidase in drug disposition and drug targeting in humans, Clin. Pharmacokinet., 1997, 33(1): 18-31].

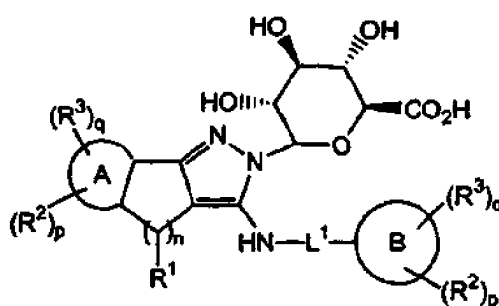
Крім того, оборотна глюкуронізація даних сполук може також визнаватись фахівцем у даній галузі як потенційний спосіб детоксикації сполук Формул (I) та (II) [Caldwell, J; The significance of phase II conjugation reactions in drug disposition and toxicity, Life Sci, 1979, 24: 571-578], що дозволяє утворенням N-глюкуронідним метаболітам слугувати можливим нетоксичним резервуаром сполук Формул (I) та (II), котрі

потім можуть бути легко перетворені у цілком біологічно активні сполуки Формул (I) та (II) in situ зв'язаною з пухлиною В-глюкуронідазою.

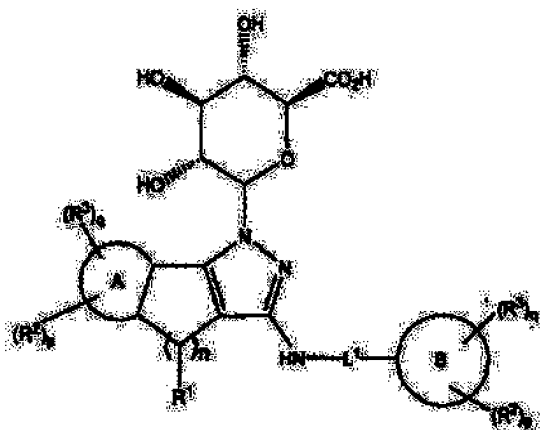
N-глюкуронідні метаболіти сполук Формул (I) та (II) мають структури, що зображені нижче як GLU A, GLU B та GLU C:



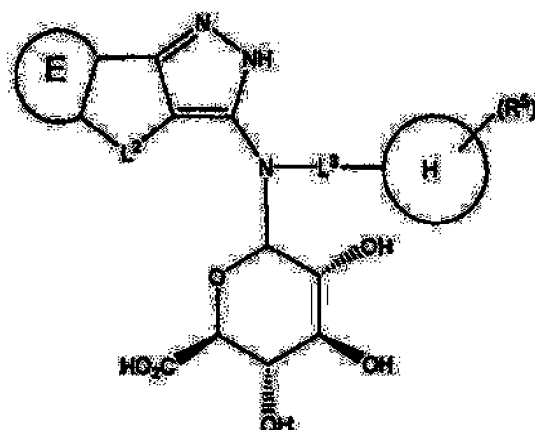
GLU A Похідна Формули (I)



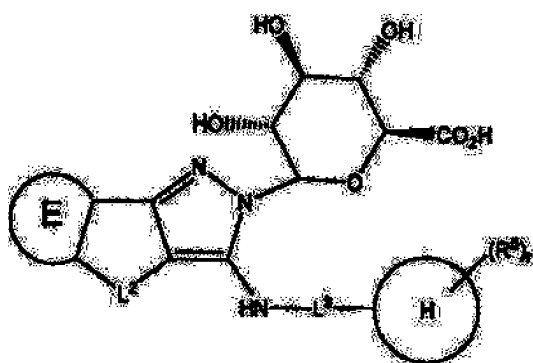
GLU B Похідна Формули (I)



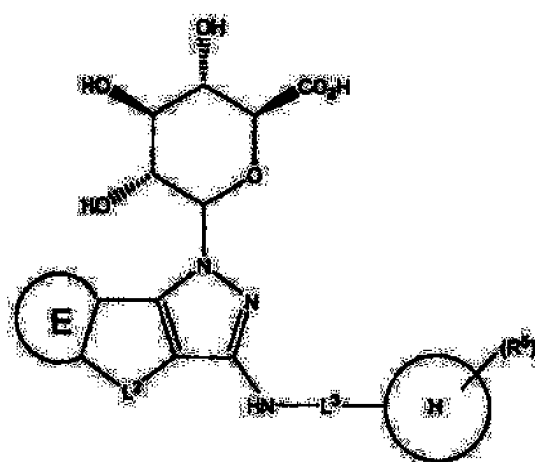
GLU C Похідна Формули (I)



GLU A Похідна Формули (II)



GLU B Похідна Формули (II)



GLU C Похідна Формули (II)

Звичайно, глюкуронізовані сполуки мають В-конфігурацію щодо аномерного вуглецевого атома, особливо, коли даний глюкуронід одержується з використанням добре прийнятих ферментних методів, що відомі фахівцям у даній галузі [Luukkanen, L; Kilpeläinen, I; Kangas, H; Ottoila, P; Elovaara, E; Taskinen, J; Enzyme-Assisted Synthesis and Structural Characterization of Nitrocatechol Glucuronides, Bioconjugate Chemistry (1999), 10(1), 150-154].

Зазначені N-глюкуроніди можуть також одержуватись шляхом прямого синтезу через реакції сполук Формул (I) та (II) із захищеними відповідним чином глюкуронозил галогенідами з використанням методології синтезу, що

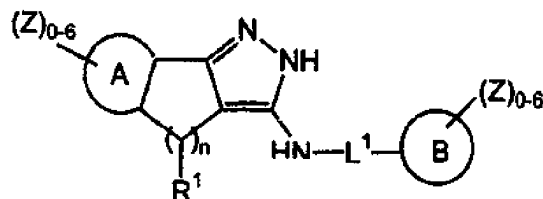
відома фахівцям у даній галузі [Upadhyaya, Pramod; McIntee, Edward J.; Hecht, Stephen S., Preparation of Pyridine-N-glucuronides of Tobacco-Specific Nitrosamines., Chemical Research in Toxicology (2001), 14(5), 555-561].

Фахівцві у даній галузі зрозуміло, що GLU A, GLU B та GLU C похідні сполук Формул (I) та (II) можуть бути одержані з використанням відомих методів, шляхом адаптації процедур, що розглядались вище.

Альтернативні способи

Фахівцві у даній галузі також зрозуміло, що R^2 та/або R^3 групи на $\textcircled{A}$ та/або $\textcircled{B}$ кільцях можуть, як

альтернатива, бути уведені у сполуку Формули (I) з використанням відомих методів після формування остовної структури Формули (I), сполуки Формули (I остов)



(I остов)

де кожна Z приєднана безпосередньо до $\textcircled{A}$ або $\textcircled{B}$ кільця, або до частини R^2 або R^3 замісника

(наприклад, де потрібна група R^2 являє собою $X-A^1-Y-A^2$, дана Z група може бути приєднана до $X-A^1$ групи, що зв'язана з $\textcircled{A}$ або $\textcircled{B}$ кільцем).

Наприклад, якщо одна або більше Z груп являє собою гідрокси, дана гідрокси група може піддаватись реакції, згідно з відомими методами, з галогеноалкілом, з утворенням відповідного -O-алкіл замісника; з Cl-C(O)-алкілом або Cl-C(O)-арилом з утворенням відповідного -C(O)-алкільного або -C(O)-арильного замісника; з C1-C(O)O-алкілом або Cl-C(O)O-арилом з утворенням відповідного -C(O)O-алкільного або -C(O)O-арильного замісника; або з C(O)N(алкілом) або C(O)C(арилом) з утворенням відповідного -OC(O)N(алкільного) або -OC(O)N(арильного) замісника.

Якщо одна або більше Z груп являє собою аміно, дана аміногрупа може піддаватись реакції, згідно з відомими методами, з HC(O)-алкілом або HC(O)-арилом з утворенням відповідного -NHCH₂-алкільного або -NHCH₂-арильного замісника; з Cl-C(O)-алкілом або Cl-C(O)-арилом з утворенням відповідного -NHC(O)-алкільного або -NHC(O)-арильного замісника; з C(O)N-алкілом або C(O)N-арилом з утворенням відповідного -NHC(O)NH-алкільного або -NHC(O)NH-арильного замісника; з Cl-C(O)O-алкілом або Cl-C(O)O-арилом з утворенням відповідного -NHC(O)O-алкільного або -NHC(O)O-арильного замісника; або з Cl-SO₂-алкілом чи з Cl-SO₂-арилом з утворенням відповідного -NHSO₂-алкільного або -NHSO₂-арильного замісника. Фахівцві у даній галузі також зрозуміло, що коли Z група являє собою алкіламіно або ариламіно групу, подібна хімія може бути застосована для одержання відповідних замісників, де N група, що приєднана безпосередньо до A або B кільця, залишається заміщеною алкільною або арильною групою.

Якщо одна або більше Z груп являє собою тіо, дана тіогрупа може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, з галогеноалкілом з утворенням відповідного алкілтіо замісника. Якщо одна або більше Z груп являє собою алкілтіо, дана алкілтіогрупа може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, з утворенням відповідного алкілсульфонільного замісника.

Якщо одна або більше Z груп являє собою карбокси, дана карбоксигрупа може піддаватись реакції, згідно з відомими методами, з утворенням відповідної -C(O)Cl групи, котра у свою чергу може бути піддана реакції з утворенням потрібних R^2 та/або R^3 замісників.

Якщо одна або більше Z груп являє собою -C(O)Cl, дана -C(O)Cl група може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, з алкокси з утворенням відповідного -C(O)O-алкільного замісника; з -NH(алкілом) або N(алкілом)₂ з утворенням відповідного -C(O)NH(алкільного) або -C(O)N(алкільного)₂ замісника.

Якщо одна або більше Z груп являє собою галоген, такий як йод або бром, даний галоген може бути підданий реакції, згідно з відомими методами, з B(OH)₂-алкілом, B(OH)₂-арилом або B(OH)₂-гетероарилом із заміщенням даного галогену відповідною -алкільною, -арильною або -гетероарильною групою.

Як альтернатива, якщо одна або більше Z груп являє собою галоген, такий як йод або бром, даний галоген може бути підданий реакції, згідно з відомими методами, з алкіламіном, діалкіламіном, ариламіном, гетероариламіном або гетероциклоалкіламіном із заміщенням даного галогену відповідною -NH-алкільною, -N(алкільною)₂, -N-арильною, -NN-гетероарильною або -NH-гетероциклоалкільною групою.

Як альтернатива, якщо одна або більше Z груп являє собою галоген, такий як йод або бром, даний галоген може бути підданий реакції, згідно з відомими методами, з HO-алкілом, HO-арилом, HO-гетероарилом або HO-гетероциклоалкілом із заміщенням даного галогену відповідною -O-алкільною, -O-арильною, -O-гетероарильною або -O-гетероциклоалкільною групою.

Як альтернатива, якщо одна або більше Z груп являє собою галоген, такий як йод або бром, даний галоген може бути підданий реакції, згідно з відомими методами, з HS-алкілом, HS-арилом, HS-гетероарилом або

HS-гетероциклоалкілом із заміщенням даного галогену відповідною -S-алкільною, -S-арильною, -S-гетероарильною або -S-гетероциклоалкільною групою.

Якщо одна або більше Z груп являє собою -O-SO₂-арил або -OSO₂-алкіл, дана -O-SO₂-арильна або -OSO₂-алкільна група може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, з алкіламіном, діалкіламіном, ариламіном або гетероариламіном з утворенням відповідної -NH(алкільної), -N(алкільної)₂, -NH(арильної) або -NH(гетероарильної) групи.

Як альтернатива, якщо одна або більше Z груп являє собою -O-SO₂-арил або -OSO₂-алкіл, дана -O-SO₂-арильна або -OSO₂-алкільна група може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, із заміщенням даної -O-SO₂ групи галогеном, таким як Br або I, з утворенням реакційної проміжної сполуки, котра потім може бути також піддана реакції з одержанням потрібного замісника.

Якщо одна або більше Z груп являє собою -S-алкіл, -S-арил, -S-гетероарил або -S-гетероциклоалкіл, S може бути окиснена, згідно з відомими методами, з утворенням відповідного -SO₂-алкільного, -SO₂-арильного, -SO₂-гетероарильного або -SO₂-гетероциклоалкільного замісника.

Якщо одна або більше Z груп містить кінцевий ненасичений зв'язок, дана Z група може бути піддана реакції, згідно з відомими методами, з утворенням відповідного епоксиду, котрий у свою чергу може бути підданий реакції із заміщенням аміном, таким як алкіламіном, діалкіламіном, ариламіном, гетероариламіном, гетероциклоалкіламіном або циклічним аміном (таким як піперидин, морфолін, імідазол і таке подібне), з утворенням відповідного -CH(OH)CH₂-NH-алкільного, -CH(OH)CH₂-N(алкільного)₂, -CH(OH)CH₂-NH-арильного, -CH(OH)CH₂-NH-гетероарильного, -CH(OH)CH₂-NH-гетероциклоалкільного або -CH(OH)CH₂-(циклічний амін, приєднаний через N атом) замісника.

Фахівцеві у даній галузі також зрозуміло, що для одержання сполук формули (II) можливо застосування перетворень або реакцій, подібних до описаних вище. Більш конкретно, процеси, що описані вище для введення R² та/або R³ груп у  та/або  кільця, можуть бути застосовані для введення R⁵, R⁹ та/або R¹⁰ замісників у  та  кільця сполук формули (II).

Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що сполуки Формули (I), де R являє собою оксо (=O), можуть бути перетворені, згідно з відомими методами, у сполуки Формули (I), де R являє собою гідрокси (відновленням), або перетворені у проміжні сполуки, де R являє собою =NHOH (шляхом реакції з NH₄OH). Потім проміжні сполуки, де R¹ являє собою =NHOH, можуть бути відновлені, згідно з відомими методами, у відповідні аміни, котрі потім можуть бути перетворені, при потребі, у відповідні заміщені аміни.

Сполуки Формули (I), де R¹ являє собою гідрокси, можуть бути перетворені, згідно з відомими методами, у проміжні сполуки, де R¹ являє собою -O-SO₂-арил або -O-SO₂-алкіл, шляхом реакції даної проміжної сполуки з відповідним Cl-SO₂-арильним або Cl-SO₂-алкільним реагентом. Потім -O-SO₂-арильна або -O-SO₂-алкільна R¹ група може бути також піддана реакції, згідно з відомими методами, з утворенням аміну (шляхом реакції з NaN₃ з наступним відновленням).

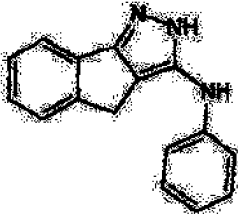
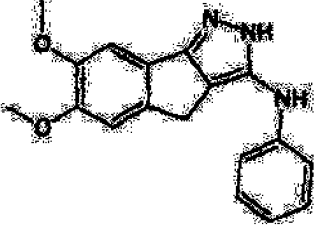
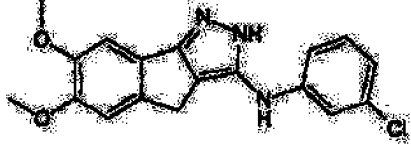
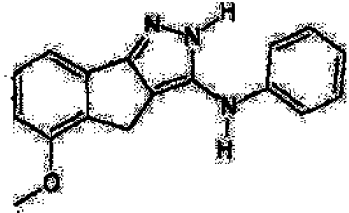
Як альтернатива, сполуки Формули (I), де R¹ являє собою гідрокси, можуть бути перетворені, згідно з відомими методами, у сполуки Формули (I), де R¹ являє собою -O-алкіл, шляхом реакції з відповідним галогеноалкілом.

Сполуки Формули (I), де R¹ являє собою амін або алкіламін, можуть бути піддані реакції, згідно з відомими методами, з утворенням сполук Формули (I), де R¹ являє собою -NH-CH₂-алкіл або -NH-(CH₂-алкіл)₂, шляхом реакції з HC(O)-алкілом.

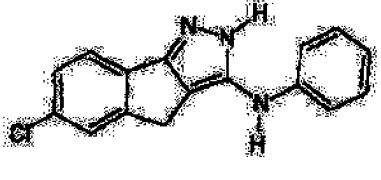
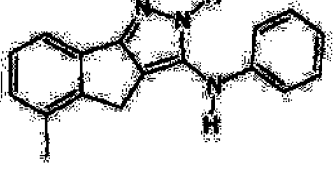
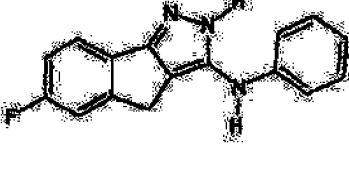
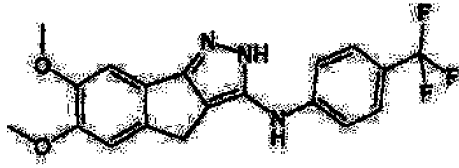
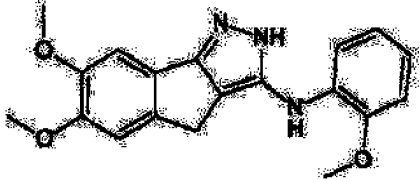
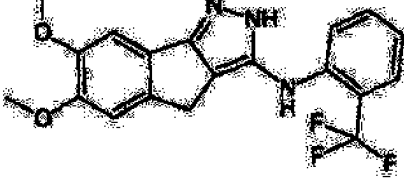
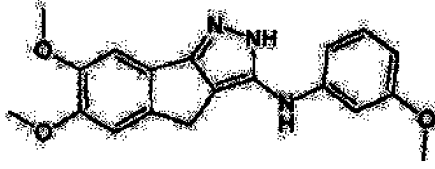
Фахівцеві у даній галузі також зрозуміло, що для одержання сполук формули (II) можливо застосування перетворень або реакцій, подібних до описаних вище. Більш конкретно, процеси, що описані вище для введення та перетворення, при потребі, R¹ груп у сполуках формули (I), можуть бути, у подібний спосіб, застосовані до одержання сполук формули (II), де такі перетворення придатні для одержання потрібних L² груп.

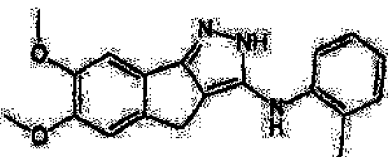
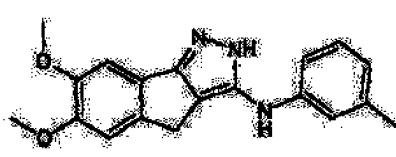
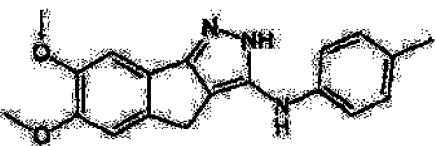
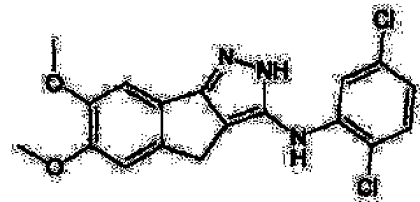
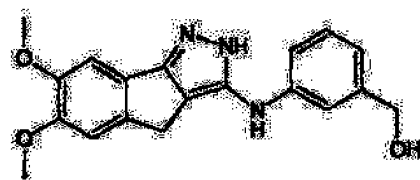
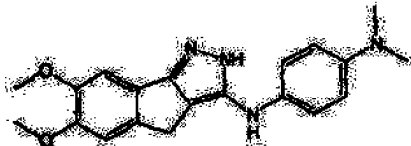
Фахівцеві у даній галузі також зрозуміло, що вищенаведені приклади щодо введення потрібних груп замісників у сполуки Формули (I) та/або сполуки Формули (II), як мається на думці, не є чимсь виключним, а скоріше слугують прикладами застосування відомої хімії для введення характерних замісників. Додаткові групи замісників, що у даному тексті не знайшли відображення, можуть бути введені у сполуки Формули (I) та/або сполуки Формули (II) з використанням відомих методів.

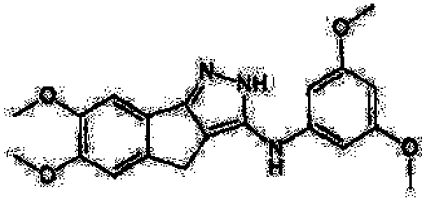
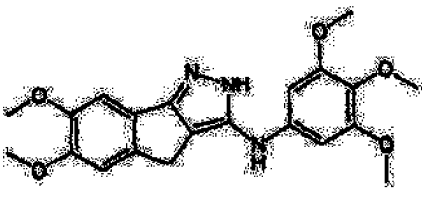
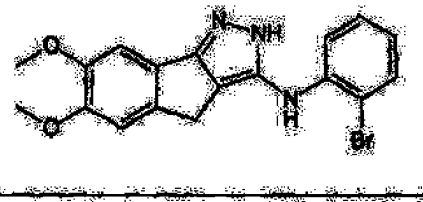
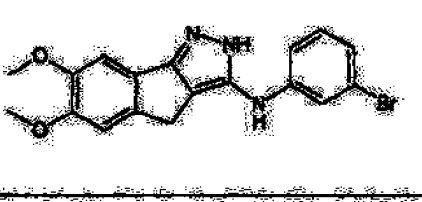
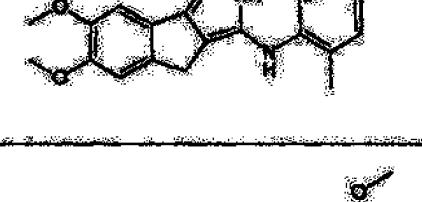
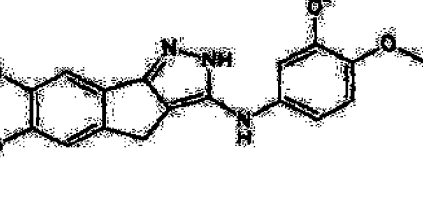
Характерні сполуки даного винаходу, що синтезовані з використанням вищерозглянутих способів, наведені нижче. Після цього будуть подані приклади синтезу деяких специфічних сполук.

Спол.	Структура	Спол.	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59			

Спол.	Структура	Спол.	Структура
61		62	
63		64	
65		66	
67		69	
70		71	
72		73	

5

10

15

20

25

30

35

40

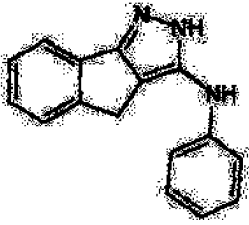
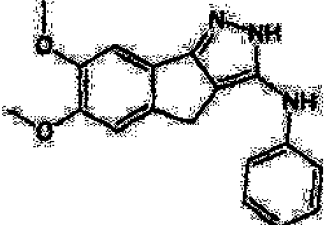
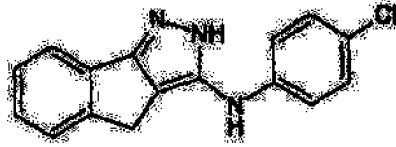
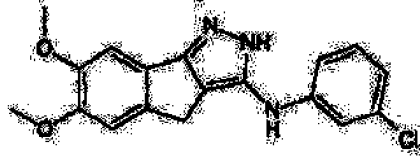
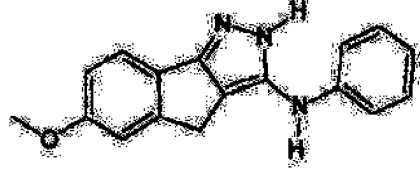
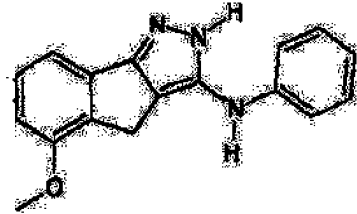
45

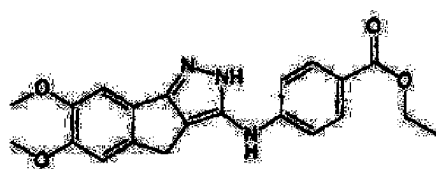
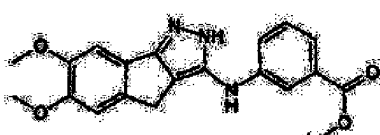
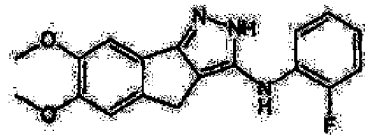
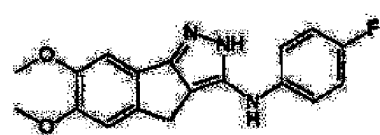
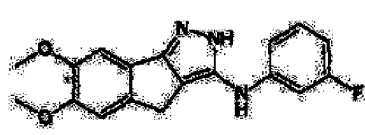
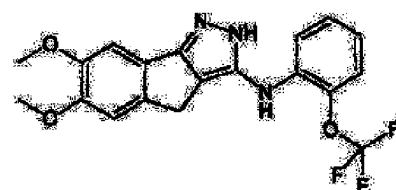
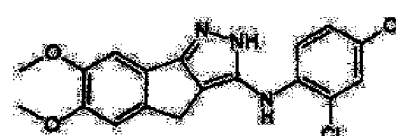
50

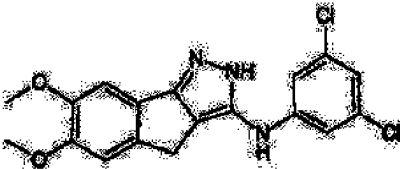
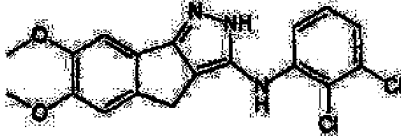
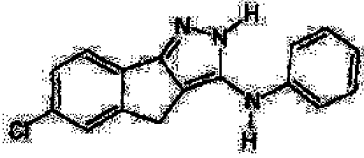
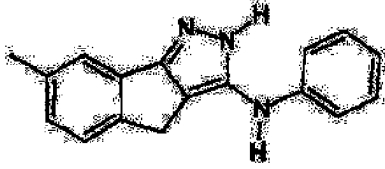
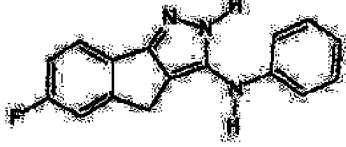
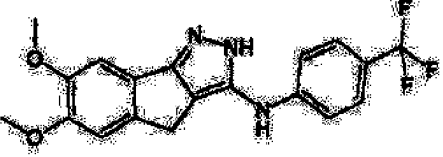
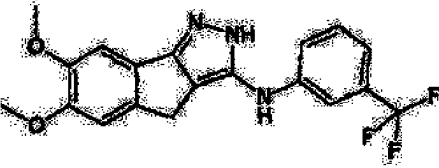
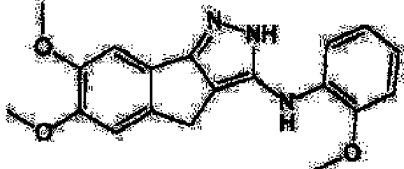
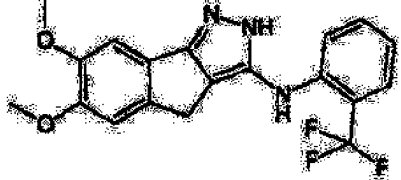
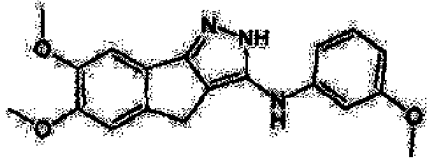
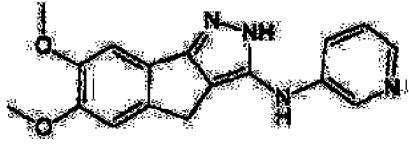
55

60

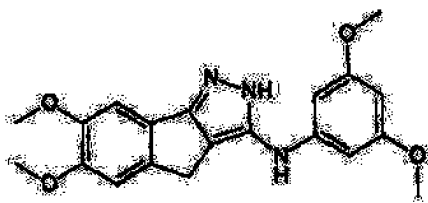
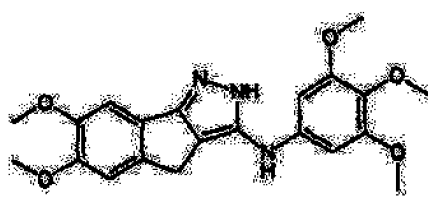
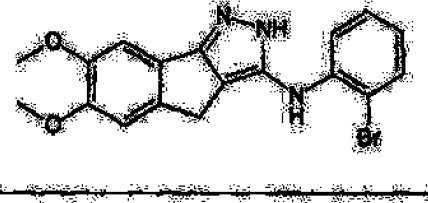
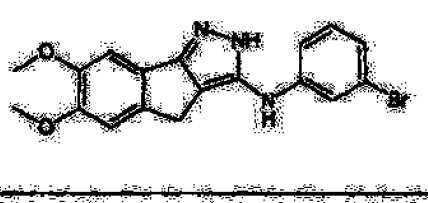
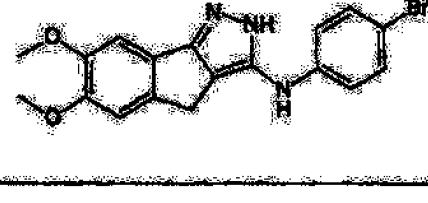
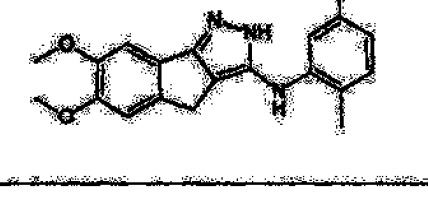
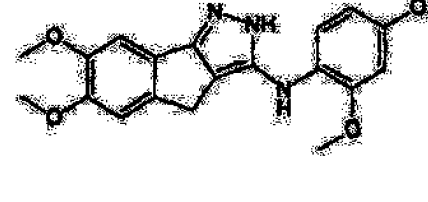
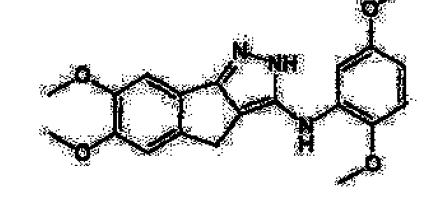
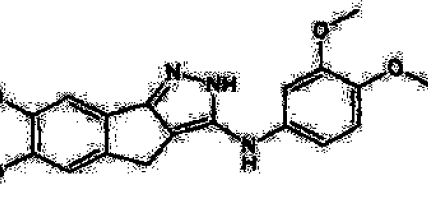
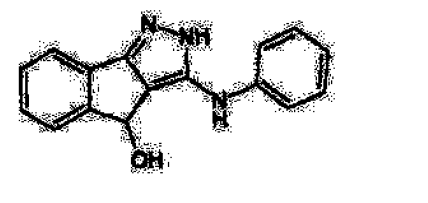
65

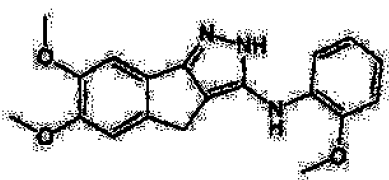
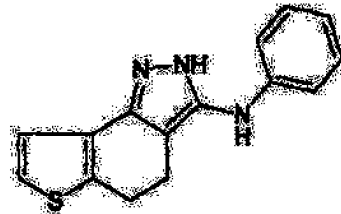
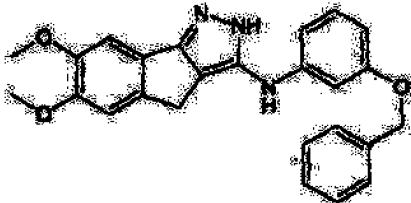
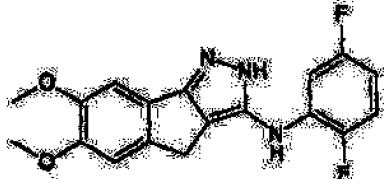
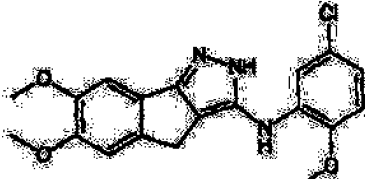
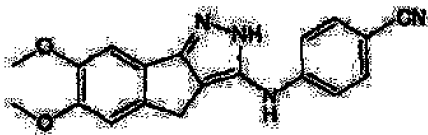
Сход.	Структура	Сход.	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

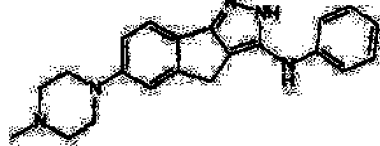
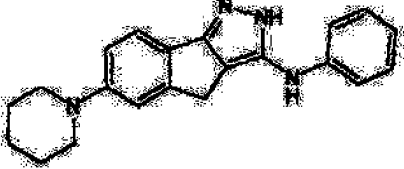
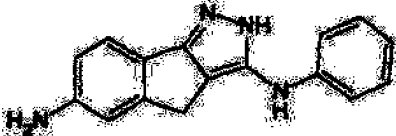
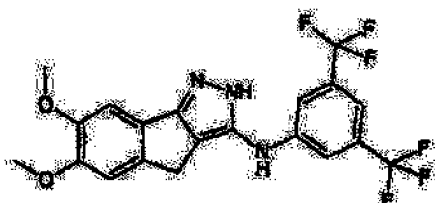
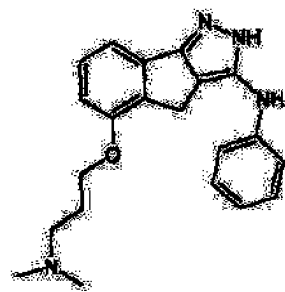
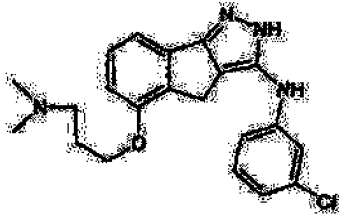
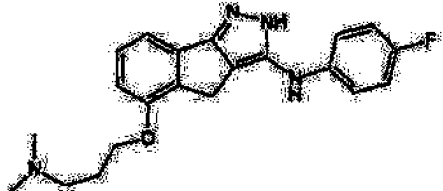
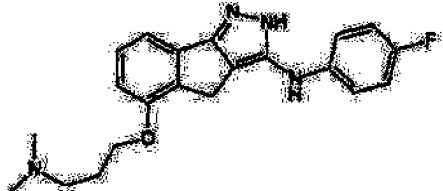
Споз.	Структура	Споз.	Структура
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

Синол.	Структура	Синол.	Структура
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

Спир.	Структура	Спир.	Структура
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59			

Спол.	Структура	Спол.	Структура
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73			

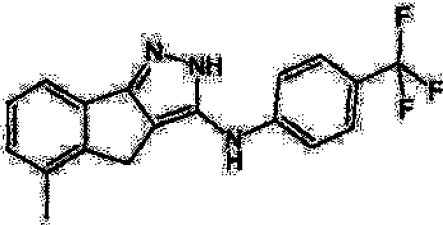
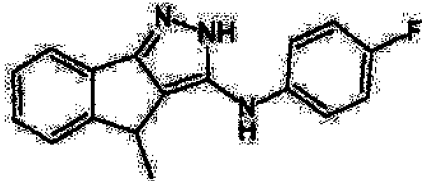
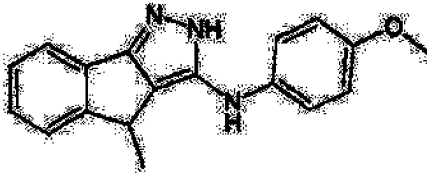
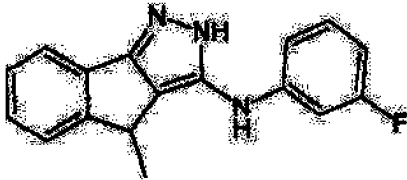
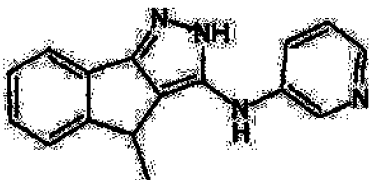
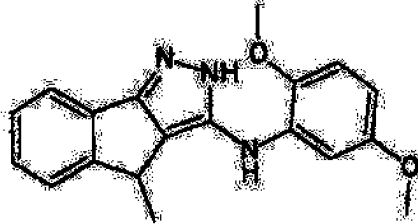
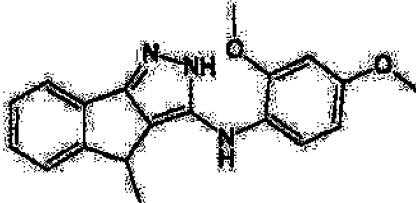
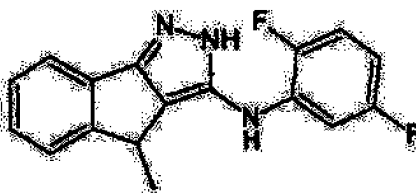
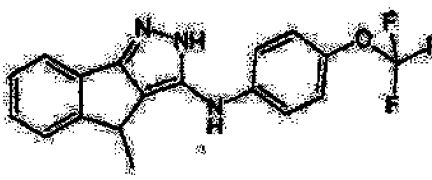
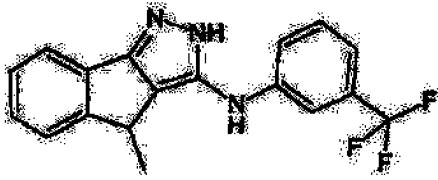
Спол.	Структура	Спол.	Структура
74		75	
76		77	
78		79	
81		82	
83		84	
85		86	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Спол.	Структура	Спол.	Структура
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

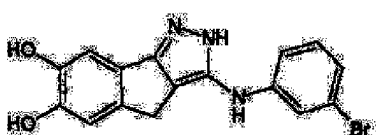
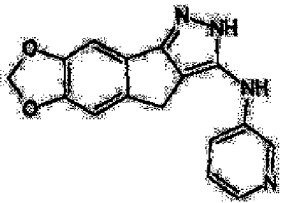
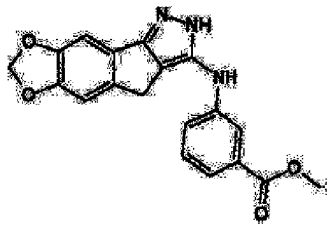
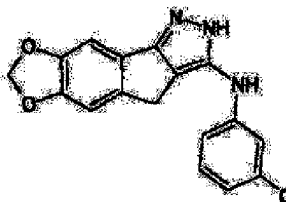
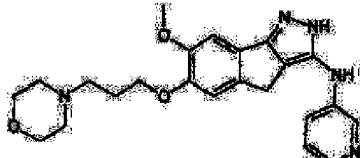
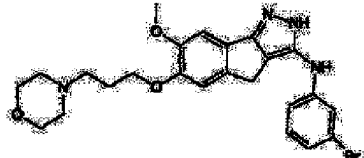
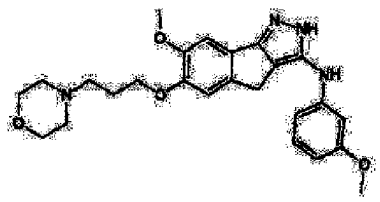
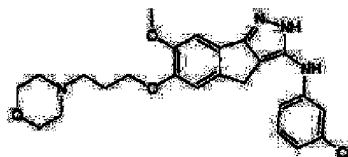
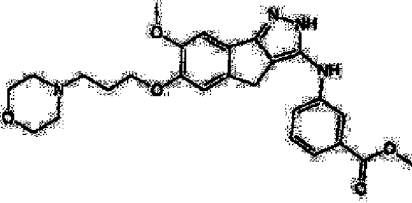
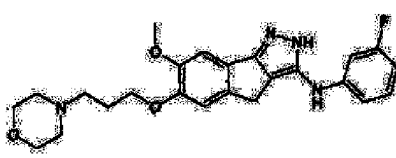
Спол.	Структура	Спол.	Структура
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

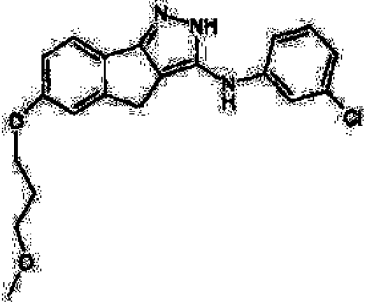
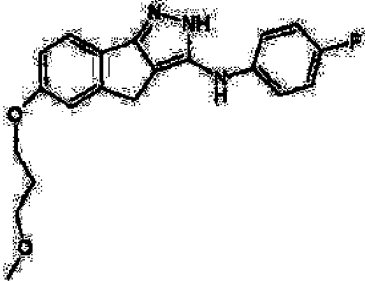
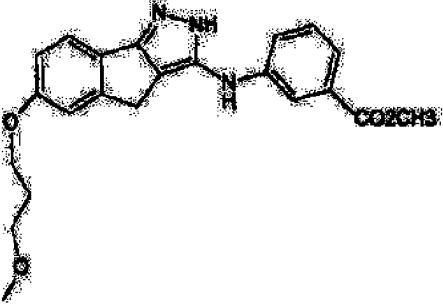
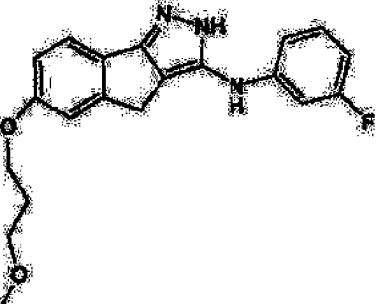
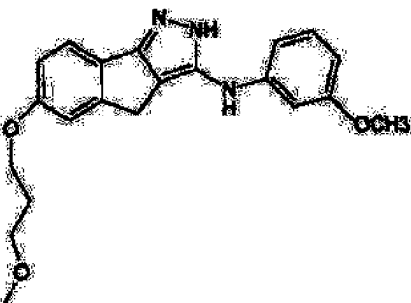
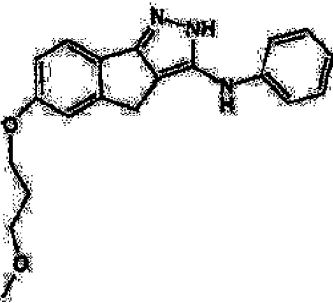
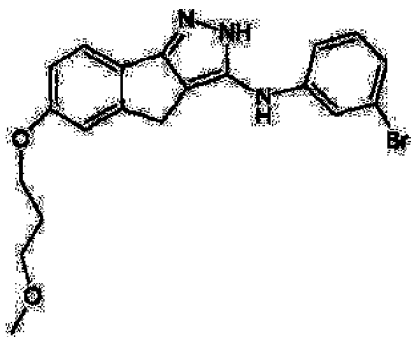
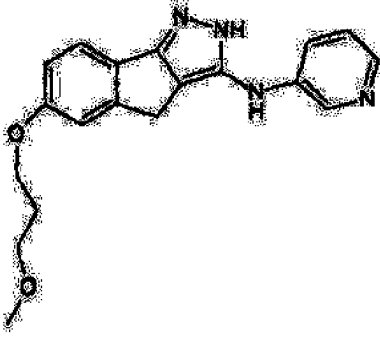
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

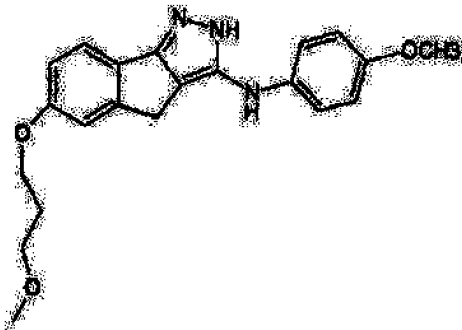
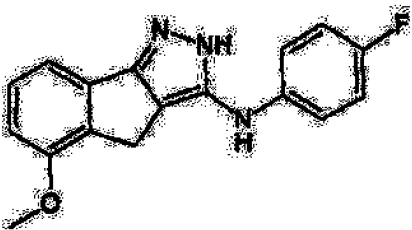
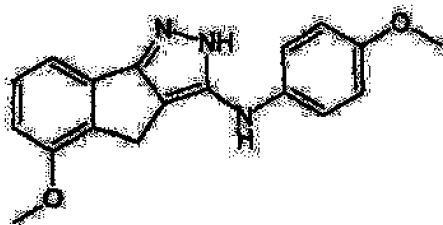
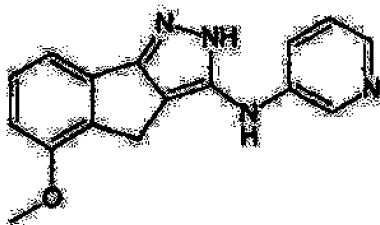
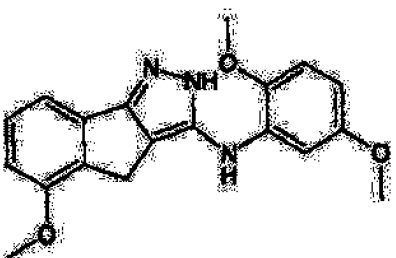
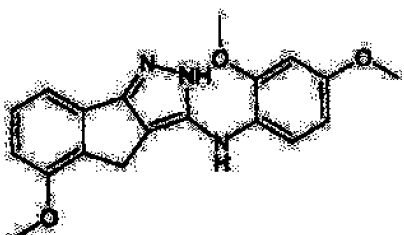
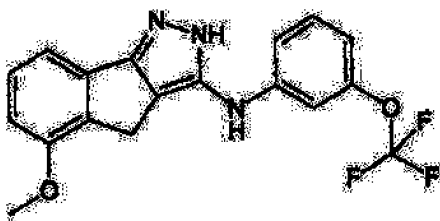
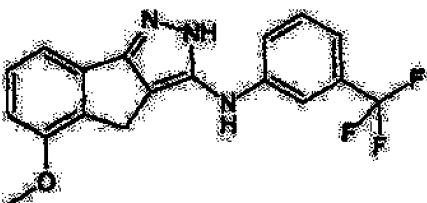
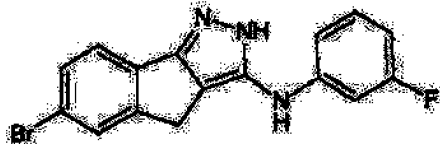
Спол.	Структура	Спол.	Структура
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

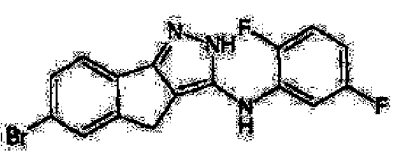
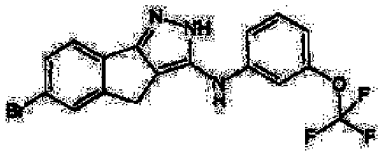
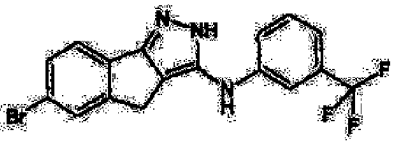
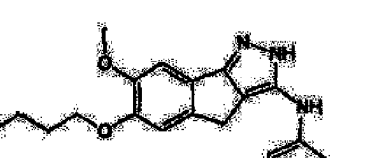
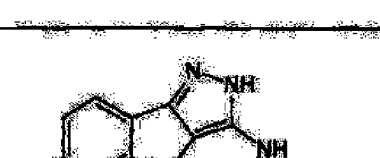
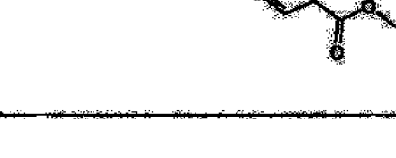
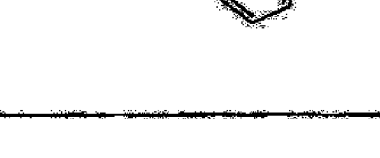
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Спол.	Структура	Спол.	Структура
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

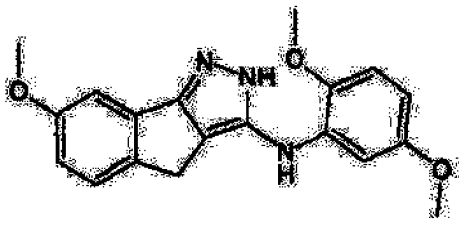
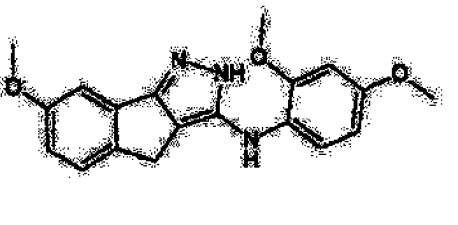
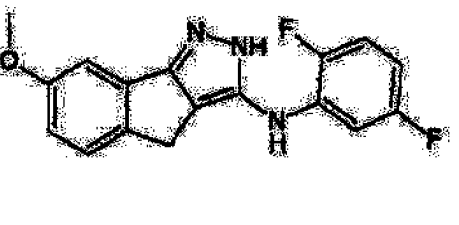
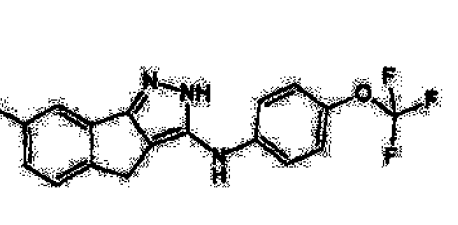
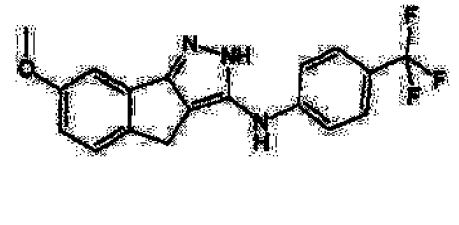
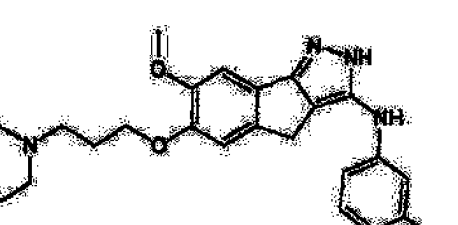
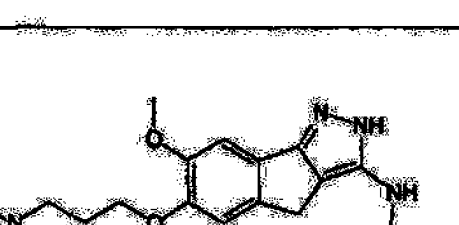
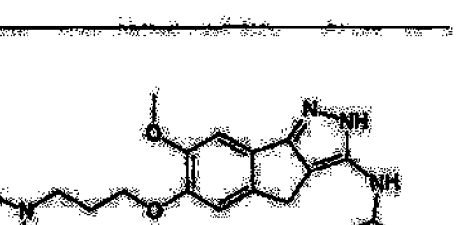
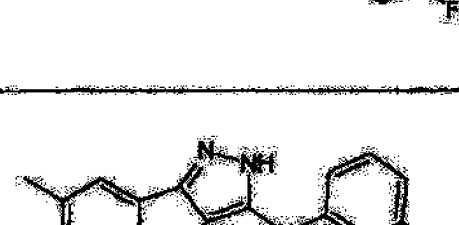
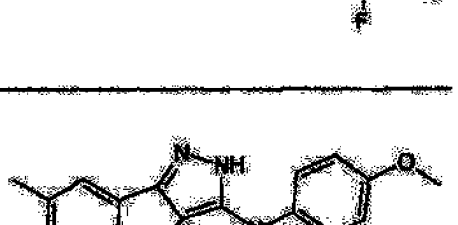
Свой.	Структура	Свой.	Структура
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

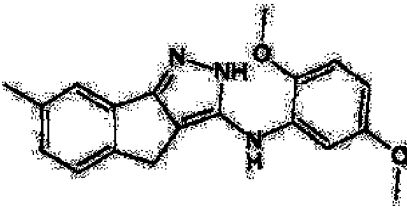
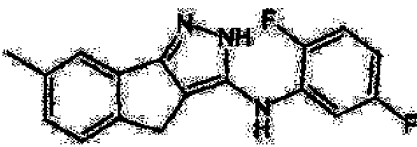
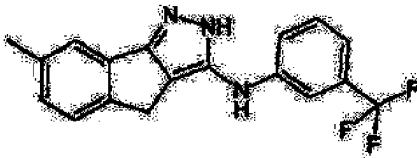
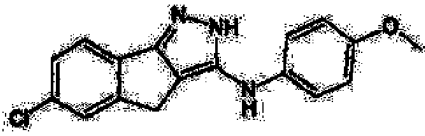
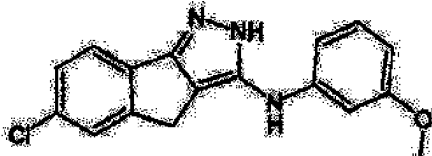
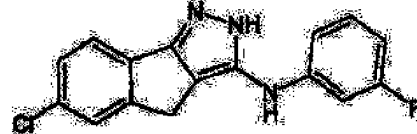
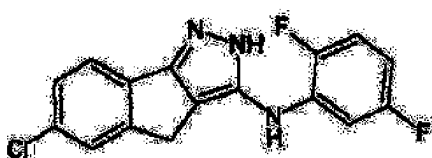
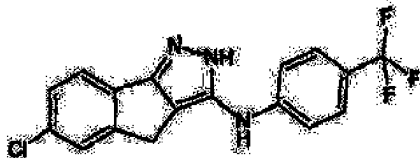
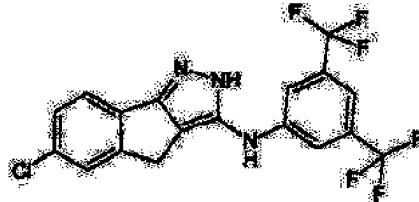
Спол.	Структура	Спол.	Структура
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

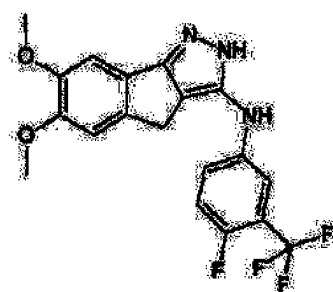
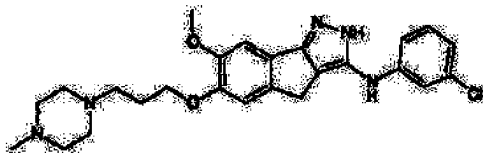
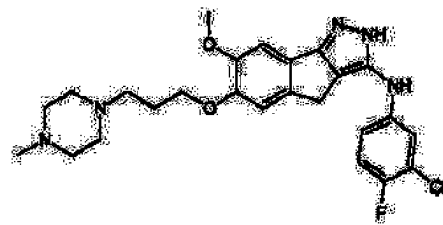
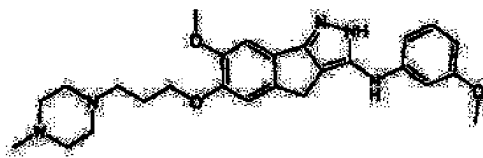
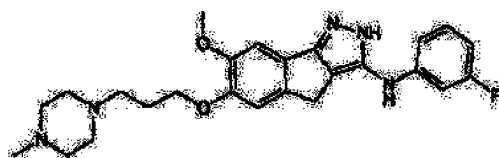
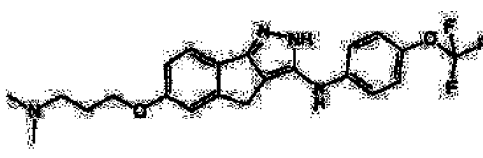
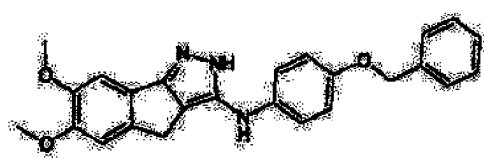
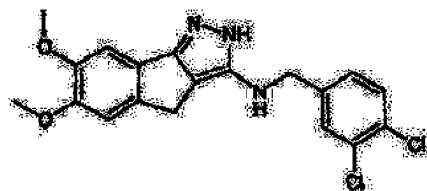
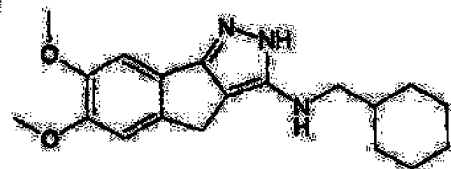
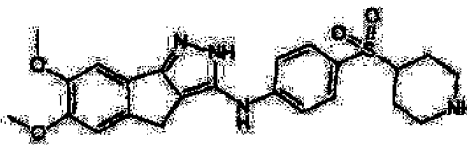
Стол.	Структура	Стол.	Структура
163		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

Спис.	Структура	Спис.	Структура
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	

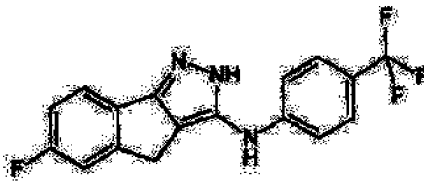
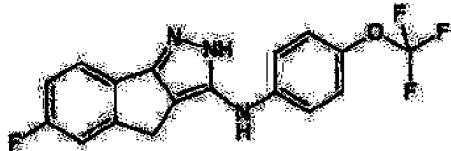
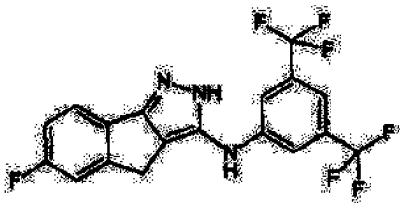
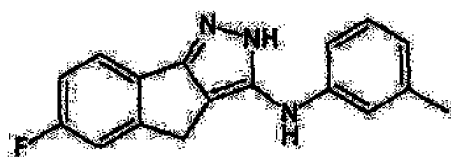
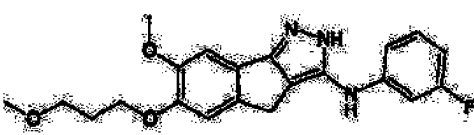
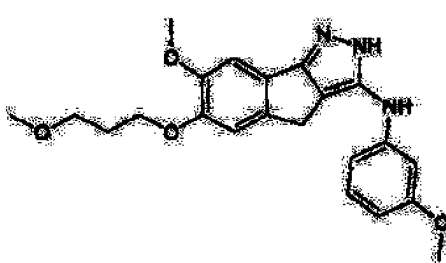
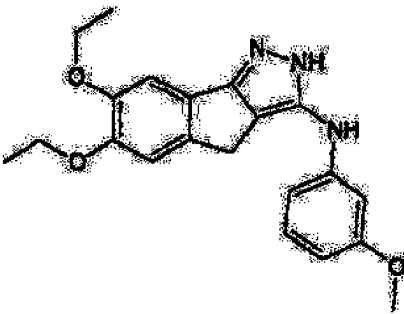
Стол.	Структура	Стол.	Структура
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	

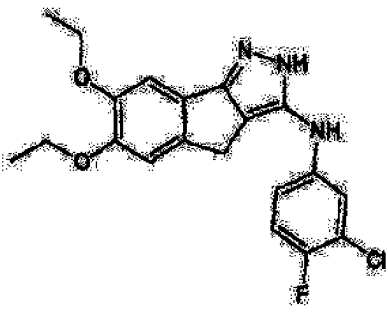
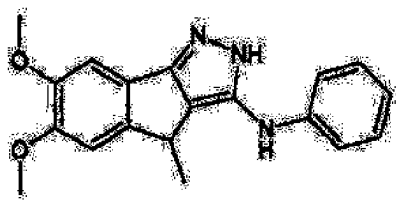
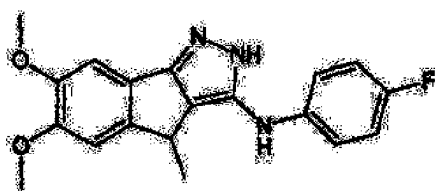
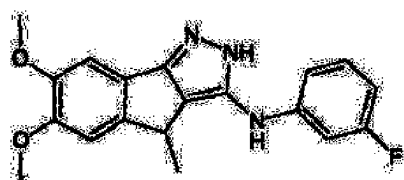
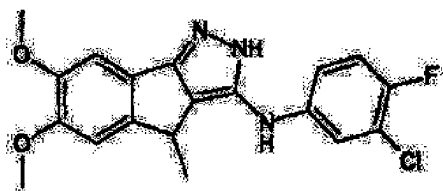
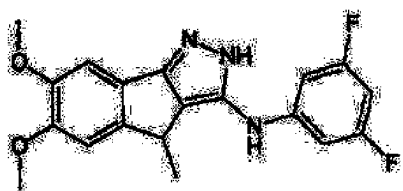
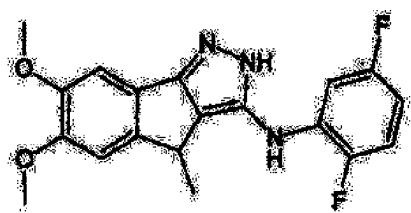
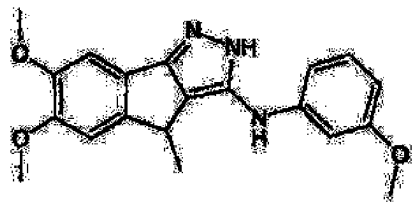
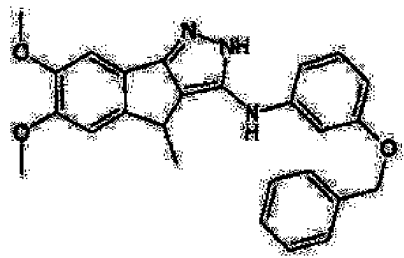
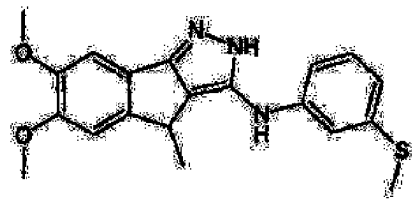
Спол.	Структура	Спол.	Структура
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	

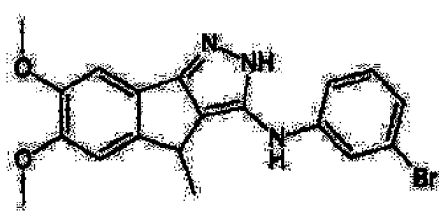
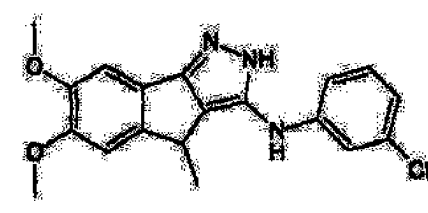
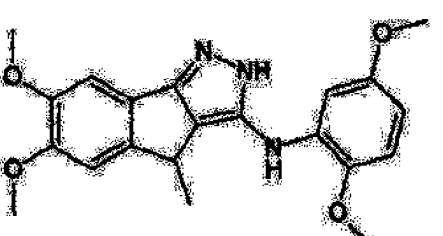
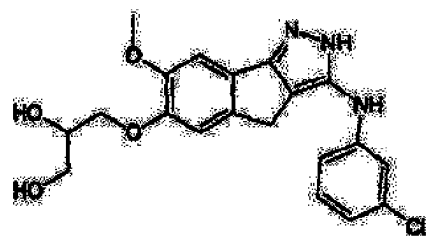
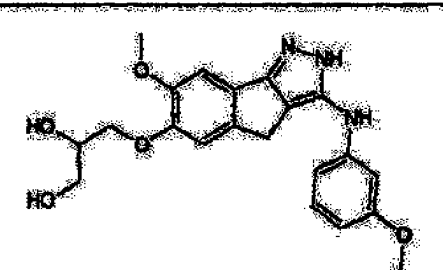
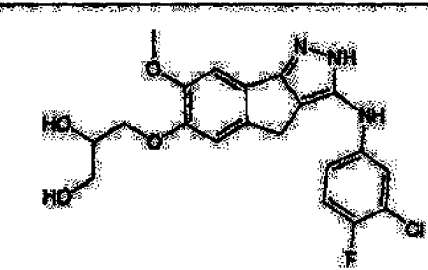
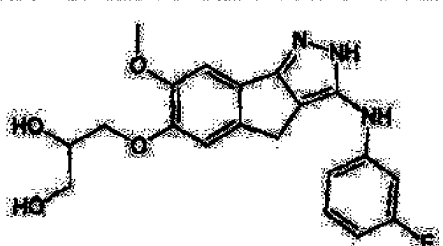
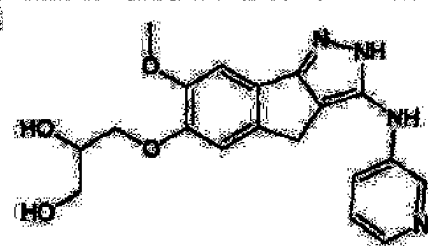
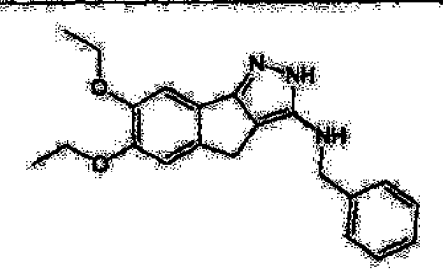
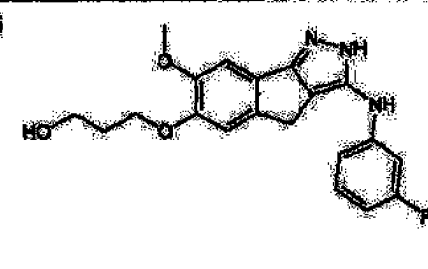
Сход.	Структура	Сход.	Структура
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	

Стол.	Структура	Стол.	Структура
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
222		223	
224		225	
226		227	
230		231	
232		233	

Стол.	Структура	Стол.	Структура
234		235	
236		237	
238		239	
240		242	
244		245	

№п/п	Структура	№п/п	Структура
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

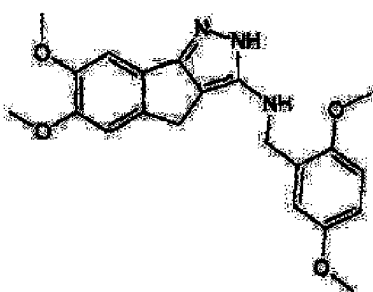
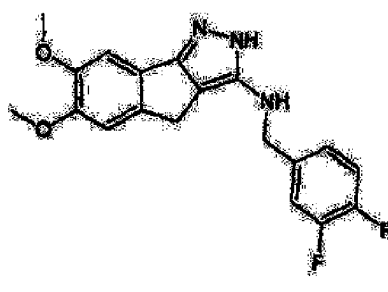
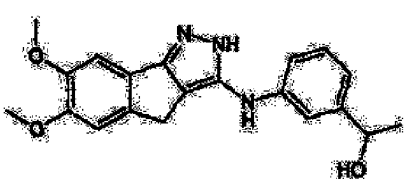
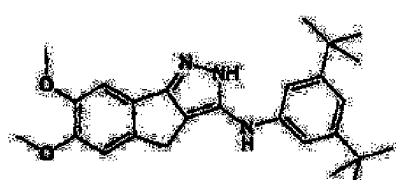
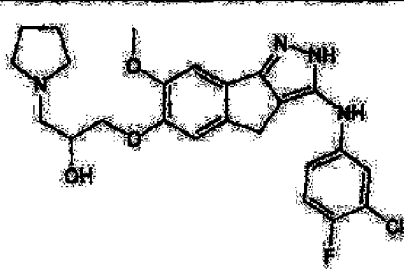
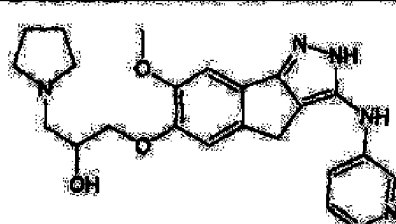
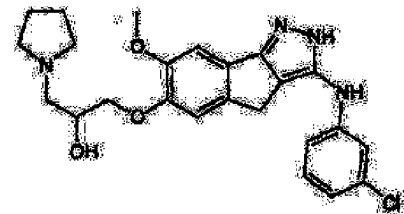
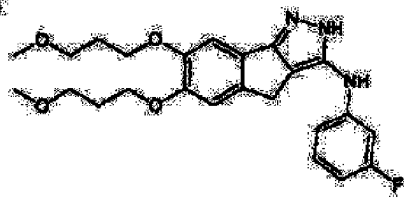
50

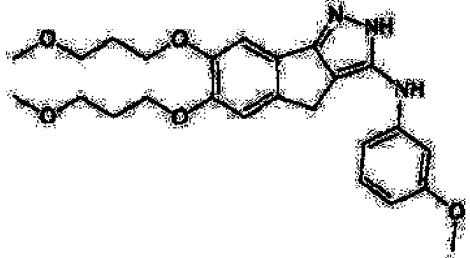
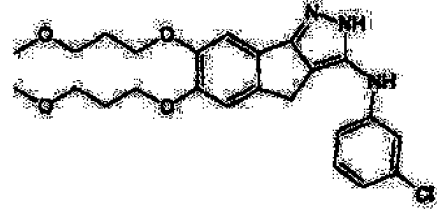
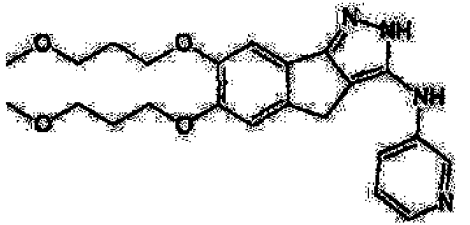
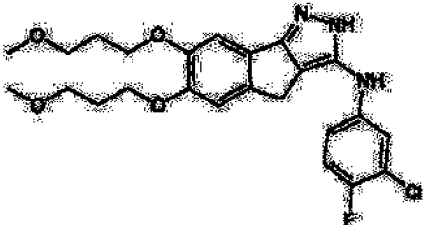
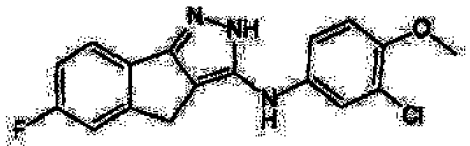
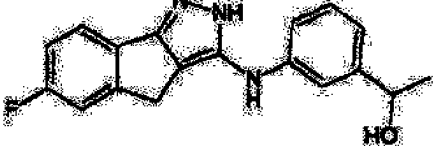
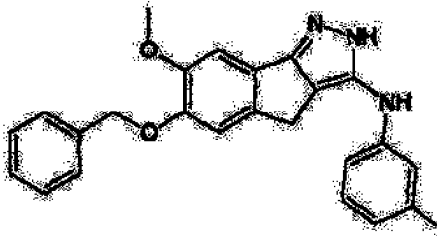
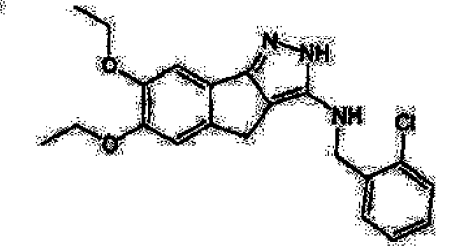
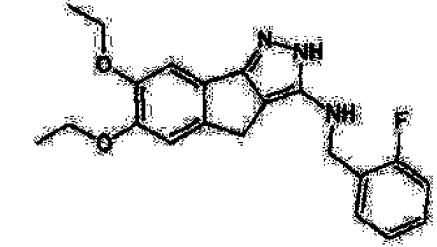
55

60

65

Сход.	Структура	Сход.	Структура
265		267	
268		269	
270		271	
272		273	

Сход.	Структура	Сход.	Структура
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	

Спол.	Структура	Спол.	Структура
294		295	
296		297	
298		299	
300			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

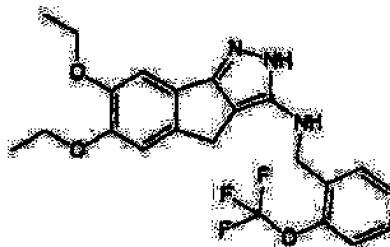
50

55

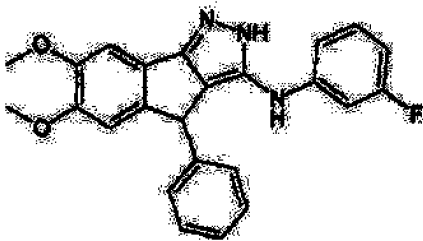
60

65

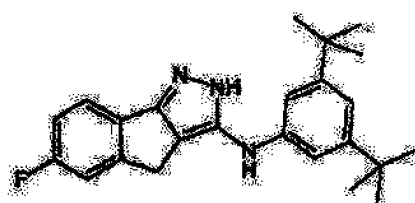
301



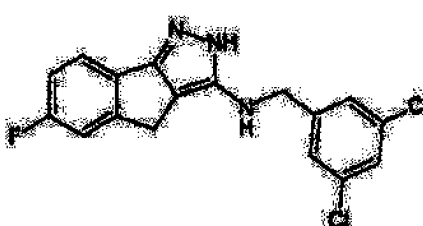
302



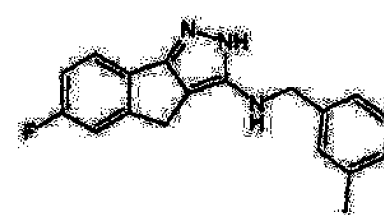
303



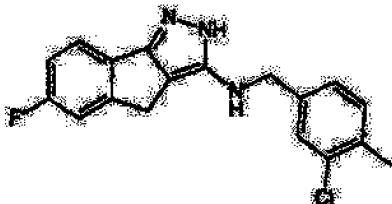
304



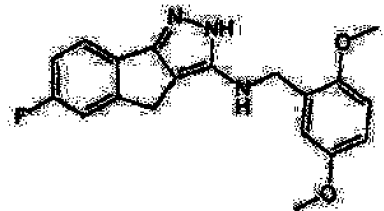
305



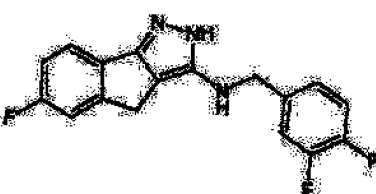
306



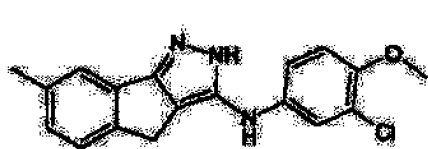
307



308



309



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

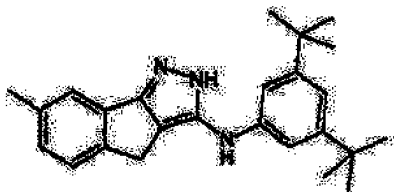
310



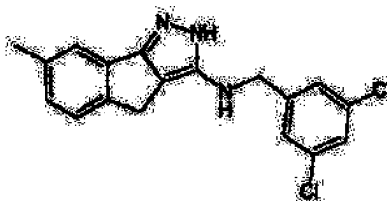
311



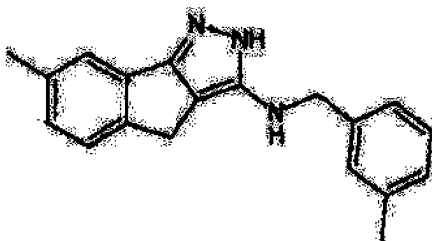
312



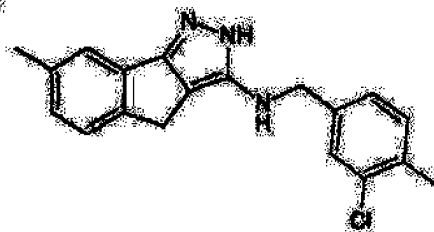
313



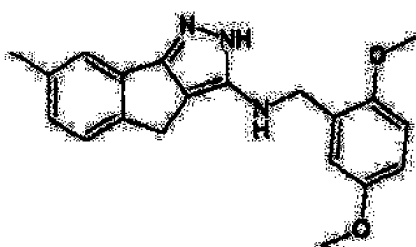
314



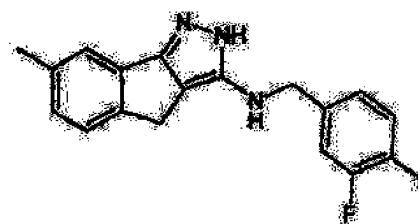
315



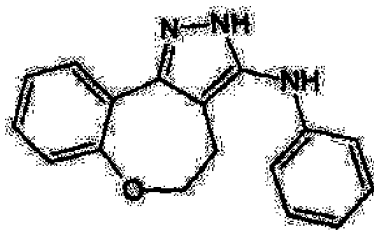
316



317



318

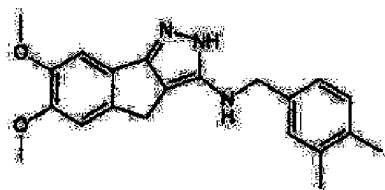


319

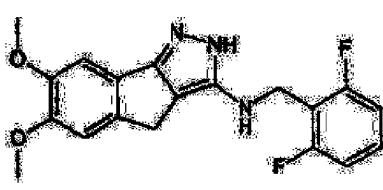


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

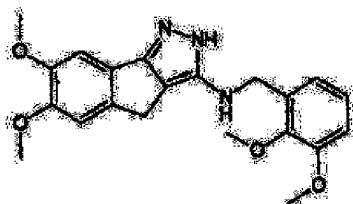
320



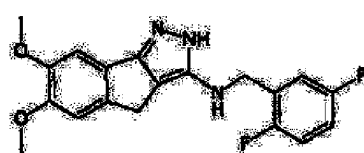
321



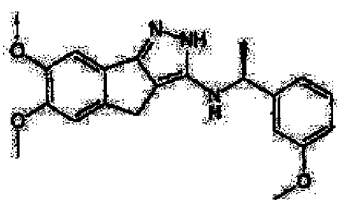
322



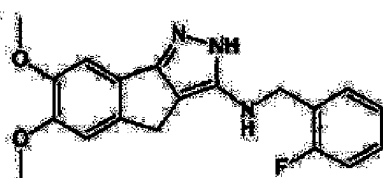
323



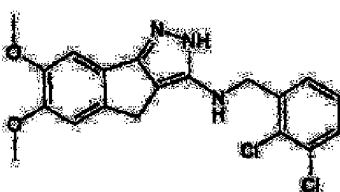
324



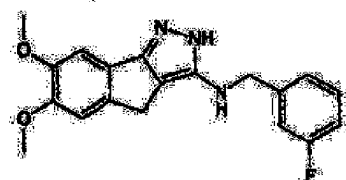
325



326



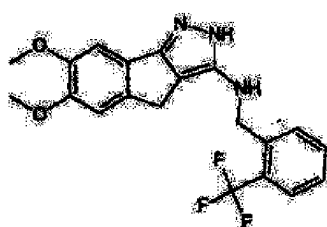
327



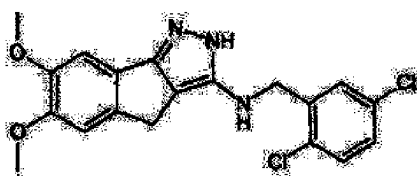
328



329



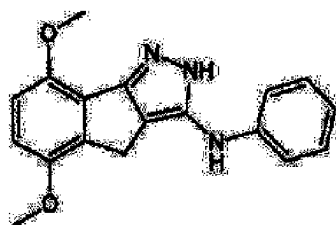
330



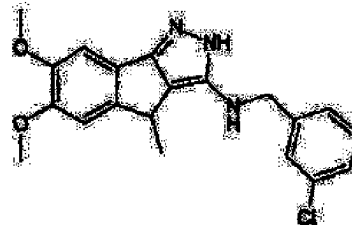
331



332



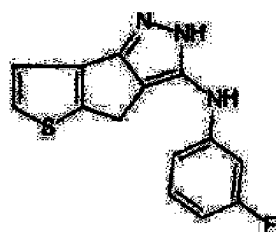
333



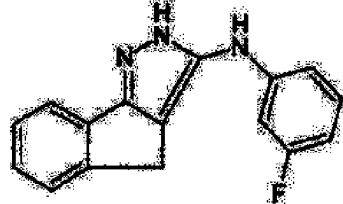
334



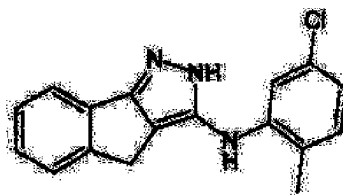
335



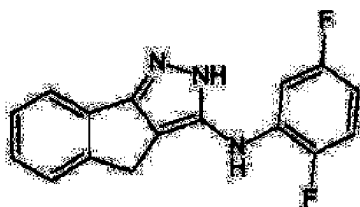
337



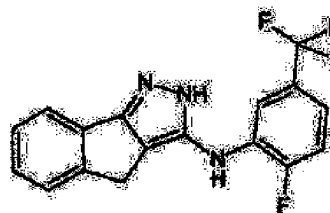
338



339

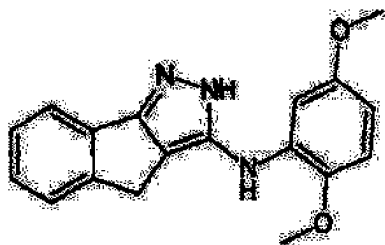


340

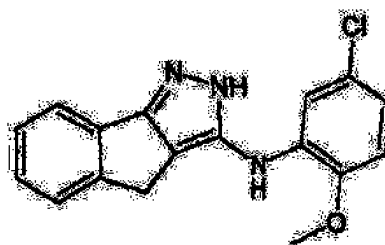


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

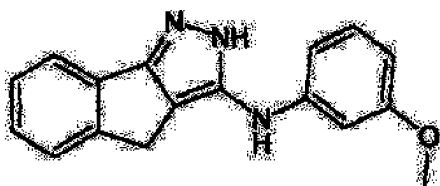
341



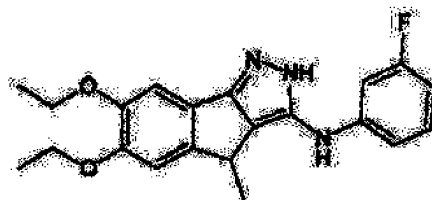
342



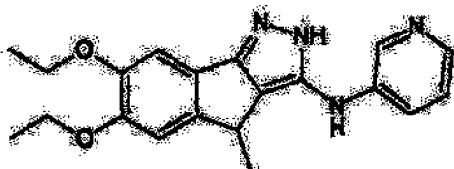
343



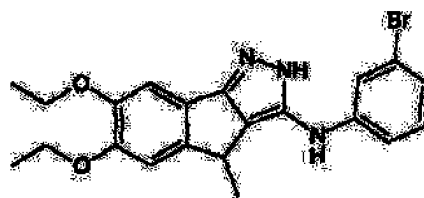
344



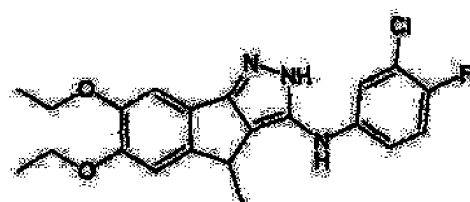
345



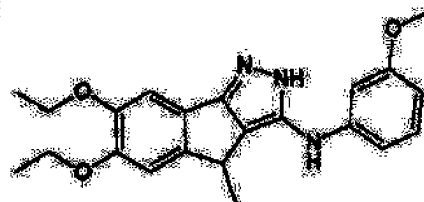
346



347



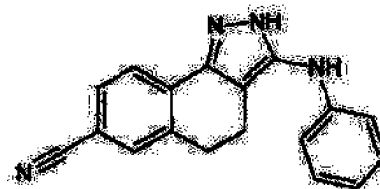
348



349

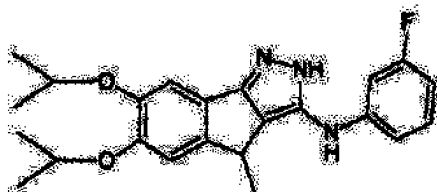


350

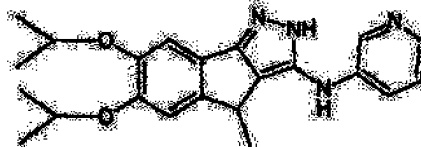


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

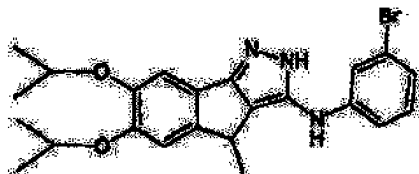
351



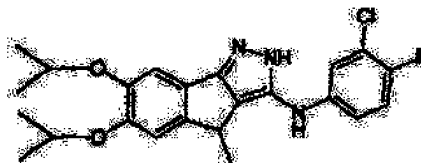
352



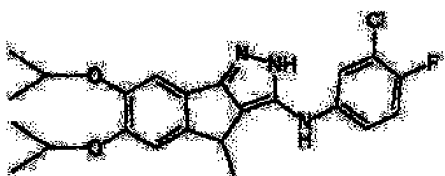
353



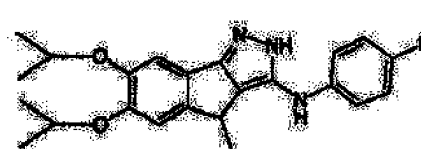
354



355



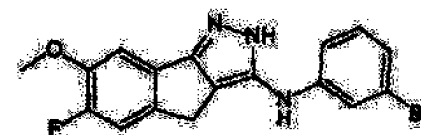
356



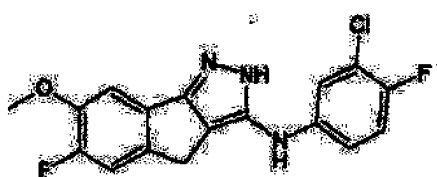
357



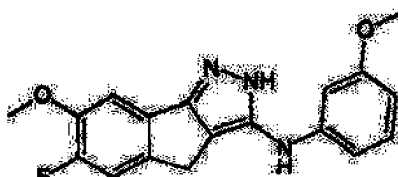
358



359



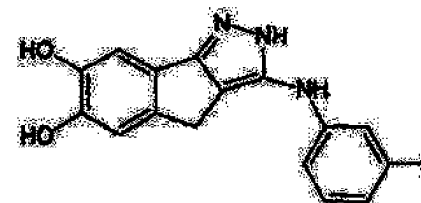
360



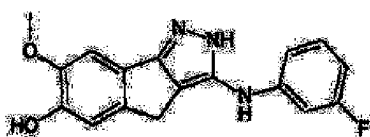
361



362



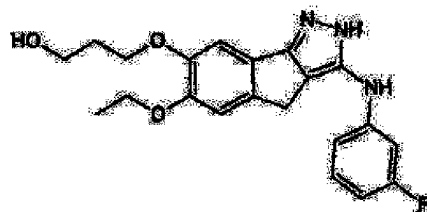
363



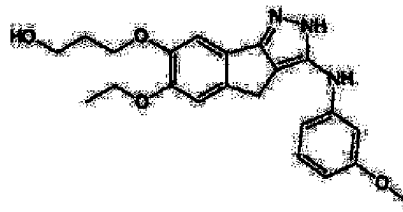
364



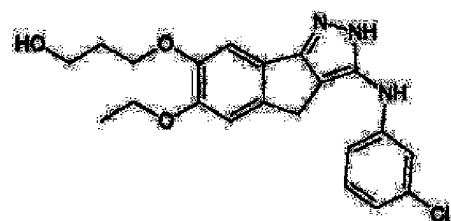
365



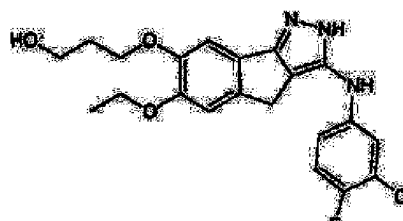
366



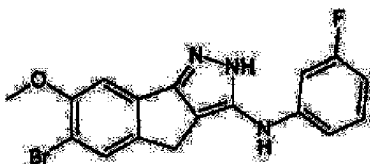
367



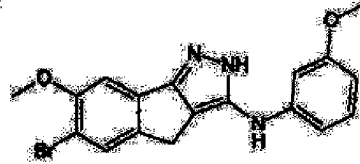
368



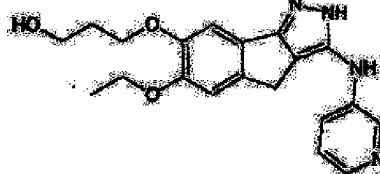
369



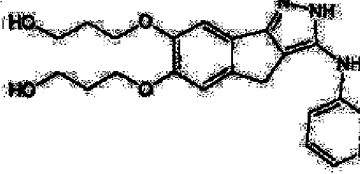
370

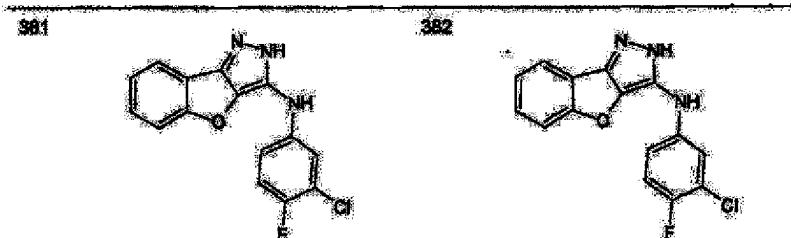
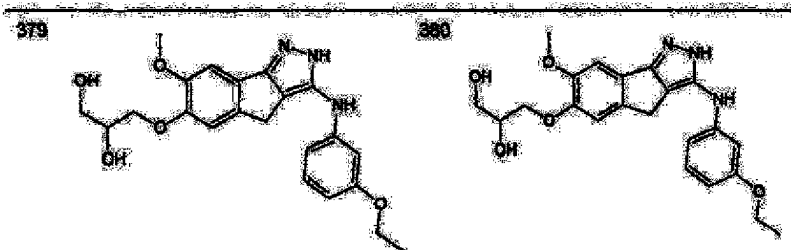
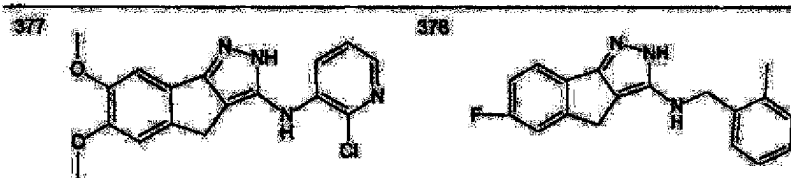
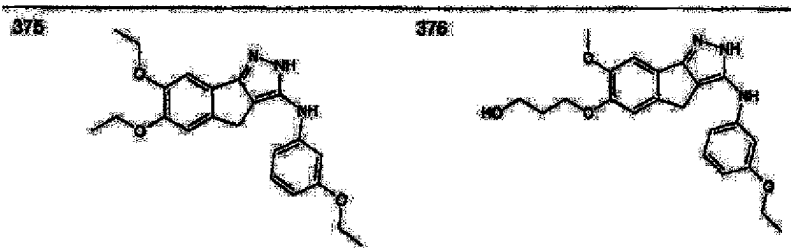
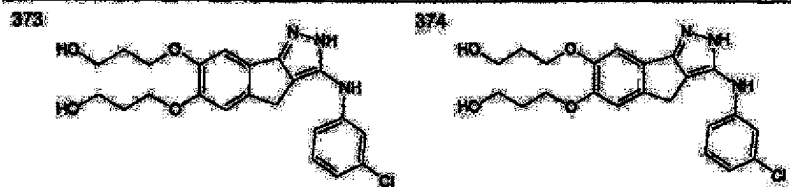


371

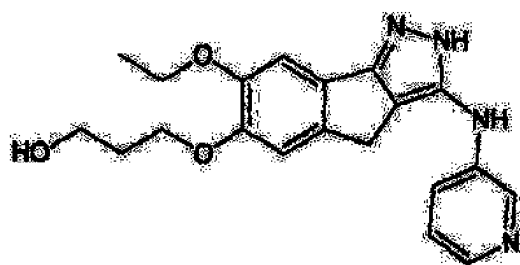


372

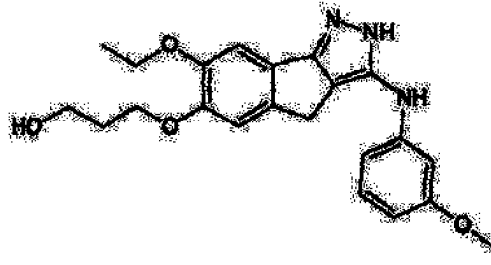




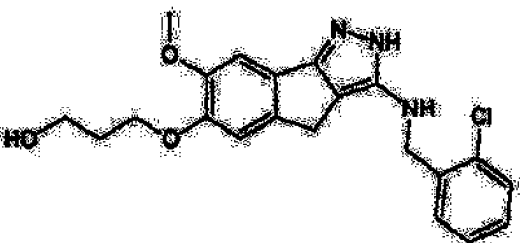
383



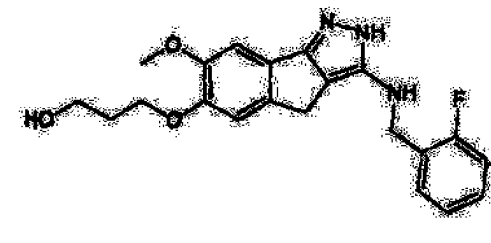
384



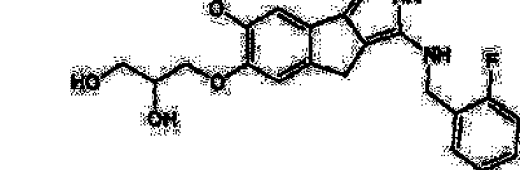
385



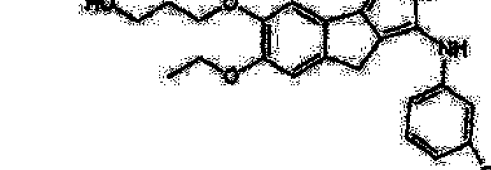
386



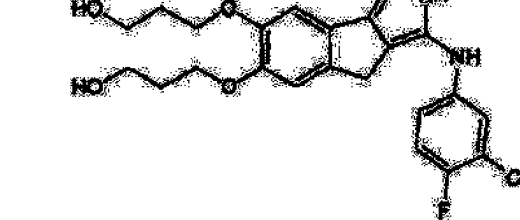
387



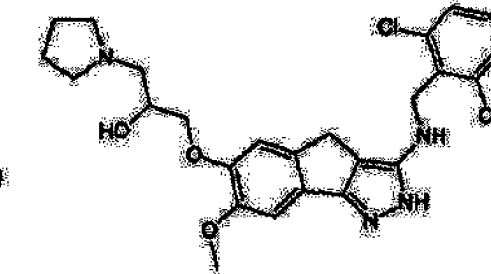
388



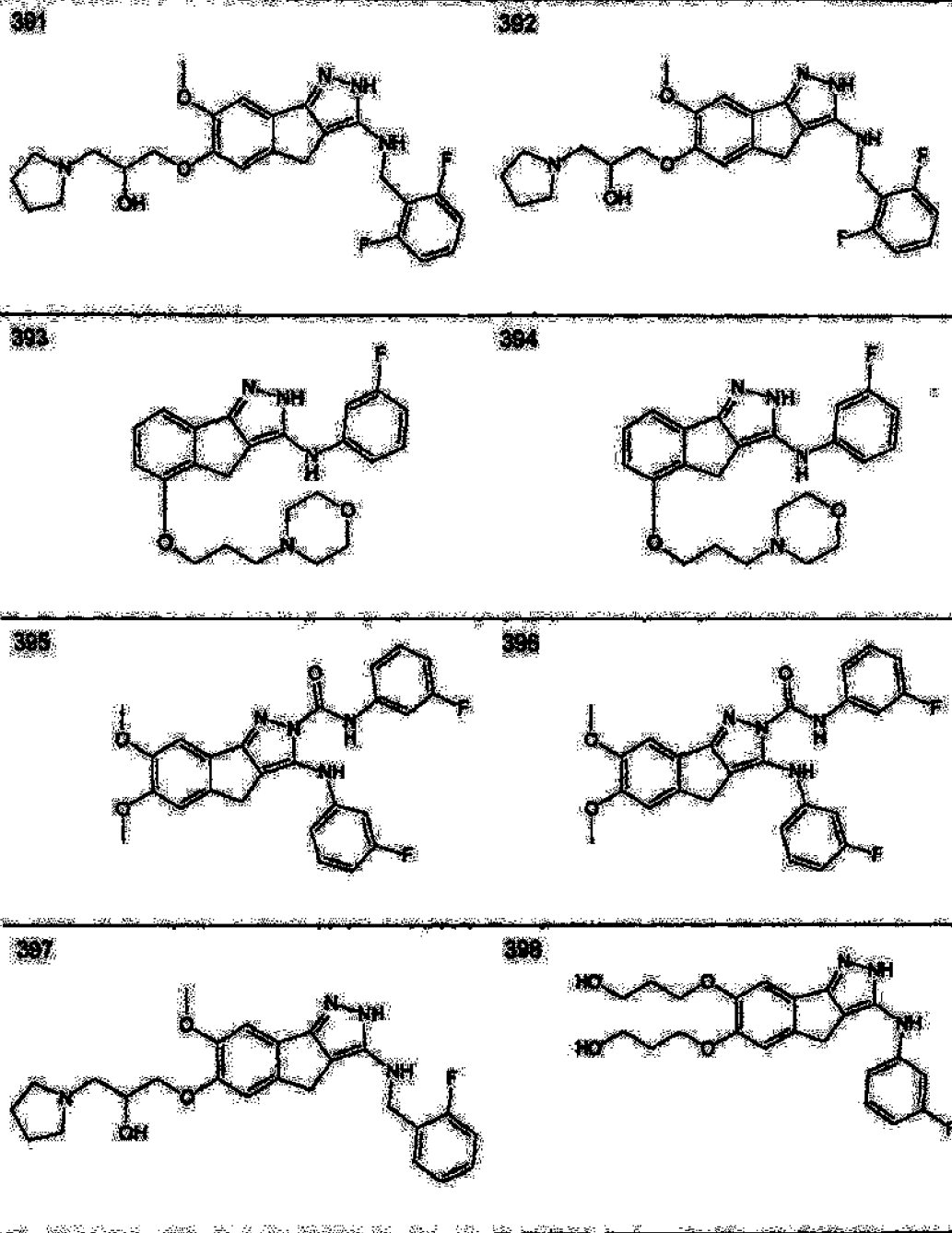
389



390

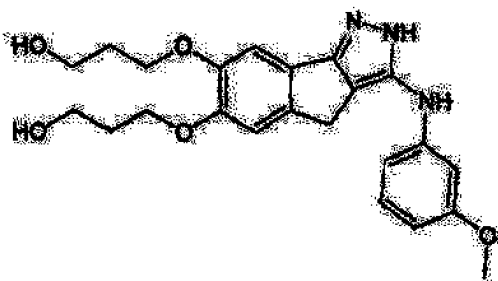


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

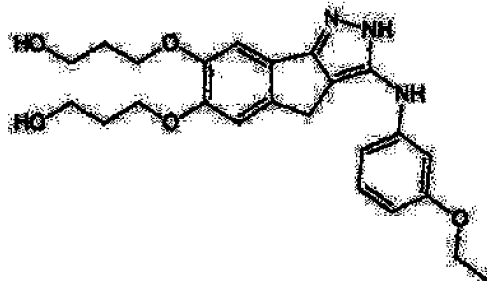


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

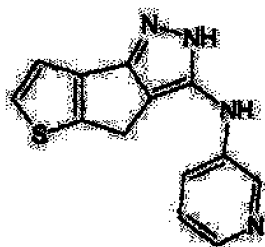
400



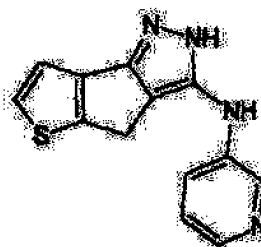
401



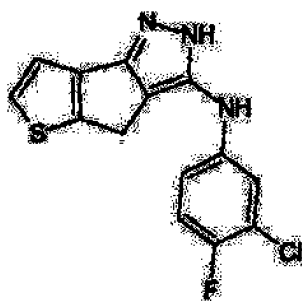
402



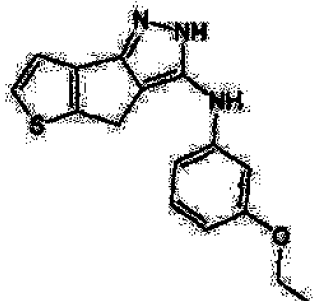
403



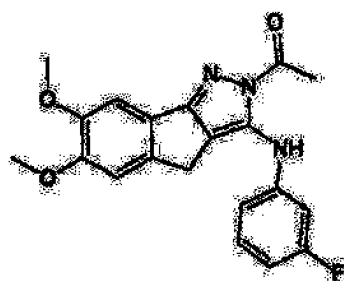
404



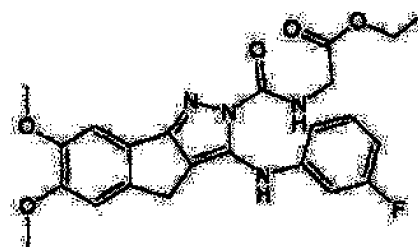
405



406

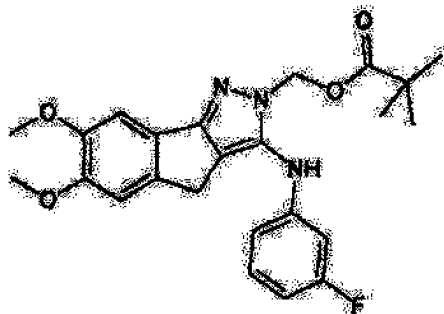


407

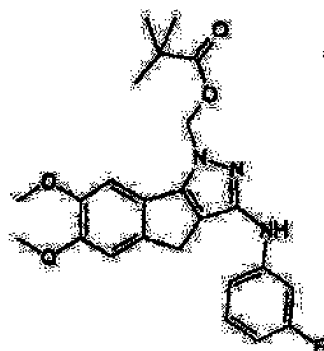


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

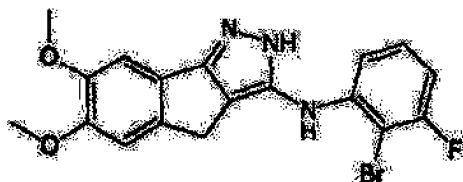
408



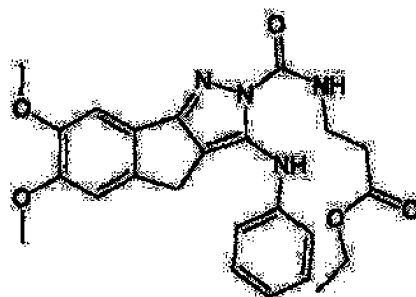
409



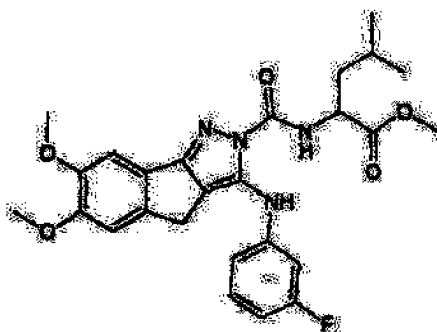
410



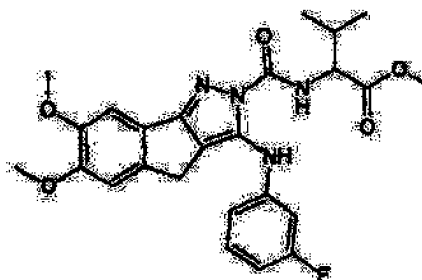
411



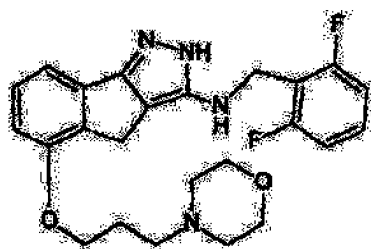
412



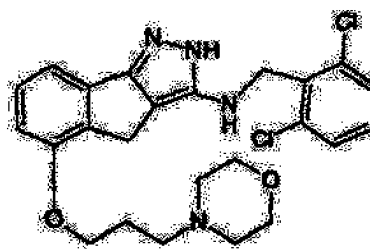
413



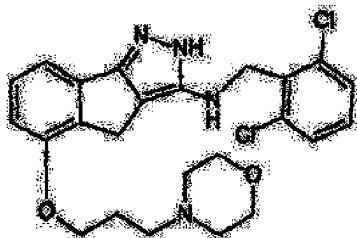
414



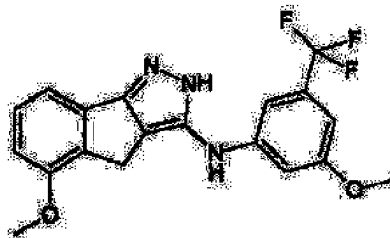
415



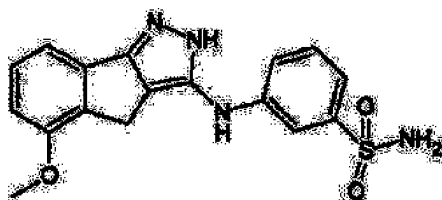
416



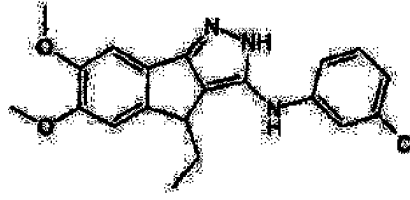
417



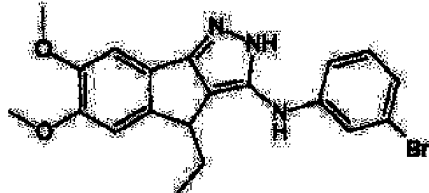
418



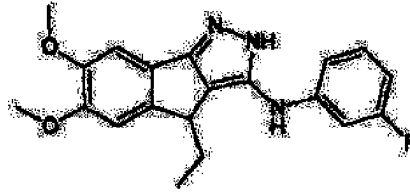
419



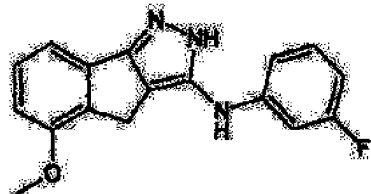
420



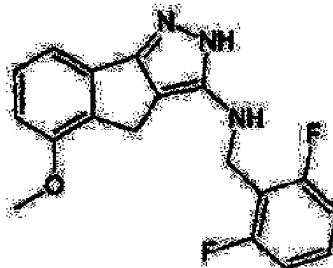
421



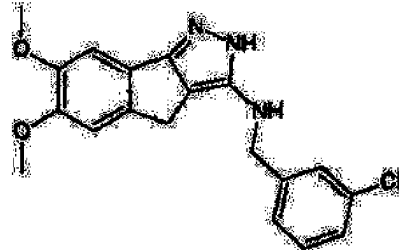
422



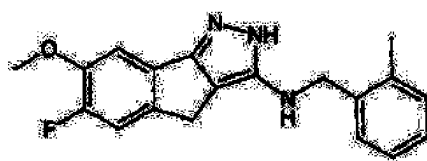
423



424



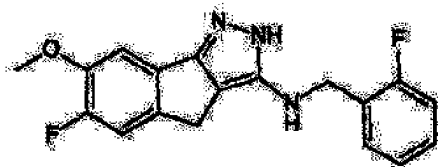
425



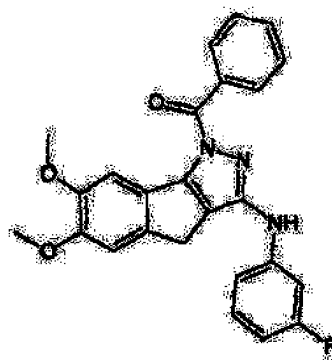
U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

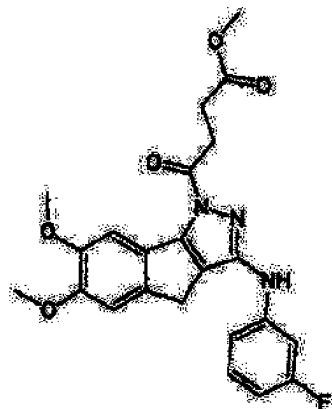
426



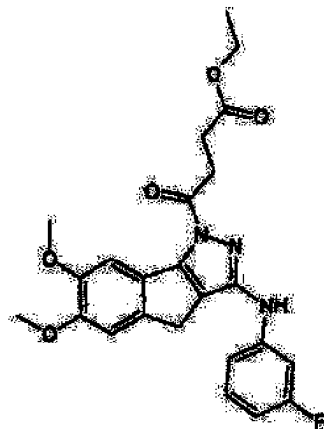
427



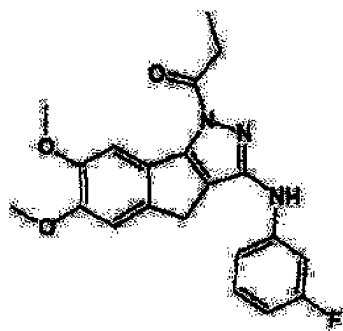
428



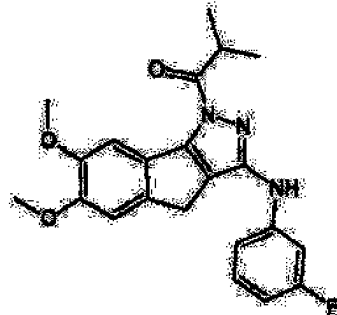
429



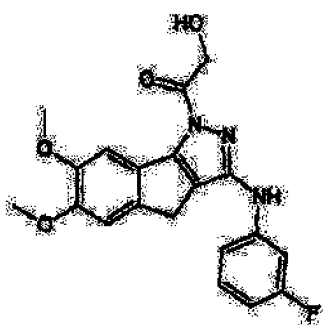
430



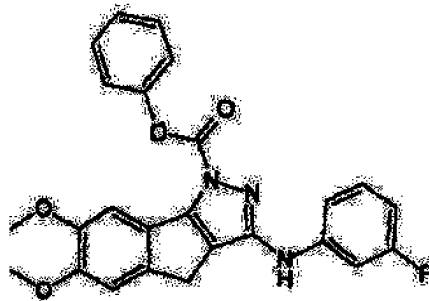
431



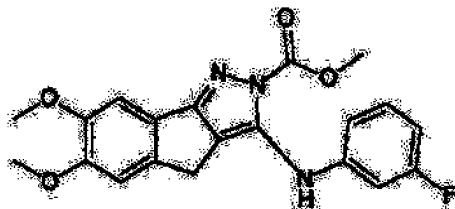
432



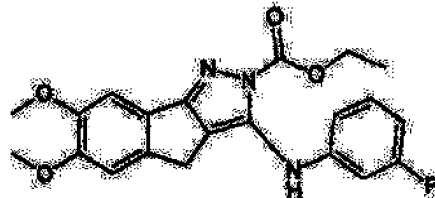
433



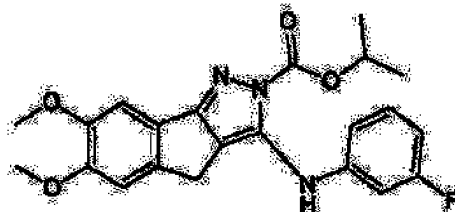
434



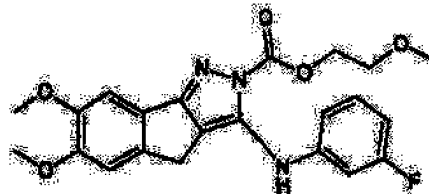
435



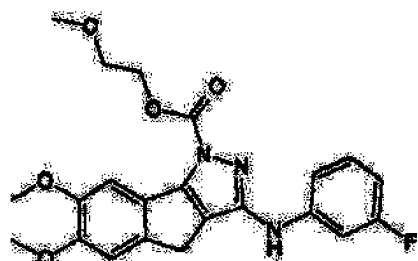
436



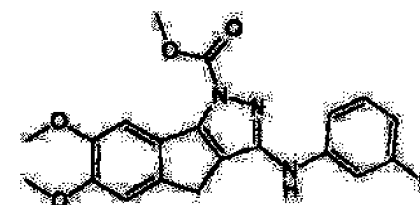
437



438

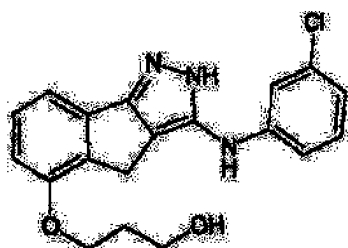


439

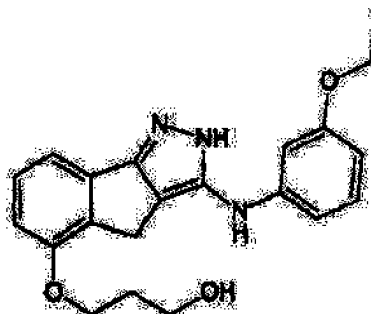


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

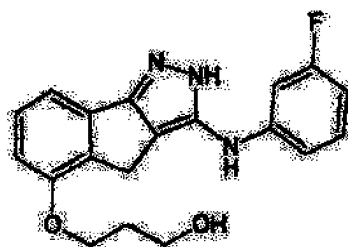
440



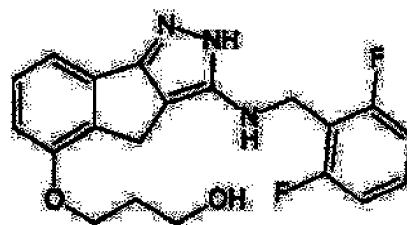
441



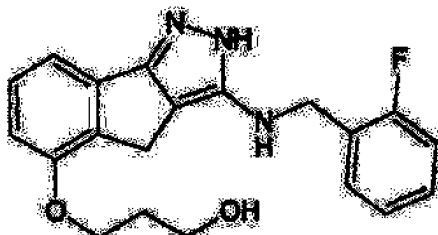
442



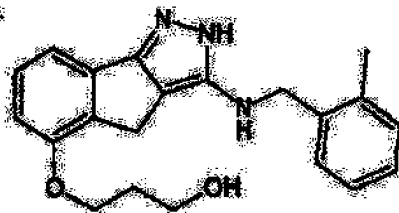
443



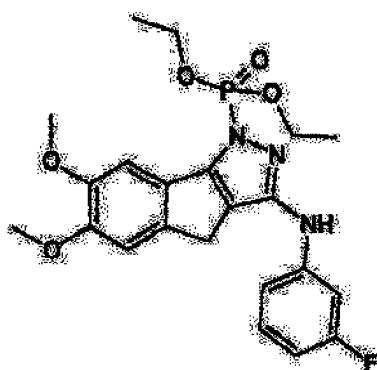
444



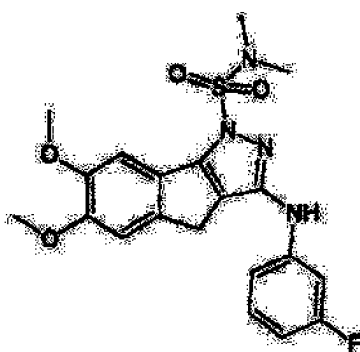
445



446

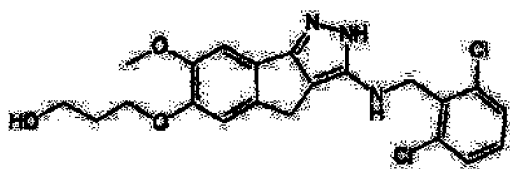


447

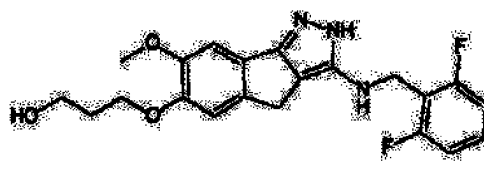


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

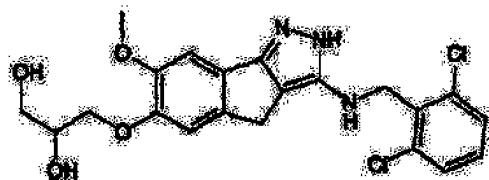
448



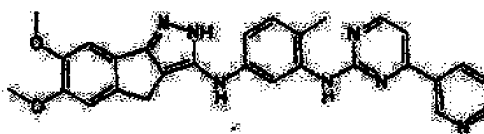
449



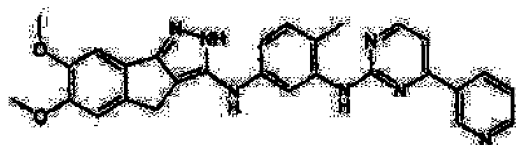
450



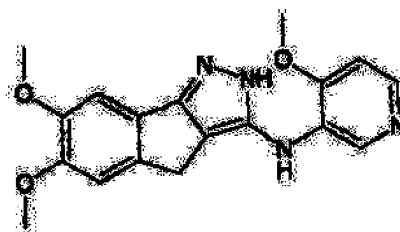
451



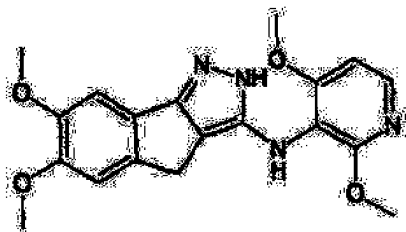
452



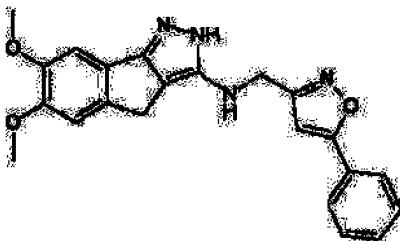
453



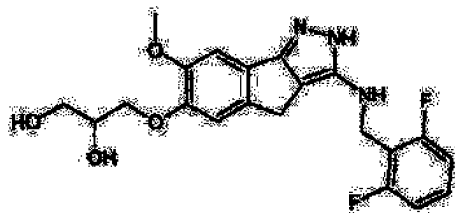
454



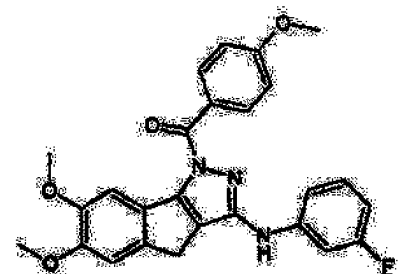
455



457



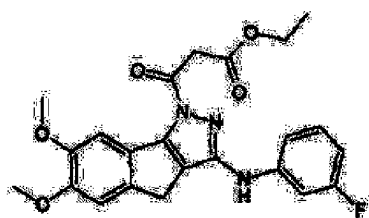
458



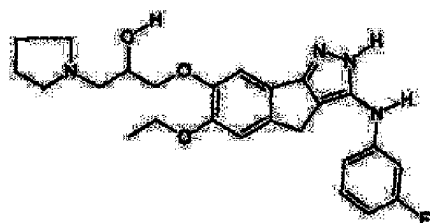
U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

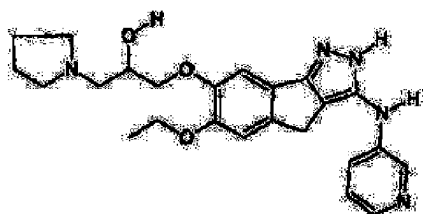
459



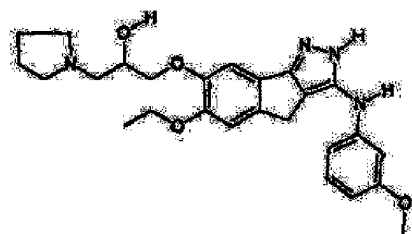
460



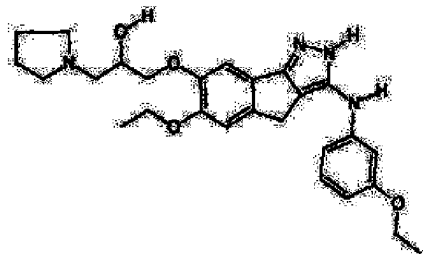
461



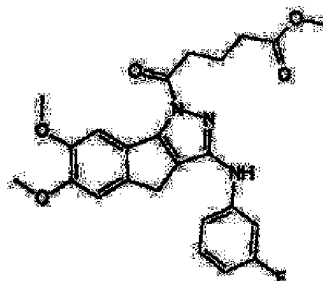
462



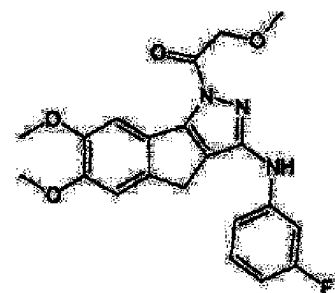
463



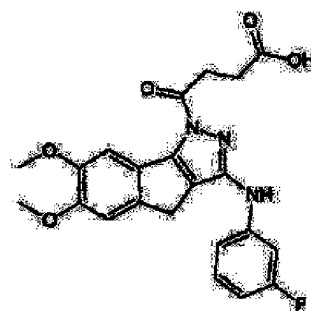
464



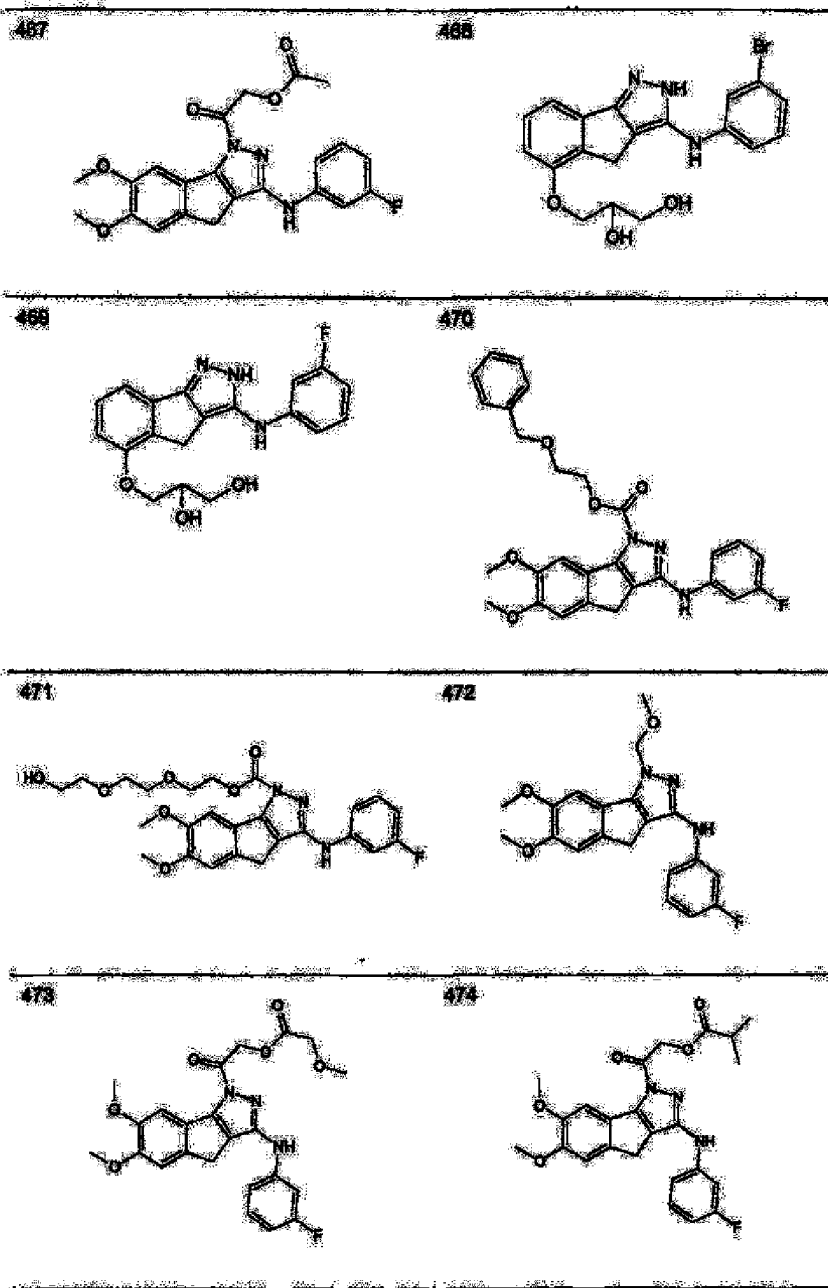
465



466

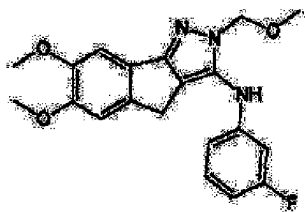


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

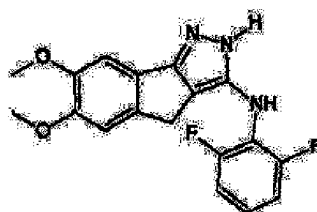


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

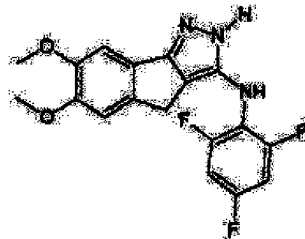
475



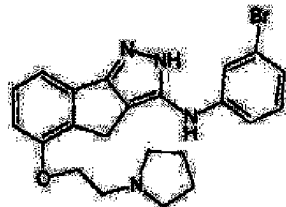
476



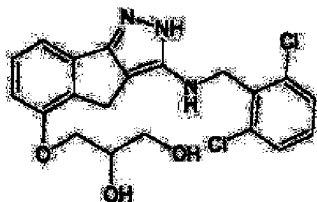
477



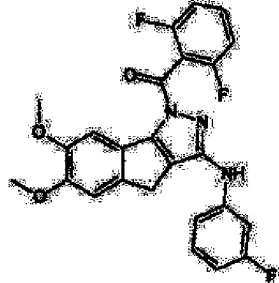
478



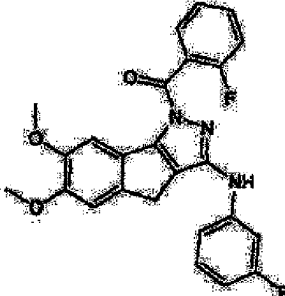
479



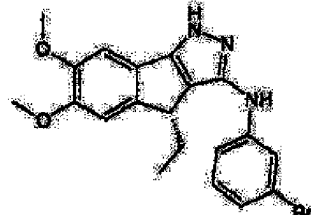
480



481

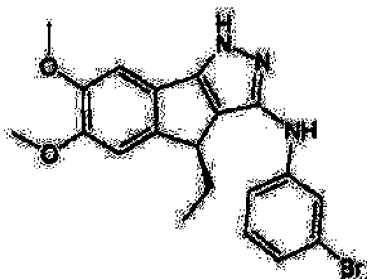


482

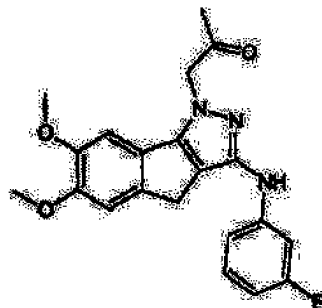


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

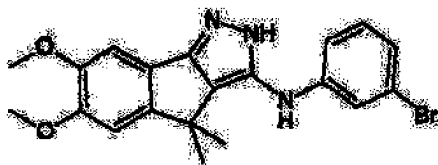
483



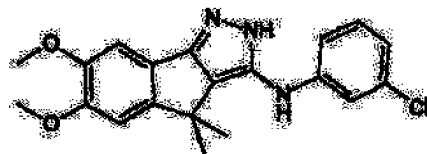
484



485



486



487



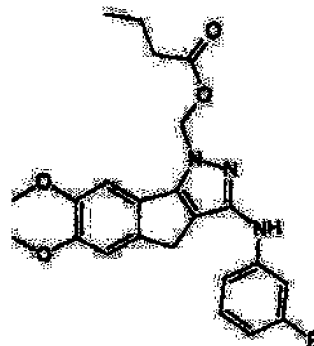
488



489



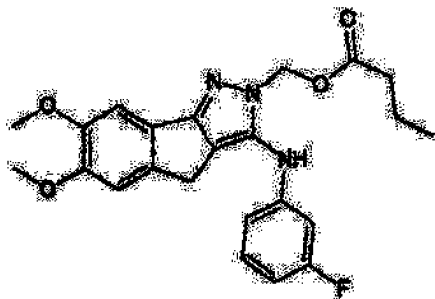
490



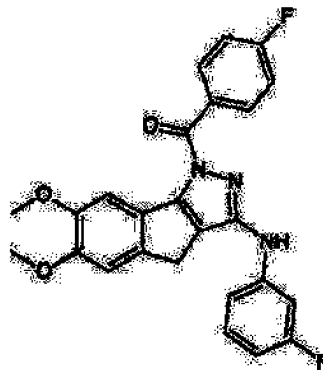
U A 8 0 8 2 0 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

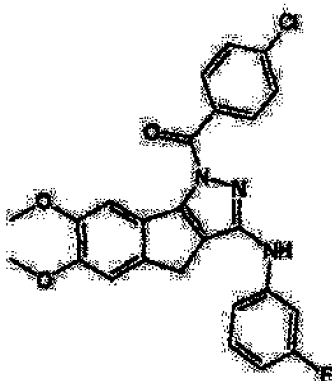
491



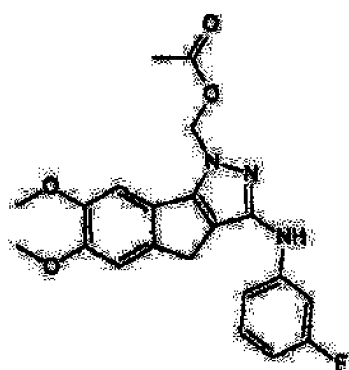
492



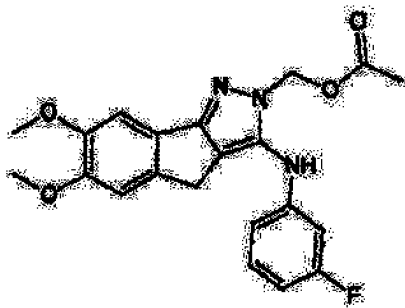
494



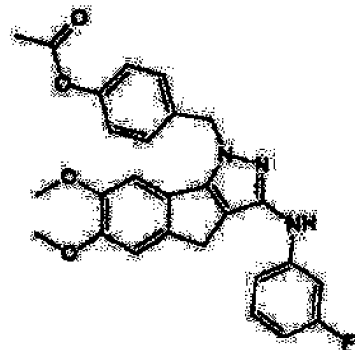
495



497



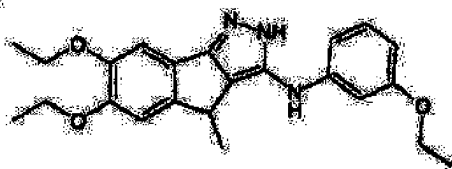
498



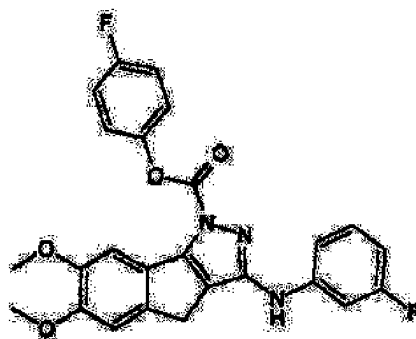
U A 8 0 8 2 0 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

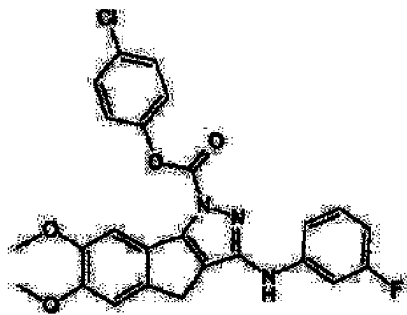
499



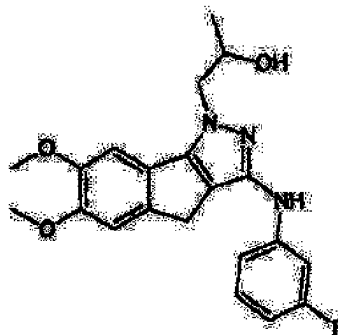
500



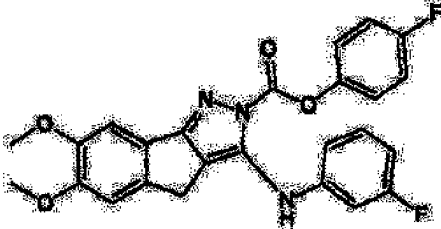
501



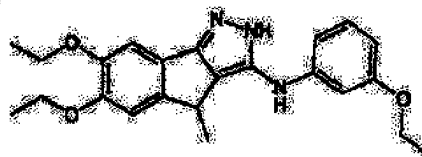
502



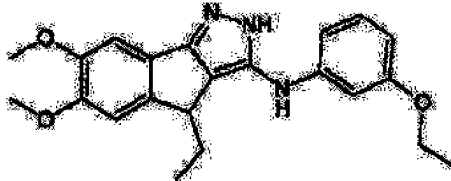
503



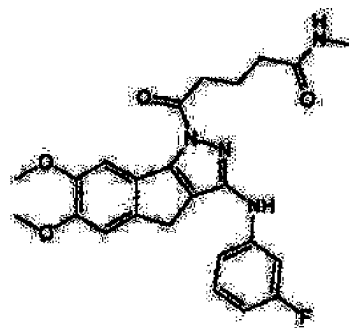
504



505



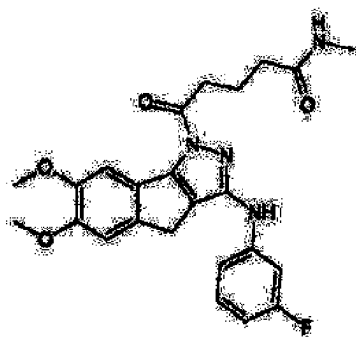
506



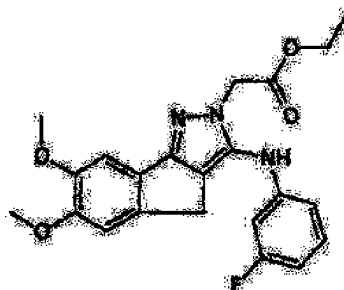
UVA 8082 G

UA 80820 C2

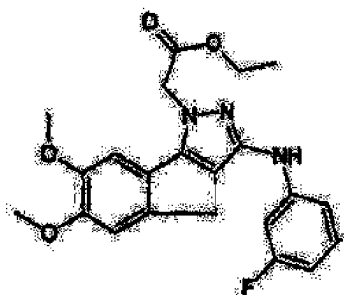
509



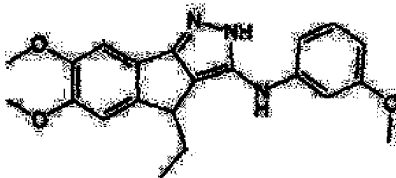
B10



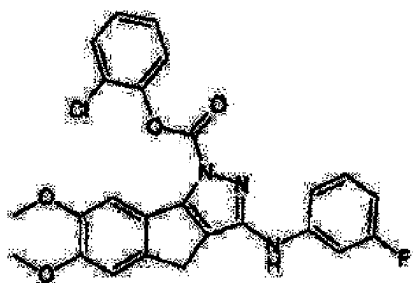
517



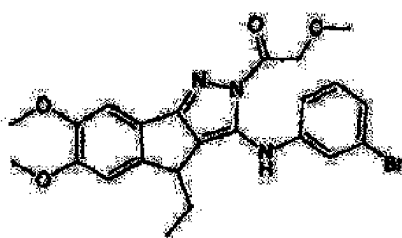
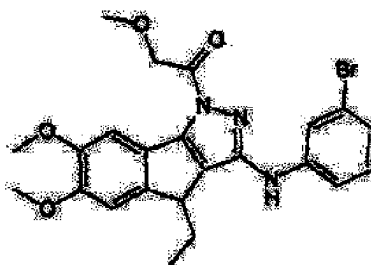
512



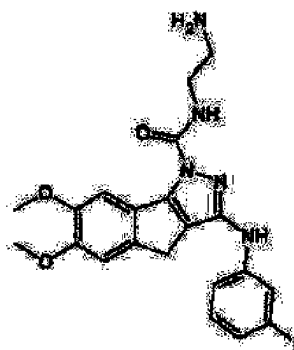
513



514

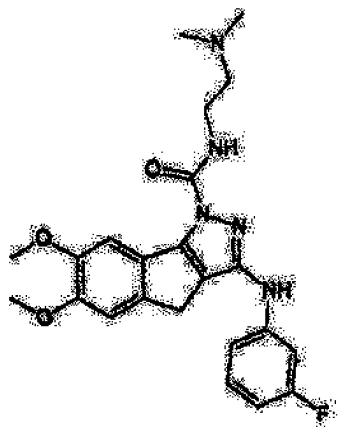


516

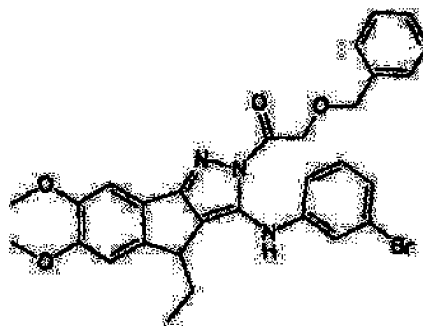


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

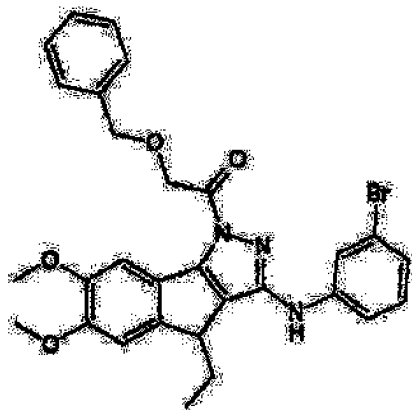
517



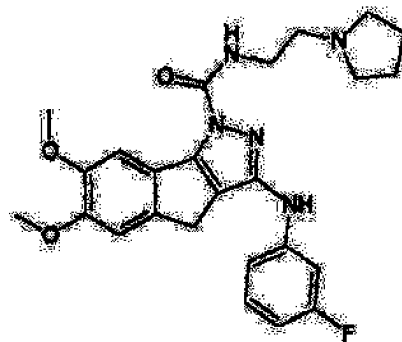
518



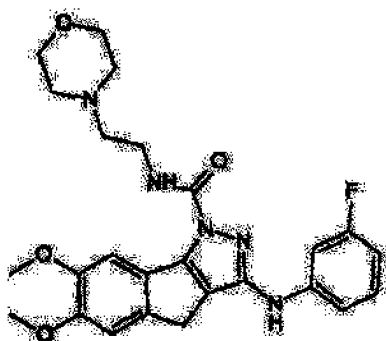
519



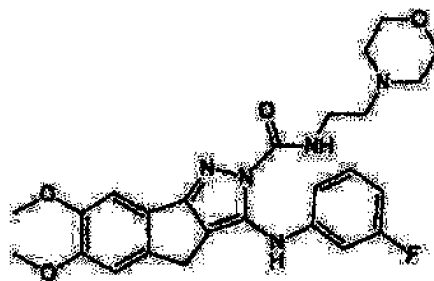
520



521



522



5

10

15

20

25

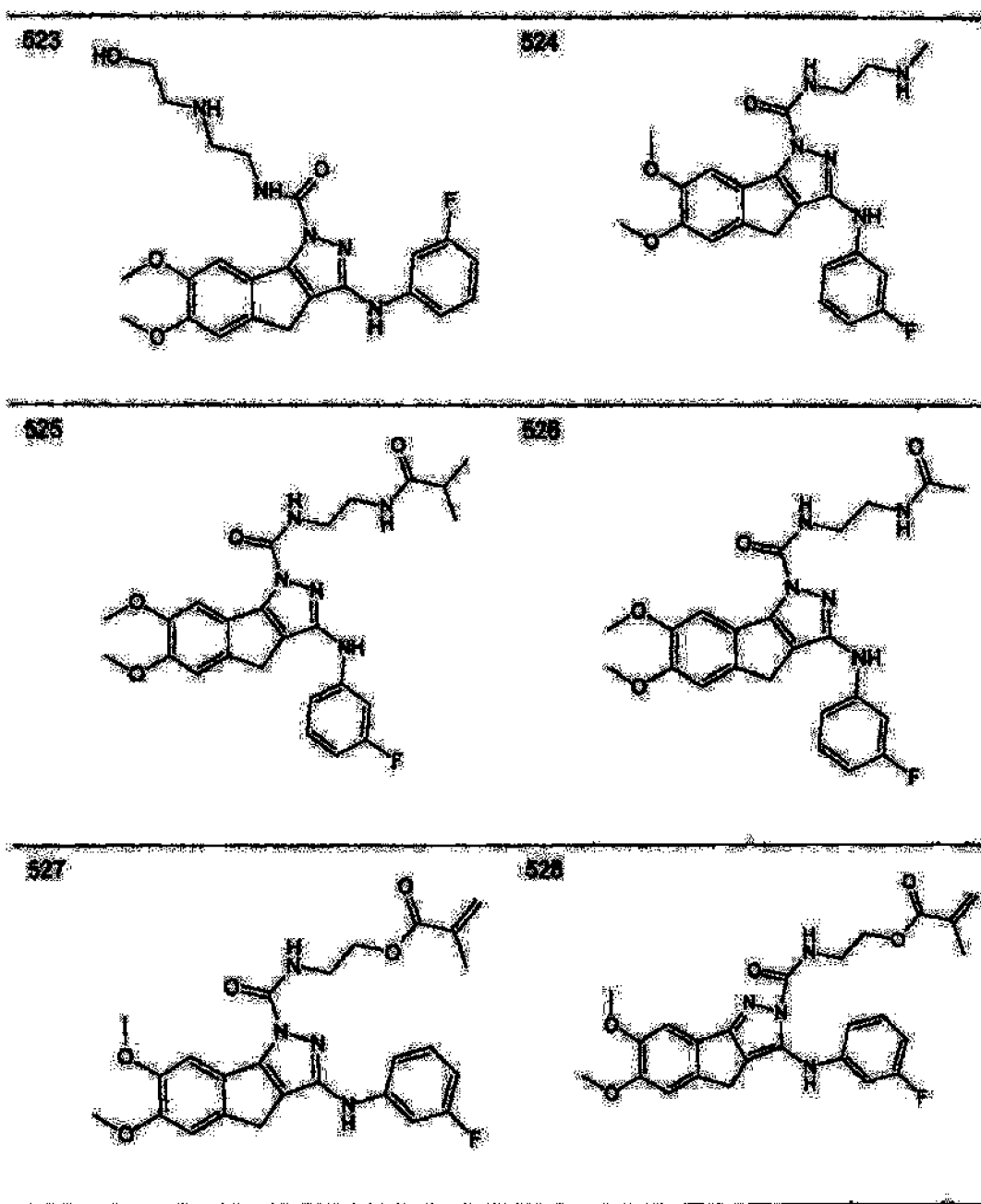
30

35

40

45

50

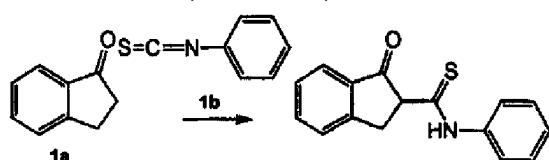


55 Наступні приклади наведені з метою ілюстрації різних способів синтезу для сполук даного винаходу і не мають на меті обмежити будь-яким чином даний винахід.

Приклад 1

1-оксо-індан-2-феніламід карботіонової кислоти. Проміжна сполука А (Спосіб А)

60



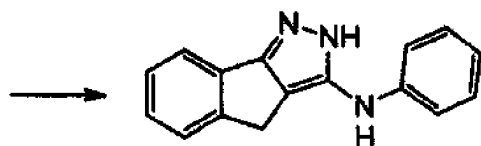
65

Проміжна сполука А

NaH (60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,25г, 6ммоль) та індан-1-он, Сполука 1а (0,50г, 3,79ммоль) у THF (5мл) змішували під аргоном. Дану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Потім до даної суміші додавали фенолізотіоціанат, Сполука 1b (0,46мл, 3,79ммоль). Ще через 5 хвилин дана реакція була завершена, як показав аналіз, виконаний за методом тонкошарової рідинної хроматографії, і реакційна суміш була вилита у розчин NH₄Cl з наступним її фільтруванням. 1-оксо-індан-2-феніламід карботіонової кислоти (проміжна сполука А) кристалізували із CH₃CN у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS m/z 268 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,5 (dd, 3H), 3,8 (d, .15H), 3,9 (s, 1,55 H), 4,3 (dd, 3H), 7,3 (t, 1H), 7,4-7,8 (m, 7,4 H), 7,9 (d, .6H), 10,6 (s, 3H), 12,1 (s,.3H), 14,1 (s,.7H).

Приклад 2

2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін, Сполука 1 (Спосіб А) Проміжна сполука А

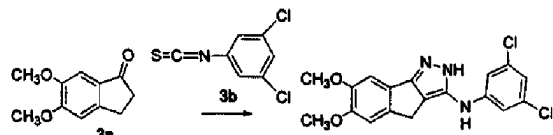


Сполука 1

(Проміжну сполуку А) 1-оксо-індан-2-феніламід карботіонової кислоти (0,35г, 1,31ммоль), етанол (2мл) та гідазин (0,043мл, 1,38ммоль) змішували у колбі під аргоном. Дану реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом 1 години, потім охолоджували, і розчинник випарювали до коричневого масла. Дане масло додатково розчиняли у CH₂Cl₂ і потім промивали 1N HCl, 3N NaOH та розсолем. Утворену в результаті органіку (0,31г) осушували (Na₂SO₄), фільтрували, і розчинник вилучали у вакуумі. Даний продукт виділяли методом силікагелевої хроматографії з 2% метанол:метиленхлоридом. Потім титульну сполуку (Сполука 1) кристалізували із суміші метилциклогексан:толуол у вигляді твердої речовини білого кольору. Тпл. 148-149°C; MS m/z 248 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,5 (s, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,0-7,3 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (dd, 2H), 8,4 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

Приклад 3

(3,5-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін, Сполука 19 (Спосіб А)

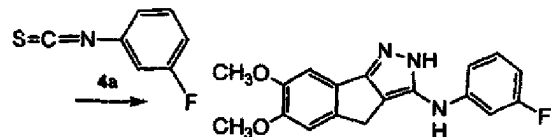


Сполука 19

Суміш 5,6-диметоксиіндан-1-ону, Сполука 3а (4г, 0,021моль), 3,5-дихлорофеніл ізотіоціанату, Сполука 3b (4,45г, 0,022моль) та THF (30мл) додавали при перемішуванні до літій гексаметилдисілану (26,9мл, 0,269моль) по краплях при кімнатній температурі. До даної реакційної суміші додавали гідазин (1,04мл, 0,032моль) та оцтову кислоту (1,65мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Дана реакція продовжувалась при 75°C протягом ночі. Утворену в результаті органіку спочатку розводили етилацетатом (100мл), потім промивали водою та соляним розчином, осушували (Na₂SO₄), і розчинник вилучали у вакуумі. Хімічні залишки піддавали рекристалізації із етанолу. Перший та другий виходи твердої фази поєднували та розчиняли у гарячому CH₃CN, до якого додавали рівний об'єм HCl-ефірного розчину для осадження титульної сполуки (Сполука 19), котру збирали та висушували під вакуумом при 60°C. Тпл. >270°C; MS m/z 376 та 378 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (s, 2H).

Приклад 4

(3-фторо-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін, Сполука 14 (Спосіб А)



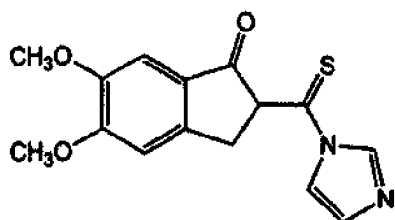
Сполука 14

Суміш 5,6-диметоксиіндан-1-ону, Сполука 3а (3,0г, 0,0154моль), 3-фторо-феніл ізотіоціанату, Сполука 4а (2,4г, 0,0157моль) та THF (3,0мл) додавали при перемішуванні до літій гексаметилдисілану (15,4мл, 0,0154моль) по краплях при кімнатній температурі. Дану реакційну суміш перемішували протягом 12 годин. До даної реакційної суміші додавали гідазин (0,75мл, 0,0154моль) та оцтову кислоту (0,96мл), і дану суміш потім нагрівали при температурі перегонки протягом 24 годин. Утворену в результаті суміш спочатку додавали до води (30мл) і потім екстрагували CH₂Cl₂. Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO₃, потім

промивали водою та соляним розчином, осушували (Na_2SO_4), і розчинник вилучали у вакуумі. Залишок розчиняли у гарячому CH_3CN . Потім до даної суміші додавали один еквівалент HCl -ефірного розчину для осадження титульної сполуки. Осад розчиняли у CH_3CN та обезбарвлювали деревним вугіллям і піддавали рекристалізації з одержанням Сполуки 14 у вигляді твердої речовини білуватого кольору. MS m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 3,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,58 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 9,2 (br s, 1H).

Приклад 5

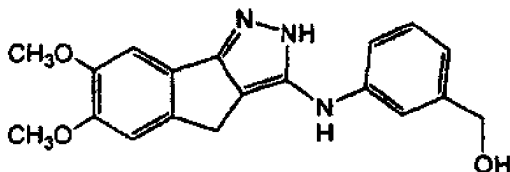
2-(імідазол-1-карботіол)-5,6-диметокси-індан-1-он, Проміжна сполука В (Спосіб В)



Літій біс(триметилсиліл)амід у THF (11мл, 11ммоль) та THF (20мл) змішували при перемішуванні у сухій колбі під атмосферою азоту. У колбу вводили 5,6-диметоксиіндан-1-он (1,92г, 10ммоль) у 15мл THF. Потім дану реакційну суміш охолоджували на бані сухий лід-ацетон. Реакційний розчин перемішували при -78°C протягом 5 годин, потім гасили 40мл насиченого розчину NH_4Cl та підігрівали до кімнатної температури. Водний розчин даної суміші двічі екстрагували етилацетатом з утворенням титульної сполуки в органічному розчиннику. Дану суміш промивали водою та насиченим розчином NaCl , осушували (Na_2SO_4), і розчинник вилучали у вакуумі. 2-(імідазол-1-карботіол)-5,6-диметокси-індан-1-он одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Аналіз, проведений методом вискоєфективної рідинної хроматографії, показав, що продукт чистий. MS m/z 303 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

Приклад 6

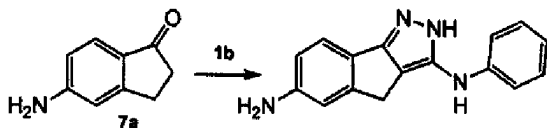
[3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл-аміно)-феніл]-метанол. Сполука 36 (Спосіб В)



2-(імідазол-1-карботіол)-5,6-диметокси-індан-1-он, проміжна сполука В (1,0г, 3,3ммоль), змішували з 3-амінобензиловим спиртом (0,40г, 3,3ммоль) та 30мл THF у колбі. 5,6-диметокси-1-оксо-індан-2-карботіонова кислота (3-гідроксиметил-феніл)-амід був одержаний після перемішування даної реакційної суміші протягом 4 годин при кімнатній температурі. Вискоєфективна рідинна хроматографія/MS m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Проміжну сполуку не виділяли, дану суміш змішували з гідрaziном (0,13мл, 4ммоль) та оцтовою кислотою (2-3 краплі). Суміш нагрівали при 78°C протягом 12 годин. Потім даний реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над Na_2SO_4 . Розчинник вилучали, і титульну сполуку очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки з оберненою фазою $\text{C}-18$ та $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ як градієнтних розчинів. Титульну сполуку, [3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл-аміно)-феніл]-метанол, Сполука 36, одержували у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC:100% (uv 214 nm); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 3,40 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,22 (d, 2H).

Приклад 7

N3-феніл-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін. Сполука 66 (Спосіб С)



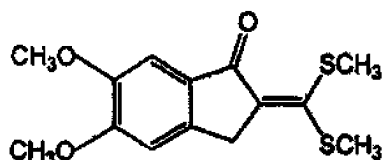
Сполука 66

NaNH (60% дисперсія у мінеральному маслі (0,25г, 6ммоль) та безводний THF (25мл) змішували у колбі під атмосферою аргону. Потім при перемішуванні до даної реакційної суміші додавали 5-аміноіндан-1-он, Сполука 7а (0,22г, 15ммоль), та фенілізотіоціанат, Сполука 1b (0,18мл, 15ммоль). Після розмішування даної реакційної суміші при кімнатній температурі протягом однієї години додавали гідрaziн (0,45мл, 75ммоль) і потім оцтову кислоту (0,070мл, 2,25ммоль). Дану реакцію продовжували при 70°C при перемішуванні протягом ночі. Потім суміш розводили насиченим водним NaHCO_3 , екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Отриманий матеріал очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з одержанням титульної сполуки (Сполука 66) у вигляді TFA солі. MS m/z 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H

ЯМР (DMSO-d₆): 3,50 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,80 (bs, 1H); HPLC:100%(uv 214).

Приклад 8

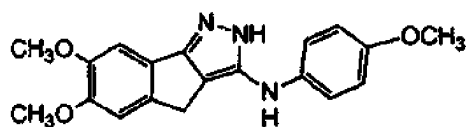
2-(біс-метилсульфаніл-метилен)-5,6-диметокси-індан-1-он, Проміжна сполука D (Спосіб D)



NaH (60% дисперсія у мінеральному маслі; 3,37г, 44,3ммоль), дисульфід вуглецю (3,37г, 44,3ммоль) та THF (50мл) вводили у суху колбу під атмосферою азоту. Реакційну колбу охолоджували на бані лід-вода, і потім додавали 5,6-диметокси-індан-1-он, Сполука 3а (7,1г, 37ммоль) у THF (50мл). Дану реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Потім додавали метилйодид (5,2мл, 44,3ммоль). Утворений в результаті реакційний розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали водний розчин NH₄Cl (150мл) з наступним додаванням етилацетату (150мл). Водний шар відокремлювали та екстрагували етилацетатом два рази. Органічний розчин промивали водою, і додавали насичений розчин NaCl. Даний розчин осушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Утворену в результаті тверду речовину розтирали з етанолом з одержанням 2-(біс-метилсульфаніл-метилен)-5,6-диметокси-індан-1-ону, Проміжна сполука D, у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS m/z 297 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Приклад 9

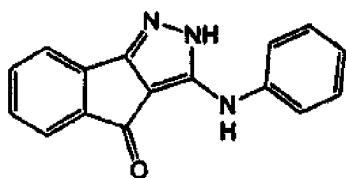
(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін, Сполука: (Спосіб D)



50мг (0,17ммоль) проміжної сполуки D (одержаної як описано у Прикладі 8 вище), 25мг 4-метоксианіліну (0,2ммоль) та 1мл оцтової кислоти помішували у реакційну колбу. Дану суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Потім суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали, осушували та концентрували з утворенням темно-коричневого залишку. Даний залишок суспендували в етанолі та змішували з 0,050мл гідразину. Потім реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом ночі, розводили етилацетатом і потім промивали водою, осушували та концентрували. Неочищений продукт піддавали очищенню на силікагелевій колонці з використанням суміші метиленхлориду та метанолу як елюенту. Чисті фракції збирали і концентрували з одержанням титальної сполуки (Сполука 6), (6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-аміну, у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS m/z 338 (M+H)⁺; HPLC:99% чистоти (uv); ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,29 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,80 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,3 (s, 1H).

Приклад 10

3-Феніламіно-2H-індено[1,2-с]піразол-4-он. Сполука 35 (Спосіб E)

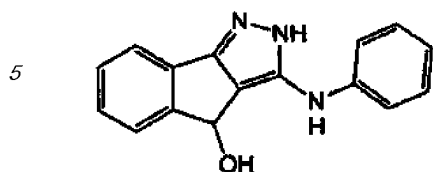


1,3-індіон (5г, 0,0342моль) та феніл ізотіоціанат, Сполука 1b (4,1мл, 0,0342моль), вводили в ацетонітрил (50мл) та охолоджували до 0°C. Потім по краплях додавали DBU (10,2мл, 0,0684моль), і дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, потім повільно додавали метилйодид (3,2мл, 0,051моль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин, потім гасили 50/50 розчином оцтова кислота/вода (300мл). Осад відфільтровували та промивали водою.

Осад (0,50г, 0,0017моль), гідразин (0,08мл, 0,0026моль) та оцтову кислоту (0,5мл, 0,006моль) добавляли разом до ацетонітрилу (10мл) і потім перемішували при 75°C протягом чотирьох годин. Дану реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували етилацетатом, промивали розсолем та осушували над сульфатом натрію. Розчинник вилучали у вакуумі. Утворений в результаті неочищений матеріал розтирали з дихлорометаном та метанолом з одержанням титальної сполуки (Сполука 35), 3-феніламіно-2H-індено[1,2-с]піразол-4-ону. MS m/z 262 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 6,92 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 9,60 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

Приклад 11

3-феніламіно-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-4-ол, Сполука 50 (Спосіб E)

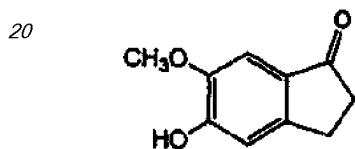


10 Сполуку 35, що була одержана у Прикладі 10 (0,15г, 0,00057моль), суспендували у суміші 50/50 DCM/MeOH (50мл), до якої додавали борогідрид натрію (800мг). Дану реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагували етилацетатом, промивали розсолем та осушували над сульфатом натрію. Розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал розтирали з дихлорометаном та метанолом з одержанням титильної сполуки,

15 3-феніламіно-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-4-олу. MS m/z 264 ($M+H$)⁺; ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 5,28 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,19 (m, 6H), 7,34 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

Приклад 12

5-гідрокси-6-метокси-індан-1-он, Проміжна сполука H

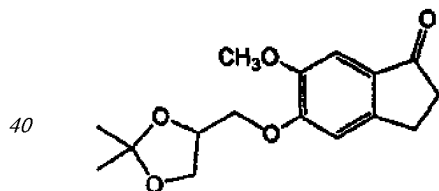


25 Суміш 5,6-диметоксиіндан-1-ону (25,0г, 0,13моль), хлориду літію (20,0г, 0,47моль) та DMF (200,0мл) змішували при 160°C протягом 60 годин. Додавали воду (400,0мл), і дану суміш промивали етилацетатом. Водний шар підкислювали 2N HCl та екстрагували етилацетатом (2x300,0мл). Органічний шар промивали розсолем, і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню на силікагелевій колонці з використанням DCM/MeOH (97/3) як елюенту. Розчинник вилучали у вакуумі з одержанням

30 5-гідрокси-6-метокси-індан-1-ону (Проміжна сполука H) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. MS m/z 179 ($M+H$)⁺. 179 m/z . Дана титильна сполука (Проміжна сполука H) є відомою сполукою і може бути також отримана шляхом деметилування 5,6-диметоксиіндан-1-ону з використанням KCN/DMSO при 100 °C [J.M. Saa et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 589].

Приклад 13

35 5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл-метокси)-6-метокси-індан-1-он, Проміжна сполука I

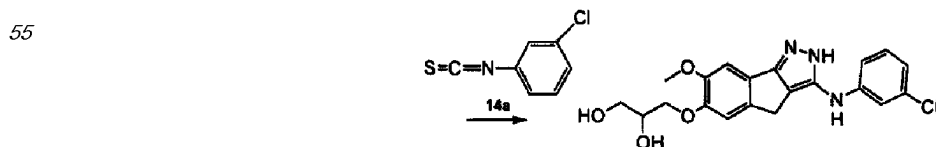


45 Суміш 5-гідрокси-6-індан-1-ону, Проміжна сполука H (0,50г, 0,0028моль), 4-хлорометил-2,2-диметил-1,3-діоксолану (0,766мл, 0,0056моль), карбонату калію (1,54г, 0,011моль) та DMF (20,0мл) перемішували при 95°C протягом 3 діб. Додавали воду (150,0мл), і дану суміш екстрагували етилацетатом (2x150мл). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , розсолем та осушували над сульфатом натрію. Потім розчинник видаляли у вакуумі з одержанням

50 5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-іл-метокси)-6-метокси-індан-1-ону, (Проміжна сполука I) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. MS m/z 293 ($M+H$)⁺.

Приклад 14

3-[3-((3-хлоро-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси)]-пропан-1,2-діол. Сполука 289 (Спосіб A)



Проміжна сполука I

Сполука 259

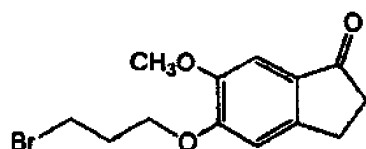
60 Суміш 5-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл-метокси)-6-метокси-індан-1-ону (проміжна сполука I) (0,30г, 0,001моль), 3-хлоро-феніл ізотіоціанату (Сполука 14a) (0,14мл, 0,0011моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях при кімнатній температурі до літій гексаметилдисилану (1,2мл, 0,0012моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали гідазин (0,070мл, 0,0022моль) та оцтову кислоту (0,132мл, 0,0022моль), і дану суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. Утворену в

65

результаті суміш спочатку додавали до води (10мл) і потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO_3 , потім промивали водою та соляним розчином, осушували (Na_2SO_4), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та перетворювали у потрібний продукт шляхом витримки у 0,1% розчині TFA. Ліофілізація дала титульну сполуку, 3-[3-[(3-хлоро-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси]-пропан-1,2-діол, у вигляді білого порошку. MS m/z 402 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d_6): 3,41 (s, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H).

Приклад 15

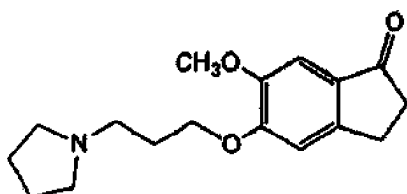
5-(3-бromo-пропокси)-6-метокси-індан-1-он, Проміжна сполука J



Суміш 5-гідрокси-6-метокси-індан-1-ону (проміжна сполука H) (5,0г, 0,028моль), 1,3-дибромопропану (5,7мл, 0,056моль) та гідриду натрію (1,2г, 0,028моль) розмішували у 50мл DMF при кімнатній температурі протягом ночі під атмосферою аргону. Дану реакційну суміш гасили водою (150мл), екстрагували етилацетатом, потім промивали 1N HCl та розсоллом. Екстракт осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням титульної сполуки, 5-(3-бromo-пропокси)-6-метокси-індан-1-ону. MS m/z 297 (M+H)⁺.

Приклад 16

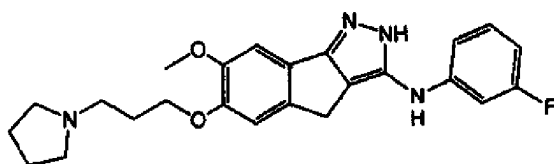
6-метокси-5-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-індан-1-он, Проміжна сполука K



Суміш 5-(3-бromo-пропокси)-6-метокси-індан-1-ону (Проміжна сполука J) (2,0г, 0,0066моль) та піролідину (1,7мл, 0,02моль) перемішували у 50мл DME (1,2-диметоксietан) при кімнатній температурі протягом ночі під атмосферою аргону. Дану реакцію гасили водою (150мл) та підкислювали 1N HCl (50мл). Водний розчин промивали етилацетатом, підлговували 3N NaOH (25мл) та екстрагували етилацетатом. Після промивання розсоллом та осушування над сульфатом натрію розчинник вилучали у вакуумі з одержанням титульної сполуки. MS m/z 290 (M+H)⁺.

Приклад 17

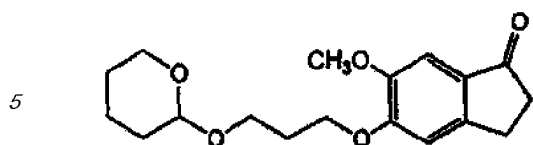
(3-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін.
Сполука 180 (Спосіб A)



Суміш 6-метокси-5-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-індан-1-ону (проміжна сполука K, 0,45г, 0,00155моль), 3-фторо-феніл ізотіоціанату (Сполука 4a) (0,19мл, 0,0017моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях при кімнатній температурі до літій гексаметилдисилану (1,8мл, 0,0018моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали гідазин (0,095мл, 0,003моль) та оцтову кислоту (0,180мл, 0,003моль). Потім реакційну суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. Утворену в результаті суміш спочатку додавали до води (10мл) і потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO_3 , потім водою та соляним розчином, осушували (Na_2SO_4), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Ліофілізація дала титульну сполуку, (3-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін, у вигляді білого порошку. MS m/z 423 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d_6): 1,88 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (dd, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 6,52 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,18 (m, 4H), 8,80 (br s, 1H), 9,7 (brs, 1H).

Приклад 18

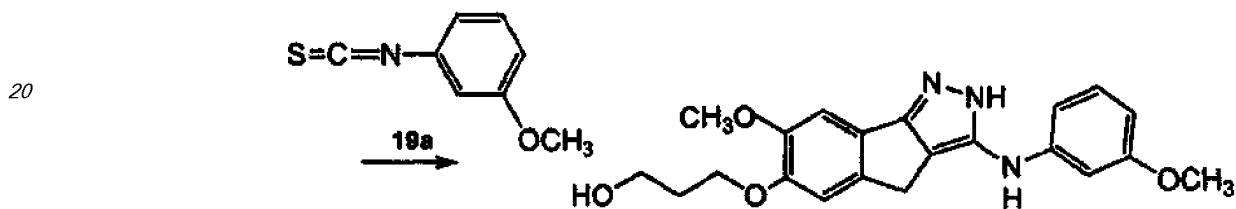
6-метокси-5-[3-(тетрагідро-піран-2-іл-окси)-пропокси]-індан-1-он, Проміжна сполука L



Суміш 5-гідрокси-6-метокси-індан-1-ону (проміжна сполука Н, 2,98г, 0,017моль), 2-(3-хлоро-пропокси)-тетрагідро-пірану (Сполука 18а) (6,0г, 0,034моль) та карбонату калію (10,0г, 0,0725моль) розмішували у 50мл DMF при 80°C протягом ночі під атмосферою аргону. Потім дану реакційну суміш розводили 200мл етилацетату та промивали три рази водою. Після осушування над сульфатом натрію розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал, що твердів при витримці, дав титульну сполуку, 6-метокси-5-[3-(тетрагідро-піран-2-іл-окси)-пропокси]-індан-1-он. MS m/z 309 (M+H)⁺.

Приклад 19

15 3-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси]-пропан-1-ол, Сполука 266 (Спосіб А)



25

Проміжна сполука L

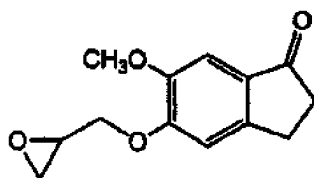
Сполука 266

30 Суміш 6-метокси-5-[3-(тетрагідро-піран-2-іл-окси)-пропокси]-індан-1-ону (проміжна сполука L) (0,16г, 0,0005моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях до літій гексаметилдисилану (0,7мл, 0,0007моль) при кімнатній температурі при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали гідразин (0,035мл, 0,0011моль) та оцтову кислоту (0,66мл, 0,0011моль), і потім дану суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. До утвореної в результаті суміші додавали спочатку воду (10мл), і потім дану суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO₃, потім промивали водою та соляним розсолом, осушували (Na₂SO₄), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та перетворювали у потрібний продукт після витримки у 1% TFA у CH₃CN:водний розчин. Ліюфілізація дала титульну сполуку, 3-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси]-пропан-1-ол, у вигляді білого порошку. MS m/z 382 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,88 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H).

Приклад 20

6-метокси-5-оксиранілметокси-індан-1-он, Проміжна сполука М

45



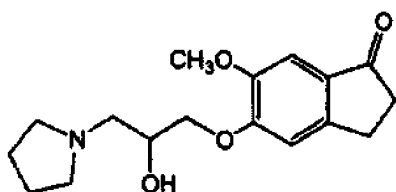
50

Суміш 5-гідрокси-6-метокси-індан-1-ону (проміжна сполука Н, 5,0г, 0,028моль), 2-хлорометил-оксирану (4,4мл, 0,056моль) та карбонату калію (11,6г, 0,084моль) перемішували у 50мл DMF при 70°C протягом ночі під атмосферою аргону. Дану реакційну суміш потім розводили 200мл етилацетату та промивали 3 рази водою. Зазначений етилацетатний розчин осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням титульної сполуки (Проміжна сполука М). MS m/z 236 (M+H)⁺.

Приклад 21

5-(2-гідрокси-3-піролідин-1-іл-пропокси)-6-метокси-індан-1-он, Проміжна сполука N

60

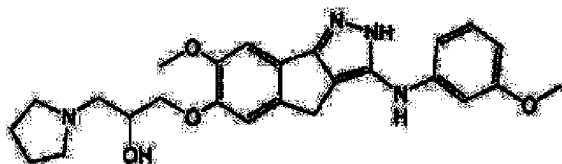


65

Суміш 6-метокси-5-оксиранілметокси-індан-1-ону (Проміжна сполука М, 2,5г, 0,0106моль) та піролідину (0,9мл, 0,011моль) розмішували у 50мл DME при 50°C протягом 5 годин під атмосферою аргону. Потім додавали 150мл етилацетату, і даний розчин промивали водою (2х). Після екстрагування 2N HCl водний кислотний шар підлугували 3N NaOH та екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти промивали розсолем, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Утворений в результаті залишок розтирали з діетиловим ефіром з одержанням титильної сполуки. MS m/z 306 (M+H)⁺.

Приклад 22

1-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол, Сполука 270 (спосіб А)

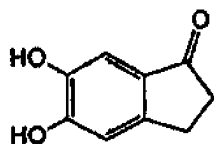


Суміш 5-(2-гідрокси-3-піролідин-1-іл-пропокси)-6-метокси-індан-1-ону (Проміжна сполука N) (0,16г, 0,0005моль), 3-метокси-феніл ізотіоціанату (Сполука 19а) (0,08мл, 0,0006моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях при кімнатній температурі до літій гексаметилдисилану (0,7мл, 0,0007моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали гідрозин (0,035мл, 0,0011моль) та оцтову кислоту (0,66мл, 0,0011моль). Потім реакційну суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. До утвореної в результаті суміші спочатку додавали воду (10мл), і потім дану реакційну суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO₃, потім промивали водою та соляним розчином, осушували (Na₂SO₄), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Ліофілізація дала титильну сполуку,

1-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-іл-окси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол, у вигляді білого порошку. MS m/z 451 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,89 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 9,60 (brs, 1H).

Приклад 23

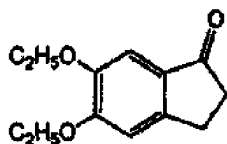
5,6-дигідрокси-індан-1-он, Проміжна сполука О



Розчин 5,6-диметоксиіндан-1-ону (Сполука 3а) (19г, 0,094моль) у 200мл метиленхлориду охолоджували при -78°C на бані сухий лід/іPrOH. Потім до цього розчину додавали по краплях 200мл (0,2моль) 1М розчину BBr₃ CH₂Cl₂. Утворений в результаті розчин перемішували при -78°C протягом 2 години і потім при 0°C протягом 1 години. Потім даний розчин знову охолоджували до -78°C на бані сухий лід/іPrOH та гасили 50мл MeOH. Розчин випарювали на роторному випарнику до сухого стану, тверду речовину знову розчиняли у MeOH і знову концентрували ще два рази. Тверда речовина червоного кольору, титильна сполука, була застосована у наступних реакціях без додаткового очищення. MS m/z 165 (M+H)⁺.

Приклад 24

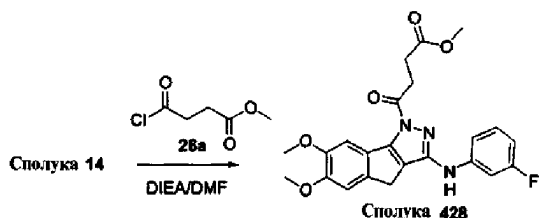
5,6-діетокси-індан-1-он, Проміжна сполука Р



Суміш 5,6-дигідрокси-індан-1-ону (Проміжна сполука О) (24г, 0,146моль), карбонату калію (60г, 0,43моль) та діетилброміду (56мл, 0,75моль) у DMF (200мл) розмішували при 60°C протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали воду (150мл), і цю суміш потім екстрагували етилацетатом (2x150мл). Етилацетатні екстракти промивали насиченим NaHCO₃, розсолем та осушували над Na₂SO₄. Потім розчинник вилучали у вакуумі з одержанням титильної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS m/z 221 (M+H)⁺.

Приклад 26

4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-4-оксо-масляна кислота, метиловий ефір. Сполука 428 (Спосіб М)



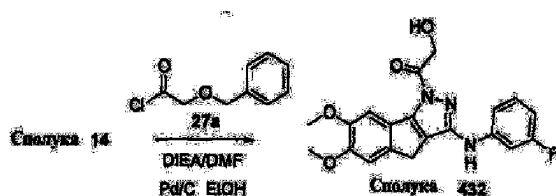
10 До суміші (6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну (Сполука 14) (0,50г, 1,5ммоль), 3-хлорокарбоніл-пропіонової кислоти, метилового ефіру (Сполука 26a) (0,277г, 1,8ммоль) та DMF (1,5мл) додавали при перемішуванні діізопропілетиламін (DIEA) (0,52мл, 3,0ммоль) при кімнатній температурі. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Дану реакцію гасили водою та екстрагували EtOAc. Розчинник вилучали на роторному випарнику, і неочищений матеріал очищали

15 методом вискооефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Ліофілізація дала титульну сполуку у вигляді білого порошку. MS m/z 439,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,78 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 6,64 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Приклад 27

1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-гідрокси-етанон, Сполука 432

20 (Спосіб М)

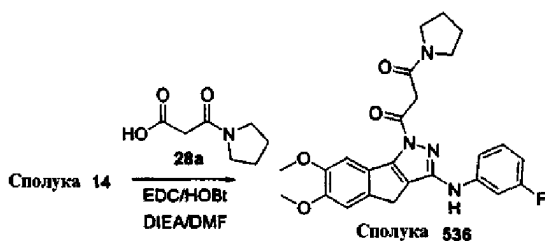


30 До суміші (6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну (Сполука 14) (3,6г, 10,0ммоль), бензилокси-ацетилхлориду (Сполука 27a) (2,2г, 12,0ммоль) та DMF (50мл) додавали при перемішуванні діізопропілетиламін (5,2мл, 30ммоль) при кімнатній температурі. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували EtOAc, потім осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Потім неочищений матеріал розчиняли в етанолі і додавали 0,5г Pd/C. Дану реакційну суміш струшували на гідрогенезаторі протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт, і розчинник вилучали у вакуумі, потім розтирали у малій кількості EtOAc. Було одержано 3,2г матеріалу -90% чистоти. 300мг неочищеного матеріалу очищали на колонці Гілсона (Gilson), і ліофілізація дала Сполуку 432 у

35 вигляді білого порошку. MS m/z 384 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,55 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,87 (s, 2H), 5,40 (br s, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 28

40 1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-3-піролідин-1-іл-пропан-1,3-діон. Сполука 536 (Спосіб N)



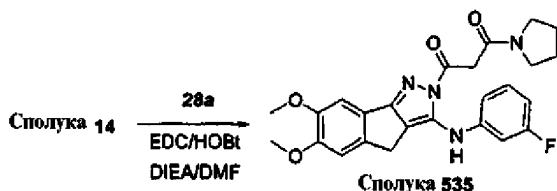
50 Суміш (6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну (Сполука 14) (0,36г, 1,00ммоль), 3-оксо-3-піролідин-1-іл-пропіонової кислоти (сполука 28a) (0,157г, 1,0ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC) (0,24г, 1,25ммоль), гідроксибензо-триазол гідрату (HOBt) (0,17г, 1,25ммоль) та DIE A (0,220мл, 1,25ммоль) розмішували у 10мл DMF протягом ночі при кімнатній температурі. Дану реакцію гасили насиченим NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Розчинник вилучали у вакуумі, і неочищений матеріал обробляли на колонці Гілсона (Gilson). Ліофілізація дала білий порошок. MS m/z 465,1

55 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,82 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 29

60 1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-3-піролідин-1-іл-пропан-1,3-діон., Сполука 535 (Спосіб N)

5



10

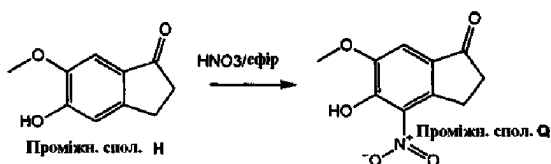
Суміш (6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну (Сполука 14) (0,36г, 1,00ммоль), 3-оксо-3-піролідін-1-іл-пропіонової кислоти (сполука 28a) (0,157г, 1,0ммоль), EDC (0,24г, 1,25ммоль), HOBt (0,17г, 1,25ммоль) та DIE A (0,220мл, 1,25ммоль) розмішували у 10мл DMF протягом ночі при кімнатній температурі. Дану реакцію гасили насиченим NaHCO_3 та екстрагували EtOAc. Розчинник вилучали у вакуумі, і неочищений матеріал обробляли на колонці Гілсона (Gilson). Ліофілізація дала Сполуку 535 у вигляді білого порошку. MS m/z 465,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,82 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

15

Приклад 30

5-гідрокси-6-метокси-4-нітро-індан-1-он, Проміжна сполука O

20



25

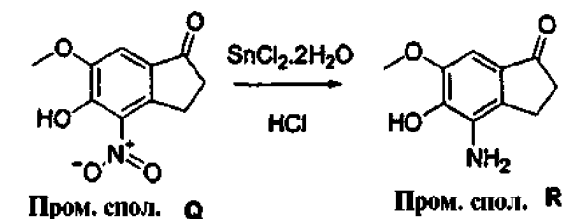
Проміжна сполука N була відомою сполукою і була одержана згідно з процедурою, що [описана у літературі, Jose M. Saa, etal J. Org. Chem., 57(2), 589, 1992]. 5-гідрокси-6-метокси-індан-1-он (Проміжна сполука N) (3,0г, 0,017моль) розчиняли у 100мл діетилового ефіру, і по краплях додавали азотну кислоту. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Завершення реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Осад відфільтровували та промивали ефіром. Було одержано 3,2г твердої речовини жовтого кольору (Проміжна сполука Q). MS m/z 224 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 2,64 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

30

Приклад 31

4-аміно-5-гідрокси-6-метокси-індан-1-он, Проміжна сполука R

35



40

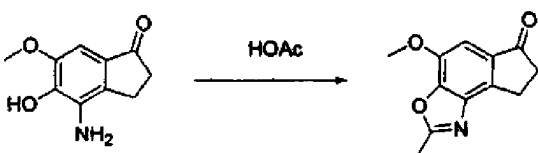
Проміжна сполука Q була відомою сполукою і була одержана згідно з процедурою, що [описана у літературі, Jose M. Saa, etal J. Org. Chem., 57(2), 589, 1992]. 5-гідрокси-6-метокси-4-нітро-індан-1-он (Проміжна сполука Q) (2,0г, 9,0ммоль) додавали до хлориду олова дигідрату (10,0г, 44ммоль) у 30мл конц. HCl на льодяній бані. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Завершення даної реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Дану реакцію гасили водою і робили нейтральною за допомогою таблеток твердого NaOH. Твердий осад, що утворився, відфільтровували через целіт. Водний шар екстрагували EtOAc, промивали розсолон та осушували над сульфатом натрію. Розчинник вилучали за допомогою роторного випарника з одержанням 1,5г проміжної сполуки R у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS m/z 194 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 2,42 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,50 (s, 1H).

45

Приклад 32

4-метокси-2-метил-7,8-дигідро-індено[4,5-d]оксазол-6-он, Проміжна сполука S

55



60

Проміжна сполука R була відомою сполукою і була одержана згідно з процедурою, що [описана у літературі, Jose M. Saa, etal J. Org. Chem., 57(2), 589, 1992]. 4-аміно-5-гідрокси-6-метокси-індан-1-он (Проміжна сполука R) (1,5г, 7,8ммоль) розчиняли у 40мл льодяної оцтової кислоти і обережно нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Оскільки вискоєфективна рідинна хроматографія показала, що реакція не завершена, її продовжували ще протягом доби. Потім реакційну суміш гасили водою, підлугувували 3N NaOH та екстрагували EtOAc. Потім промивали розсолон, осушували над Na_2SO_4 , і розчинник вилучали у вакуумі. Було

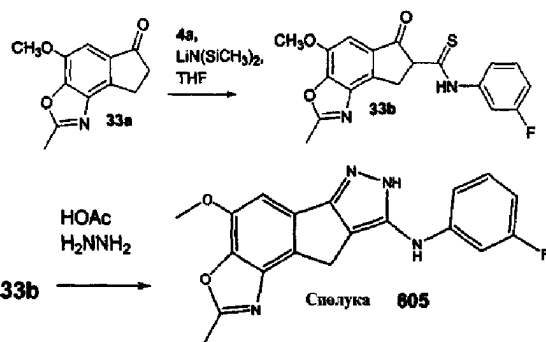
65

одержано 1,2г твердої речовини темного кольору (Проміжна сполука Q); MS m/z 218 (M+H)⁺.

Приклад 33

(3-фторо-феніл)-(4-метокси-2-метил-7,9-дигідро-3-окса-1,6,7-триаза-циклопента[b]-аз-індацен-8-іл)-амін.

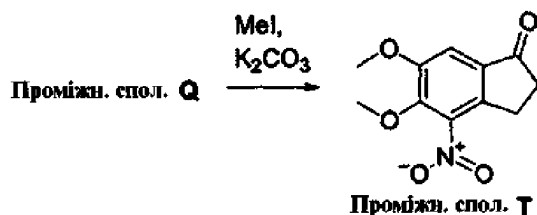
Сполука 605 (Спосіб A)



Суміш 4-метокси-2-метил-7,8-дигідро-індено[4,5-d]оксазол-6-ону (Сполука 33a) (0,22г, 0,001моль), 3-фторо-феніл ізотіоціанату (Сполука 4a) (0,14мл, 0,0011моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях при кімнатній температурі до літій гексаметилдисилану (1,2мл, 0,0012моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин з утворенням проміжного продукту (Сполука 33b), котрий не виділяли. До реакційної суміші додавали гідразин (0,070мл, 0,0022моль) та оцтову кислоту (0,132мл, 0,0022моль), і потім реакційну суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. Утворену в результаті суміш спочатку додавали до води (10мл), і потім дану реакційну суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO₃, потім промивали водою та соляним розчином, осушували (Na₂SO₄), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Ліофілізація дала Сполуку 605 у вигляді білого порошку. MS m/z 351 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,62 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,54 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 8,87 (br s, 1H).

Приклад 34

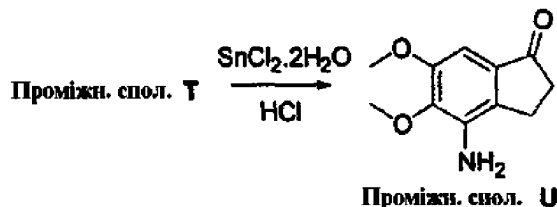
5,6-диметокси-4-нітро-індан-1-он, Проміжна сполука T



5-гідрокси-6-метокси-4-нітро-індан-1-он (Проміжна сполука Q) (4,4г, 0,02моль) та карбонат калію (2,7г, 0,02моль) розчиняли у DMF. Додавали метилйодид (5,0мл, 0,08моль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Як показала вискоєфективна рідинна хроматографія, перетворення складало лише 15%, так що реакцію продовжували протягом ще 4 діб при 50 °C. Дану реакцію гасили водою, і розчин екстрагували EtOAc. Потім промивали розсолон, осушували над Na₂SO₄, і розчинник вилучали у вакуумі. Було одержано 3,4г неочищеного матеріалу (Проміжна сполука T). MS m/z 238 (M+H)⁺.

Приклад 35

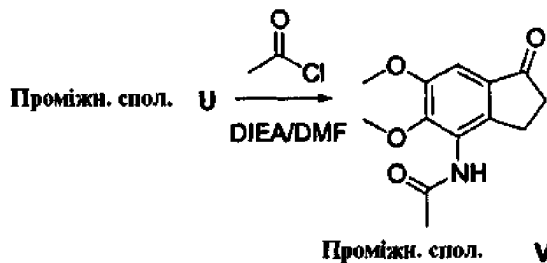
4-аміно-5,6-диметокси-індан-1-он, Проміжна сполука U



5,6-диметокси-4-нітро-індан-1-он (Проміжна сполук T) (2,0г, 8,4ммоль) додавали до хлориду олова дигідрату (10,0г, 44ммоль) у 30мл конц. HCl на льодяній бані. Завершення реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Дану реакційну суміш гасили водою та робили нейтральною з допомогою таблеток твердого NaOH. Утворений твердий осад відфільтровували через целіт. Водний шар екстрагували EtOAc, промивали розсолон та осушували над сульфатом натрію. Розчинник вилучали з допомогою роторного випарника з одержанням 1,2г твердої речовини жовтого кольору (Проміжна сполука U). MS m/z 208 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,69 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,72 (s, 1H).

Приклад 36

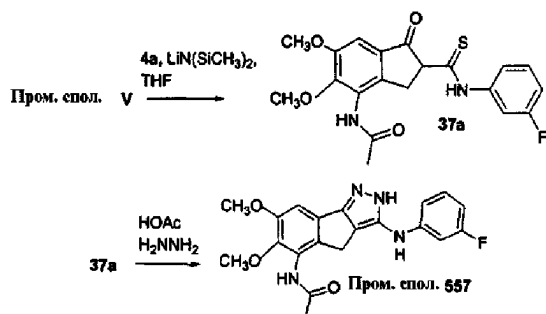
N-(5,6-диметокси-1-оксо-індан-4-іл)-ацетамід, Проміжна сполука V



4-аміно-5,6-диметокси-індан-1-он (Проміжна сполука U) (0,241г, 1,0ммоль) розчиняли у 5мл DMF, і додавали ацетилхлорид (0,071мл, 1,0ммоль) та DIEA (0,18мл, 1,0ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Було одержано 0,25г неочищеного матеріалу (Проміжна сполука V). MS m/z 250,1 (M+H)⁺.

Приклад 37

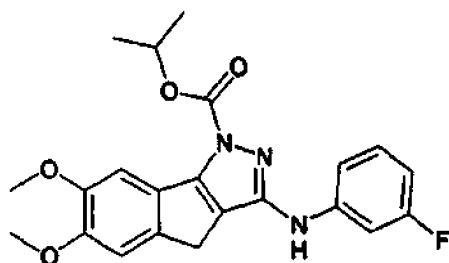
N-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-іл]-ацетамід, Сполука 557 (Спосіб A)



Суміш N-(5,6-диметокси-1-оксо-індан-4-іл)-ацетаміду (Проміжна сполука V) (0,25г, 0,001моль), 3-фторо-феніл ізотіоціанату (Сполука 4a) (0,14мл, 0,0011моль) та THF (1,5мл) додавали по краплях при кімнатній температурі до літій гексаметилдисилану (1,2мл, 0,0012моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин з одержанням проміжного продукту (Сполука 37a), котрий не виділявся. До даної реакційної суміші додавали гідразин (0,070мл, 0,0022моль) та оцтову кислоту (0,132мл, 0,0022моль), і потім її нагрівали при температурі перегонки протягом 18 годин. До утвореної в результаті суміші спочатку додавали воду (10мл), і потім дану суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO₃, потім промивали водою та соляним розчином, осушували (Na₂SO₄), і розчинник вилучали у вакуумі. Неочищений матеріал обробляли методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Ліофілізація дала білий порошок (Сполука 557). MS m/z 383,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,07 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,51 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 8,87 (br, 1H), 9,62 (s, 1H).

Приклад 38

3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, ізопропіловий ефір. Сполука 436 (Спосіб O)

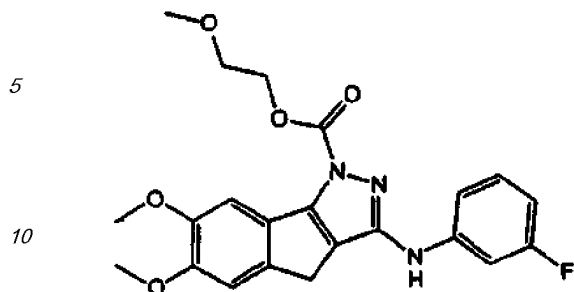


Розчин (6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну HCl (Сполука 14) (0,50г, 0,0014моль), THF (10мл) та діізопропіламіну (0,512мл, 0,00295моль) перемішували до повного розчинення твердої речовини. Потім при кімнатній температурі повільно додавали ізопропіл хлороформіат (1,5мл, 0,0015моль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник із утвореної в результаті органічної фази вилучали у вакуумі. Спроба розділити утворені в результаті ізомери методом хроматографії із оберненою фазою була невдалою. Фракції, що містили ізомер, помішували у холодильник. Більша частина ізомеру кристалізувалась. Білі кристали титульної сполуки відфільтровували із розчину (Сполука 436). MS m/z 412 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,4 (d, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,85 (s, 6H), 5,25 (sept, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,4 (s, 1H).

Приклад 39

3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-метокси-етильовий

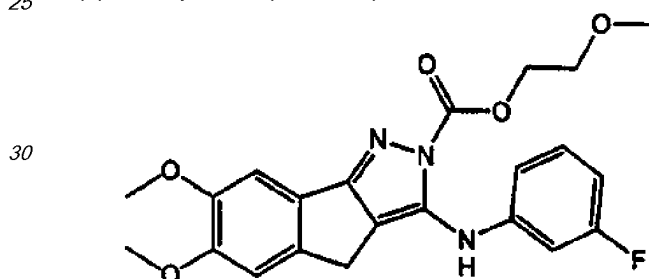
ефір. Сполука 438 (Спосіб О)



Розчин (6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну HCl (Сполука 14) (0,50г, 0,0014моль), THF (10мл) та діізопропіламіну (0,512мл, 0,00295моль) перемішували до повного розчинення твердої речовини. При кімнатній температурі по краплях додавали 2-метоксиетил хлороформіат (0,178мл, 0,00154моль). Після перемішування протягом двох годин реакція була завершена. Розчинник вилучали у вакуумі, і органічне масло помішували у хроматографічну систему з оберненою фазою для розділення ізомерів. Розділення пройшло успішно. Фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (Сполука 438). ЯМР показав, що основний ізомер являє собою титульну сполуку. MS m/z 428 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,35 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,85 (d, 6H), 4,6 (t, 2H), 6,7 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,4 (s, 1H).

Приклад 40

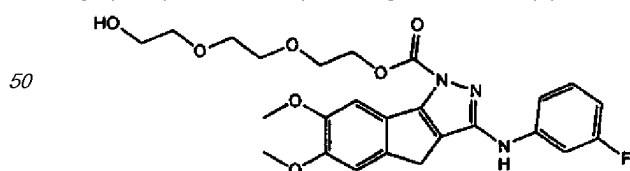
3-(3-фторо-феніл-аміно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, 2-метокси-етилловий ефір. Сполука 437 (Спосіб О)



Розчин (6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну HCl (Сполука 14) (0,50г, 0,0014моль), THF (10мл) та діізопропіламіну (0,512мл, 0,00295моль) перемішували до повного розчинення твердої речовини. При кімнатній температурі по краплях додавали 2-метоксиетил хлороформіат (0,178мл, 0,00154моль). Після перемішування протягом двох годин реакція була завершена. Розчинник вилучали у вакуумі, і органічне масло помішували у хроматографічну систему з оберненою фазою для розділення ізомерів. Розділення пройшло успішно. Фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (Сполука 437). ЯМР показав, що неосновний ізомер являє собою титульну сполуку. MS m/z 428 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,35 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (t, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,9 (s, 1H).

Приклад 41

3-(3-фторо-феніл-аміно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етилловий ефір. Сполука 471 (Спосіб О)

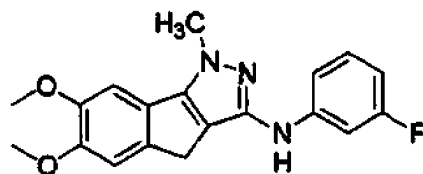


Були приготовлені дві колби, кожна з яких містила по 50мл THF. У першу колбу вводили (6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін HCl (Сполука 14) (0,50г, 0,0014моль) та діізопропіловий амін (0,512мл, 0,00295моль), і дану суміш перемішували під атмосферою аргону до повного розчинення твердої речовини. У другу колбу вводили три(етиленгліколь)біс(хлороформіат) (1,134мл, 0,0055моль), і колбу помішували на баню сухий лід/ізопропіловий спирт під атмосферою аргону. Потім увесь вміст першої колби виливали у другу колбу. Реакція була завершена протягом 10 хвилин. Температуру реакційної суміші доводили до кімнатної. Розчинник вилучали у вакуумі. Утворене в результаті коричневе масло розчиняли в етилацетаті та дихлорометані і промивали бікарбонатом натрію. Результуючу органіку осушували (сульфат натрію), фільтрували, і розчинник вилучали у вакуумі. Основний ізомер (Сполука 471) відокремлювали від неосновного методом хроматографії із оберненою фазою. Як показав ¹H ЯМР, вільний хлороформіат гідролізувався до спирту у DMSO, який використовувався для завантаження колонки оберненої фази. Фракції кожного ізомеру збирали та піддавали ліофілізації. MS m/z 502 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3,3-3,7 (m, 12H),

3,85 (d, 6H), 4,6 (m, 2H), 6,7 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,4 (s, 1H).

Приклад 42

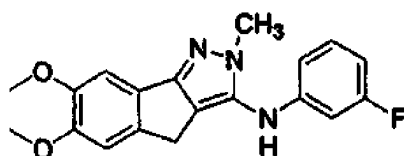
(6,7-диметокси-1-метил-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін, Сполука 609 (Спосіб L)



Йодометан (0,141г, 0,001моль) додавали до суміші (3-фторо-феніл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с] 1-N-метил-піразол-3-іл)-аміну (сполука 14) (321мг, 0,001моль), діізопропілетиламіну (0,129г, 0,001моль) та DCM (5мл). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Результуючу суміш спочатку додавали до води (5мл) і потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO_3 , потім промивали водою, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Згідно з даними аналізу, проведеного методами вискоєфективної рідинної хроматографії та мас-спектрометрії, дана суміш містила два ізомери. Суміш розділяли методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки з оберненою фазою C-18 та $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ як градієнтного розчину. Титульна сполука (Сполука 609, основний ізомер) була одержана у вигляді твердої TFA солі. HPLC: 100% (uv 214 мкм); MS m/z 340 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl_3-d_1): 3,33 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,48 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (t, 2H).

Приклад 43

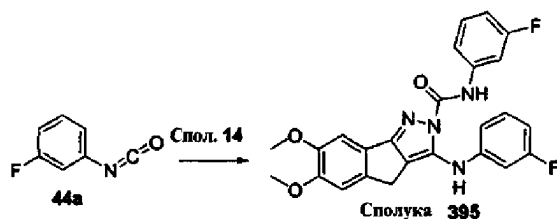
(6,7-диметокси-2-метил-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін, Сполука 610 (Спосіб L)



Йодометан (0,141г, 0,001моль) додавали до суміші (3-фторо-феніл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с] 1N-метил-піразол-3-іл)-аміну (сполука 14) (321мг, 0,001моль), діізопропілетиламіну (0,129г, 0,001моль) та DCM (5мл). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Результуючу суміш спочатку додавали до води (5мл) і потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO_3 , потім промивали водою, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Згідно з даними аналізу, проведеного методами вискоєфективної рідинної хроматографії та мас-спектрометрії, дана суміш містила два ізомери. Суміш розділяли методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки з оберненою фазою C-18 та $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ як градієнтного розчину. Титульна сполука (Сполука 610, неосновний ізомер) була одержана у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 340 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl_3-d_1): 3,33 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,37 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (s, 1H).

Приклад 44

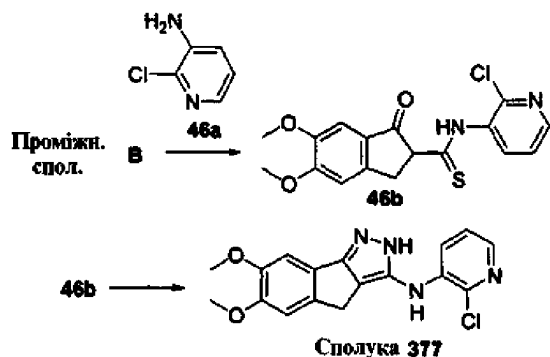
3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, (3-фторо-феніл)-амід, Сполука 395 (Спосіб O)



До суміші (3-фторо-феніл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с] 1-N-метил-піразол-3-іл)-аміну (Сполука 14) (321мг, 0,001моль), діізопропілетиламіну (0,129г, 0,001моль) та DCM (5мл) додавали 3-фторофенілізоціанат (Сполука 44а) (0,137г, 0,001моль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Утворену в результаті суміш спочатку додавали до води (5мл) і потім екстрагували CH_2Cl_3 . Органічні шари поєднували та промивали водним розчином NaHCO_3 , потім водою, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Титульну сполуку очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки з оберненою фазою C-18 та $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ як градієнтного розчину. Титульну сполуку одержали у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 463 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl_3-d_1): 3,33 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,377 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Приклад 46

(2-хлоро-пірид-3-іл)-(-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін, Сполука 377 (спосіб B)

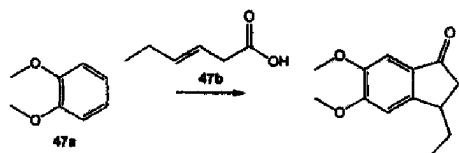


15 Розчин 2-(імідазол-1-карботіол)-5,6-диметокси-індан-1-ону (Проміжна сполука В) (0,302г, 0,001моль) (одержаного як у Прикладі 5) змішувався у колбі з 3-аміно-2-хлоропіридином (Сполука 46a) (0,128г, 0,001моль) та 10мл THF. 5,6-диметокси-1-оксо-індан-2-карботіонова кислота, (4-хлоро-N-метил-феніл)-амід (Сполука 46b), був одержаний після перемішування даної реакційної суміші протягом 4 годин при кімнатній температурі, як засвідчив аналіз, проведений методами високоефективної рідинної хроматографії та мас-спектрометрії,

20 НPLC/MS m/z 362 (M+H)⁺. Проміжну сполуку (Сполука 46b) не виділяли, і дану суміш обробляли гідрaziном (0,04мл, 1,3ммоль) та оцтовою кислотою (2 краплі). Дану реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Потім реакційний розчин розводили CH₂Cl₂ та промивали водним розчином NaHCO₃, потім промивали водою, осушували над сульфатом натрію, і розчинник вилучали у вакуумі. Дану титульну сполуку очищали методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням колонки з оберненою фазою C-18 та CH₃CN-H₂O-TFA як градієнтного розчину. Титульну сполуку (Сполука 529) одержали у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 343 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃-d₁): 3,33 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,77 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Приклад 47

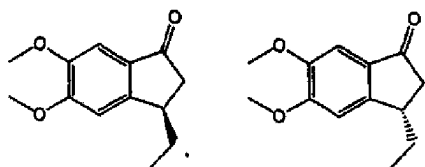
5,6-диметокси-3-етил-індан-1-он. Проміжна сполука W



40 Суміш 1,2-диметокси-бензолу (Сполука 47a) (21,9мл, 0,170моль) та пент-3-енової кислоти (Сполука 47b) (25,5г, 0,255моль) перемішували під атмосферою аргону на льодяній бані. Повільно додавали поліфосфорну кислоту (230г, 1,05моль). Після завершення введення кислоти льодяну баню вилучали, і дану реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 60 °C. Реакційну суміш виливали у льодяну воду та екстрагували дихлорометаном. Органічні екстракти промивали 3N NaOH, водою, розсолон і осушували Na₂SO₄. Потім розчинник вилучали у вакуумі з одержанням червоного масла, що містило неочищену титульну сполуку. Даний матеріал очищали на силікагелевій колонці з використанням дихлорометану як елюенту. Чисті фракції поєднували та концентрували з одержанням рацемічної суміші титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору. MS m/z 221 (M+H)⁺; HPLC: 99% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (d із d, 1H), 2,7 (d із d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

Приклад 48

50 R-5,6-диметокси-3-етил-індан-1-он, Проміжна сполука W(*R); 8-5,6-диметокси-3-етил-індан-1-он, Проміжна сполука W(*S)



60 Рацемічна суміш, одержана у Прикладі 47, використовувалась для хірального розділення. Розділення проводилось на колонці Chiralpack AD (500г, 5см внутр. діам. та 41см довжиною) з ізократичним використанням гексан/етанол:88/12 як елюенту. Чисті енантіомери збирали, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням білуватих кристалів титульної сполуки. MS m/z 221 (M+H)⁺; HPLC: 99% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (d із d, 1H), 2,7 (d із d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

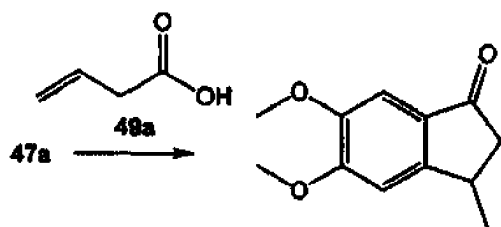
65 *R та *S конфігурації є такими, як зображено. Абсолютні конфігурації не визначались.

*R ізомер має обертання: A(MeOH)=-20,55

*S ізомер має обертання A(MeOH)=+18,60

Приклад 49

5,6-диметокси-3-метил-індан-1-он, Проміжна сполука X

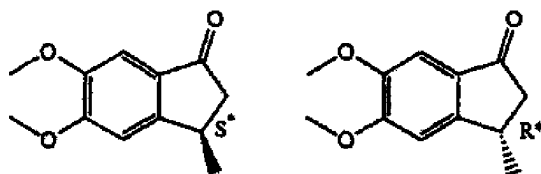


Проміжна сполука X

Суміш 1,2-диметокси-бензолу (Сполука 47a) (19,1мл, 0,150моль) та бут-3-енової кислоти (Сполука 49a) (19,2мл, 0,225моль) перемішували під атмосферою аргону на льодяній бані. Повільно додавали поліфосфорну кислоту (230г, 1,05моль). Після завершення введення кислоти льодяну баню вилучали, і дану реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 60°C. Реакційну суміш виливали у льодяну воду та екстрагували ефіром. Органічні екстракти промивали 3N NaOH, водою, розсолем і осушували Na₂SO₄. Потім розчинник вилучали у вакуумі з одержанням твердої речовини жовтого кольору, що містила рацемічну суміш титульних сполук. Даний матеріал очищали на силікагелевій колонці з використанням 1:2 EtOAc:гексан як елюенту. Чисті фракції поєднували та концентрували з одержанням рацемічної суміші титульної сполуки (Проміжна сполука X) у вигляді твердої речовини білуватого кольору. MS m/z 207 (M+H)⁺; ¹H ЯМР: 1,3 (d, 3H), 2,1 (d із d, 1H), 2,8 (d із d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

Приклад 50

(3R)-(5,6-диметокси-3-метил)-індан-1-он, Проміжна сполука X(*R); (3S)-(5,6-диметокси-3-метил)-індан-1-он. Проміжна сполука X(*S)



Рацемічна суміш (Проміжна сполука X), одержана у Прикладі 49, використовувалась для хірального розділення. Розділення проводилось на колонці Chiralpack AD (500г, 5см внутр. діам. та 41см довжиною) з ізократичним використанням гексан/етанол : 88/12 як елюенту.

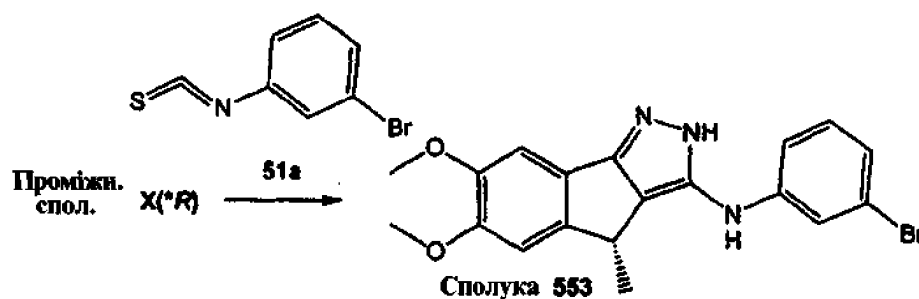
Чисті енантіомери збирали, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням білуватих кристалів титульної сполуки. MS m/z 207 (M+H)⁺; HPLC: 97% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 1,3 (d, 3H), 2,1 (d із d, 1H), 2,8 (d із d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

*R та *S конфігурації є такими, як зображено. Абсолютні конфігурації не визначались. *R ізомер має обертання: A(MeOH)=-5,85

*S ізомер має обертання A(MeOH)=+6,00

Приклад 51

(4R)-N-(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-c]піразол-3-іл)-амін, Сполука 553 (Спосіб А)



*R-5,6-диметокси-3-метил-індан-1-он (Проміжна сполука X(*R)) (0,250г, 0,0012моль) вводили в колбу під атмосферою аргону та розмішували у THF до розчинення. По краплях додавали літій гексаметилдисилан (1,22мл, 0,00122моль). Даний розчин перемішували протягом 30 хвилин, доки він не набував глибокого червоного кольору. Додавали 3-Br-ізотіоціанат (Сполука 51a) (0,261г, 0,00122моль), і реакційна суміш набувала більш глибокого червоного кольору. Додавали оцтову кислоту (0,076мл, 0,00132моль) та гідрозин гідрат (0,059мл, 0,00122моль). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали 1мл води. Даний розчин перепускали через сушильну

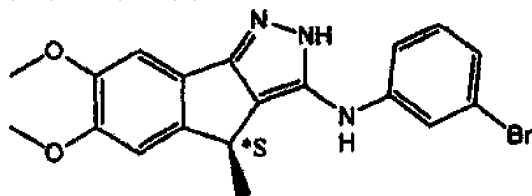
колонку та екстрагували із колонки дихлорометаном. Розчинник здували азотом, і неочищений матеріал розчиняли у DMSO для очищення методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням титульної сполуки (Сполука 553) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS m/z 401 (M+H)⁺; HPLC: 100% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 1,2 (d, 3H), 3,7 (q, 1H), 3,8 (d, 6H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

*R ізомер має обертання: A(MeOH)=+62,85

Абсолютна конфігурація не визначалась.

Приклад 52

*S-(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін, Сполука 568 (Спосіб А)



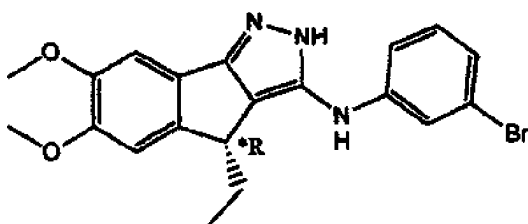
*S-5,6-диметокси-3-метил-індан-1-он (Проміжна сполука X(*S)) (0,250г, 0,0012моль) вводили в колбу під атмосферою аргону та розмішували у THF до розчинення. По краплях додавали літій гексаметилдисилан (1,22мл, 0,00122моль). Даний розчин перемішували протягом 30 хвилин, доки він не набував глибокого червоного кольору. Додавали 3-Br-ізотіоціанат (Сполука 51а) (0,261г, 0,00122моль), і реакційна суміш набувала більш глибокого червоного кольору. Додавали оцтову кислоту (0,076мл, 0,00132моль) та гідрозин гідрат (0,059мл, 0,00122моль). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали 1мл води. Даний розчин перепускали через сушильну колонку та екстрагували із колонки дихлорометаном. Розчинник здували азотом, і неочищений матеріал розчиняли у DMSO для очищення методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням титульної сполуки (Сполука 568) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS m/z 401 (M+H)⁺; HPLC: 100% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 1,2 (d, 3H), 3,7 (q, 1H), 3,8 (d, 6H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

*S ізомер має обертання: A(MeOH)=-62,60

Абсолютна конфігурація не визначалась.

Приклад 53

*R-(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-4-етил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін. Сполука 555 (спосіб А)



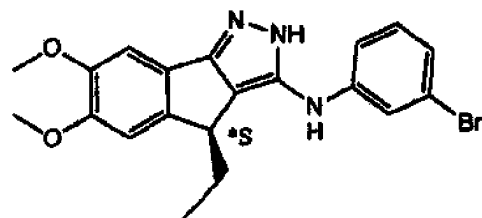
*R-5,6-диметокси-3-метил-індан-1-он (Проміжна сполука W(*R)) (0,250г, 0,0011моль) вводили в колбу під атмосферою аргону та розмішували у THF до розчинення. По краплях додавали літій гексаметилдисилан (1,2мл, 0,0012моль). Даний розчин перемішували протягом 30 хвилин, доки він не набував глибокого червоного кольору. Додавали 3-Br-ізотіоціанат (Сполука 51а) (0,257г, 0,0012моль), і реакційна суміш набувала більш глибокого червоного кольору. Додавали оцтову кислоту (0,069мл, 0,00121моль) та гідрозин гідрат (0,058мл, 0,0012моль). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали 1мл води. Даний розчин перепускали через сушильну колонку та екстрагували із колонки дихлорометаном. Розчинник здували азотом, і неочищений матеріал розчиняли у DMSO для очищення методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням титульної сполуки (Сполука 555) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS m/z 415 (M+H)⁺; HPLC: 100% чистоти (UV); ¹H ЯМР: 0,5 (t, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 3,7 (t, 1H), 3,8 (d, 6H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H).

*R ізомер має обертання: A(MeOH)=+74,64

Абсолютна конфігурація не визначалась.

Приклад 54

*S-(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-4-етил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін. Сполука 570 (Спосіб А)



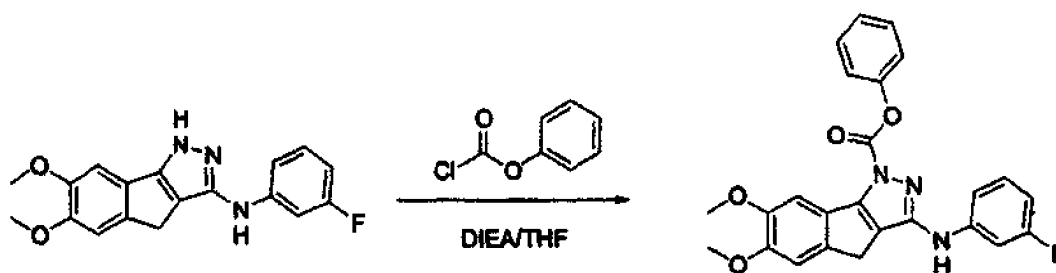
*S-5,6-диметокси-3-етил-індан-1-он (Проміжна сполука W(*S)) (0,250г, 0,0011моль) вводили в колбу під атмосферою аргону та розмішували у THF до розчинення. По краплях додавали літій гексаметилдисилан (1,2мл, 0,0012моль). Даний розчин перемішували протягом 30 хвилин, доки він не набував глибокого червоного кольору. Додавали 3-Вг-ізотіоціанат (Сполука 51а) (0,257г, 0,0012моль), і реакційна суміш набувала більш глибокого червоного кольору. Додавали оцтову кислоту (0,069мл, 0,00121моль) та гідразин гідрат (0,058мл, 0,0012моль). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали 1мл води. Даний розчин перепускали через сушильну колонку та екстрагували із колонки дихлорометаном. Розчинник здували азотом, і неочищений матеріал розчиняли у DMSO для очищення методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирали та піддавали ліофілізації з одержанням титульної сполуки (Сполука 570) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS m/z 415 (M+H)⁺; HPLC: 100% чистота (UV); ¹H ЯМР: 0,5 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,8 (d, 6H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H).

*S ізомер має обертання: A(MeOH)=-53,85

Абсолютна конфігурація не визначалась.

Приклад 55

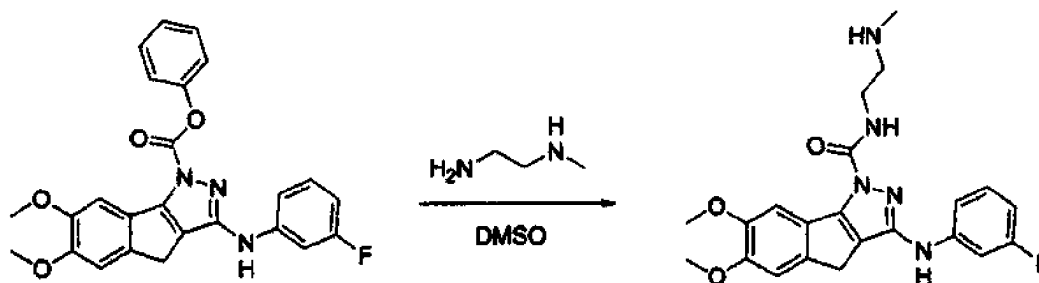
3-(3-фторо-феніламіно)-(6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, феніловий ефір (Спосіб O), Сполука 433



До суміші (6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-аміну (Сполука 14) (1,5г, 4,2ммоль), фенілхлороформіату (Сполука 55а) (0,76мл, 6,3ммоль) та THF (10мл) додавали при перемішуванні діізопропілетиламін (DIPEA) (1,4мл, 8,4ммоль) при кімнатній температурі. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим бікарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Розчинник осушували над сульфатом натрію і вилучали за допомогою роторного випарника з одержанням неочищеного матеріалу (Сполука 433). MS m/z 446,1 (M+H)⁺

Приклад 56

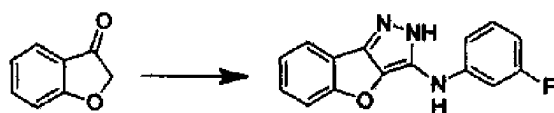
3-(3-фторофеніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, (2-метиламіно-етил)-амід. Сполука 524 (Спосіб P)



3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4H-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, феніловий ефір (Сполука 433) (0,50г, 1,12ммоль), та N-1-метил-етан-1,2-діамін (Сполука 56а) (0,612мл, 1,3ммоль) розчиняли у 5мл DMSO. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим бікарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Розчинник осушували над сульфатом натрію та вилучали за допомогою роторного випарника. Неочищений матеріал обробляли методом вискоєфективної рідинної хроматографії на колонці Гілсона (Gilson), і ліофілізація дала зазначену титульну сполуку у вигляді солі TFA. MS m/z 426,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,60 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,55 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

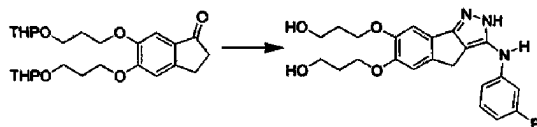
Приклад 57

(3-фторо-феніл)-(2H-8-окса-2,3-діаза-циклопента[а]інден-1-іл)-амін, Сполука 380 (Спосіб A)



До суміші бензофуран-3-ону (Сполука 57а) (0,150г, 0,00112моль), 3-фторо-феніл ізотіоціанату (Сполука 4а)

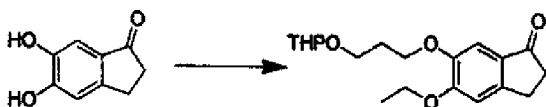
Приклад 61
3-[3-(3-фторо-феніламіно)-6-(3-гідрокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]пропан-1-ол,
Сполука 398 (Спосіб А)



До суміші 5,6-біс[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-ону (Проміжна сполука Y) (0,100г, 0,00022моль), 3-фторофеніл ізотіоціанату (Сполука 4а) (0,031мл, 0,00026моль) та THF (4мл) по краплях при кімнатній температурі додавали літій гексаметилдисилан (0,260мл, 0,00026моль) при перемішуванні. Дану реакційну суміш перемішували протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали гідразин (0,008мл, 0,00026моль) та оцтову кислоту (0,015мл, 0,00026моль), і суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 24 годин. Потім реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі, і титильну сполуку очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки C-18 з оберненою фазою та CH_3CN-H_2O-TFA як градієнтних розчинників. Титильну сполуку одержували у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 414,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (MeOH- d_4): 2,05 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,20 (t, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 1H).

Приклад 62

5-етокси-6-[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-он, Проміжна сполука Z

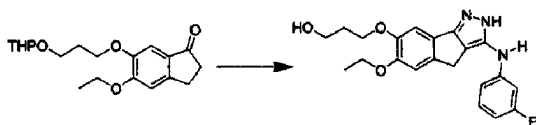


Суміш 5,6-дигідрокси-індан-1-ону (Проміжна сполука O) (2,00г, 0,0122моль), карбонату калію (4,22г, 0,0305моль) та етилброміду (0,911мл, 0,0122моль) у DMF (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі. Утворений в результаті 5-етокси-6-гідрокси-індан-1-он (Сполука 62а) очищали методом силікагелевої колонкової хроматографії з використанням 3:1 гексани:етилацетат як елюенту.

Суміш 5-етокси-6-гідрокси-індан-1-ону (Сполука 62а) (0,520г, 0,00271моль), 2-(3-хлоро-пропокси)-тетрагідро-пірану (Сполука 18а) (0,938г, 0,00542моль), карбонату калію (0,936г, 0,00678моль) та йодиду калію (0,900г, 0,00542моль) у DMF (5,5мл) перемішували при 60°C протягом 12 годин. Потім дану реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі, і титильну сполуку очищали методом силікагелевої колонкової хроматографії з використанням 3:1 гексани:етилацетат як елюенту. MS m/z 334,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР ($CDCl_3$): 1,60 (m, 9H), 2,18 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,62 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Приклад 63

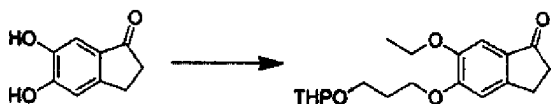
3-[6-етокси-3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол, Сполука 365 (Спосіб А)



До суміші 5-етокси-6-[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-ону (Проміжна сполука Z) (0,100г, 0,0003моль), 3-фторофеніл ізотіоціанату (Сполука 4а) (0,043мл, 0,00036моль) та THF (3мл) при кімнатній температурі по краплях додавали літій гексаметилдисилан (0,360мл, 0,00036моль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали гідразин (0,011мл, 0,00036моль) та оцтову кислоту (0,021мл, 0,00036моль), і дану суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 12 годин. Потім реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі, і неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, і потім перетворювали у потрібний продукт шляхом витримки у 0,1% розчині TFA. Ліофілізація дала титильну сполуку у вигляді білого порошку. MS m/z 384,4 (M+H)⁺; ¹H ЯМР ($CDCl_3$): 1,47 (t, 3H), 2,12 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,85 (bs, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 9,42 (bs, 1H).

Приклад 64

6-етокси-5-[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-он, Проміжна сполука AA

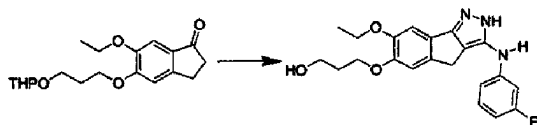


Суміш 5,6-дигідрокси-індан-1-ону (Проміжна сполука O) (1,80г, 0,01098моль), карбонату калію (3,80г, 0,02744моль), 2-(3-хлоро-пропокси)-тетрагідро-пірану (Сполука 18а) (1,37г, 0,00769моль) та йодиду калію

(1,28г, 0,00769моль) у DMF (20мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин. Потім до цієї суміші додавали етилбромід (1,64мл, 0,02196моль), і суміш продовжували нагрівати ще протягом 4 годин. Потім дану реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над MgSO₄. Розчинник вилучали у вакуумі, і титильну сполуку очищали методом силікагелевої колонкової хроматографії з використанням 3:1 гексани:етилацетат як елюенту. MS m/z 334,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): 1,65 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

Приклад 65

3-[7-етокси-3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол, Сполука 382 (Спосіб А)



До суміші 6-етокси-5-[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-ону (Проміжна сполука AA) (0,100г, 0,0003моль), 3-фторофеніл ізотіоціанату (Сполука 4a) (0,043мл, 0,00036моль) та THF (3мл) при кімнатній температурі по краплях додавали при перемішуванні літій гексаметилдисилан (0,360мл, 0,00036моль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали гідразин (0,011мл, 0,00036моль) та оцтову кислоту (0,021мл, 0,00036моль), і дану суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 12 годин. Потім реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над MgSO₄. Розчинник вилучали у вакуумі, і неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, і потім перетворювали у потрібний продукт шляхом витримки у 0,1% розчині TFA. Ліофілізація дала титильну сполуку у вигляді білого порошку. MS m/z 384,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,28 (t, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,12 (m, 4H), 6,54 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 8,80 (bs, 1H).

Приклад 66

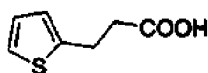
3-тіофен-2-іл-акрилова кислота. Проміжна сполука AB



Суміш тіофен-2-карбальдегіду (Сполука 66a) (1,20г, 0,0107моль), маленової кислоти (1,11г, 0,0107моль) та ацетату амонію (0,825г, 0,0107моль) у DMF (8,5мл) нагрівали до 100°C протягом 3 годин. Дану систему розводили етилацетатом та промивали водою і осушували над MgSO₄. Розчинник вилучали у вакуумі, і титильну сполуку очищали методом силікагелевої колонкової хроматографії з використанням 3:1 гексани:етилацетат як елюенту. ¹ЯМР (CDCl₃): 6,25 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).

Приклад 67

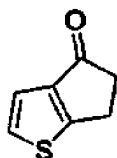
3-тіофен-2-іл-пропіонова кислота. Проміжна сполука AC



Суміш 3-тіофен-2-іл-акрилової кислоти (Проміжна сполука AB) (2,00г, 0,01299моль), 10% Pd на C (2,00г) у метанолі (200мл) перемішували під атмосферою H₂ (50фунт/кв. дюйм) протягом 18 годин. Утворену в результаті систему продували N₂ і потім фільтрували через шар целіту. Органіку осушували над MgSO₄, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням 3-тіофен-2-іл-пропіонової кислоти. ¹ЯМР (CDCl₃): 2,76 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,15 (d, 1H).

Приклад 68

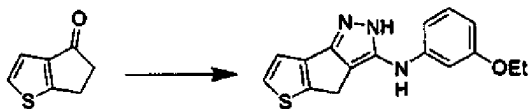
5,6-дигідро-циклопента[b]тіофен-4-он, Проміжна сполука AD



До розчину 3-тіофен-2-іл-пропіонової кислоти (Проміжна сполука AC) (1,75г, 0,01122моль) у дихлорометані (50мл) додавали SOCl₂ (1,67мл, 0,02244моль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Зазначений розчин додавали по краплях до суспензії AlCl₃ (2,89г, 0,02244моль) у дихлорометані (50мл) протягом 45 хвилин. Утворену в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Дану систему гасили додаванням по краплях води (10мл) і екстрагували дихлорометаном. Органіку осушували над MgSO₄, і розчинник вилучали у вакуумі. Титильну сполуку очищали методом силікагелевої колонкової хроматографії з використанням 4:1 гексани:етилацетат як елюенту. MS m/z 139,1 (M+H)⁺; ¹ЯМР (CDCl₃): 3,01 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

Приклад 69

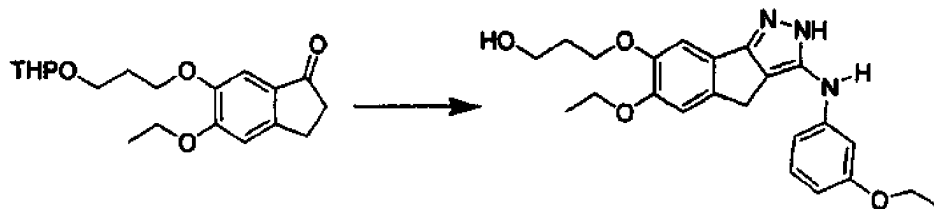
(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-(3-етокси-феніл)-амін, Сполука 405 (Спосіб А)



До суміші 5,6-дигідро-циклопента[б]тіофен-4-ону (Проміжна сполука AD) (0,065г, 0,00047моль), 3-етокси-феніл ізотіоціанату (Сполука 69а) (0,108г, 0,00056моль) та THF (2,5мл) по краплях при кімнатній температурі додавали при перемішуванні літій гексаметилдисилан (0,560мл, 0,00056моль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали гідрозин (0,036мл, 0,00112моль) та оцтову кислоту (0,0032мл, 0,00056моль), і реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 8 годин. Потім реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі, і титильну сполуку очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням колонки C-18 з оберненою фазою та CH_3CN-H_2O-TFA як градієнтних розчинів. Титильну сполуку одержували у вигляді твердої TFA солі. MS m/z 298,2 ($M+H$)⁺; ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 1,25 (t, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,88 (q, 2H), 5,80 (bs, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,60 (bs, 1H).

Приклад 70

3-{6-етокси-3-(3-етокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено{1,2-с}піразол-7-ілоксил-пропан-1-ол, Сполука 388 (Спосіб А)



До суміші 5-етокси-6-[3-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-пропокси]-індан-1-ону (Сполука Z) (0,100г, 0,0003моль), 3-етоксифеніл ізотіоціанату (Сполука 69а) (0,043мл, 0,00036моль) та THF (3мл) по краплях при кімнатній температурі додавали при перемішуванні літій гексаметилдисилан (0,360мл, 0,00036моль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали гідрозин (0,011мл, 0,00036моль) та оцтову кислоту (0,021мл, 0,00036моль), і потім дану суміш нагрівали при температурі перегонки протягом 12 годин. Потім реакційний розчин розводили етилацетатом, промивали водою та осушували над $MgSO_4$. Розчинник вилучали у вакуумі, і неочищений матеріал піддавали очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та перетворювали у потрібний продукт шляхом витримки у 0,1% розчині TFA. Ліюфілізація дала титильну сполуку у вигляді білого порошку. MS m/z 410,2 ($M+H$)⁺; ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 8,65 (bs, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,03 (m, 6H), 3,60 (t, 2H), 3,40 (s, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,30 (m, 6H).

Біологічна активність

Біологічна активність сполук даного винаходу

Сполуки в обсязі даного винаходу були піддані різним біологічним випробуванням. Результати цих випробувань показали, що сполуки в обсязі даного винаходу інгібують PDGF-R кіназну активність. Сполуки в обсязі даного винаходу також виявили інгібіторну активність супроти c-Abl кінази. Крім того, сполуки в обсязі даного винаходу інгібували проліферацію клітин (включаючи нормальні тканинні клітини, пухлинні клітини та лейкозні клітини) за наявності або відсутності PDGF стимуляції. Інші дослідження продемонстрували, що сполуки в обсязі даного винаходу інгібували ангиогенез, і дані сполуки, як було показано, мають протипухлинну активність. Крім того, сполуки в обсязі даного винаходу сенсibiliзували пухлинні клітини до радіотерапії. Як було показано, промедикаменти сполук в обсязі даного винаходу перетворюються *in vivo* у материнські сполуки.

Наступні репрезентативні аналізи проводились для визначення біологічної активності сполук в обсязі даного винаходу. Вони мають на меті проілюструвати даний винахід і не вносять будь-яких обмежень.

1. Інгібування PDGF-рецепторної кіназної активності

PDGF-R кіназну активність аналізували за здатністю цього фактору фосфорилувати один із його білків-мішеней, PLC γ , у безклітинній системі, зокрема, для даного аналізу був використаний PLC1 пептид, що включає тирозинний залишок, де відбувається фосфорилування.

Матеріали

Для даного аналізу були приготовані наступні реагенти:

10X кіназний буфер (500mM Tris-HCl pH=8, 100mM $MgCl_2$, 1mM Na_3VO_4); 10mM DTT (дитіотреїтол) (кінцева концентрація у пробі 1mM); 10mM ATP (аденозинтрифосфат) (кінцева концентрація у пробі 5мкМ); ^{33}P - γ -ATP (кат. No.:NEG/602H. 2000-3000 Кі/ммоль) від фірми NEN; очищений, розчинний, рекомбінантний PDGF-рецепторний бета ензим, що включає тиразин кіназний домен (із амінокислоти 545-1106 GenBank Access NO: AAA36427) при 0,4мг/мл; буфер для розведення ензиму (50mM Tris-HCl pH=8,0, 0,1% BSA (альбумін бичачої сироватки)); промивний/зупинний буфер (PBS (фізіологічний розчин з фосфатним буфером) +100mM EDTA); планшети Streptavidin Flashplates фірми NEN (кат. No.:SMP-103), що зв'язуються з біотинильованим PLC1 пептидом, але не з PDGF-R ензимом; PLC1 пептид (Biotin-KHKKLAEGSAYEEV-амід) при 1mM у 50mM Tris-HCl та pH8,0.

Методика

Спочатку реагенти змішували згідно з наступною схемою:

	Один планшет (мкл)	На комірку (мкл)
10X кіназний буфер	1100	10
10мМ DTT	1100	10
10мМ холодн. АТФ	5,5	0,05
1мМ PLCI пептид	2,75	0,025
³³ P-γ-АТФ(10мкКи/мкл)	8,8	0,08
H ₂ O	5475	49,77

Вищезазначену реакційну суміш розподіляли по всім коміркам планшету Flashplate при 70мкл/комірку. Для випробування впливу сполуки на PDGF-R кіназну активність випробувану сполуку у фіксованій концентрації або у концентраціях, що відповідають серійному розведенню, у 100% DMSO додавали до відповідних комірок при 1мкл/комірку.

PDGF-R ензим був розведений у буфері для розведення ензиму у наступний спосіб:

Буфер для розведення ензиму	3289мкл
PDGF-R ензим	100мкл

Кіназну реакцію ініціювали шляхом додавання по 30мкл розведеного PDGF-R ензимного розчину у кожную комірку на Flashplate, що містила гарячий АТФ та PLC1, за виключенням комірок стовпчика 12, рядки Е-Н, котрі використовувались для визначення фону планшета. Планшет піддавали обертанню для перемішування і проводили інкубування при 30°C протягом 60 хвилин. Потім реакційну суміш вилучали, і Flashplate промивали три рази, використовуючи кожен раз по 200мкл промивного/зупинного буфера. Потім кожную комірку на Flashplate заповнювали по 200мкл зазначеного промивного/зупинного буфера. Кількість ³³P, накопиченого у кожній комірці, вимірювали за допомогою лічильника типу Packard TopCount після герметизації планшета прозорим ущільнювачем.

Коли випробувана сполука інгібувала PDGF-R кіназну активність, вміст ³³P у комірці, що містила таку сполуку, був менший, ніж у комірці без даної сполуки. Відсоток інгібування випробуваною сполукою PDGF-R кіназної активності визначається кількістю ³³P, що накопичилась у комірці, котра містила цю сполуку, поділену на кількість ³³P у комірці без даної сполуки. Випробувані за описаних умов аналізу більше 600 сполук в обсязі даного винаходу при кінцевій концентрації 10мкМ продемонстрували інгібіторний ефект щодо PDGF-R кіназної активності.

Для випробування активності інгібування, що забезпечується даними сполуками, для кожної окремої сполуки вимірювали IC₅₀ з використанням вищерозглянутої методики. Як застосовується у даному тексті, IC₅₀ для PDGF-R кіназної активності стосується тієї концентрації інгібітора, при якій активність PDGF-R кінази знижується наполовину, у порівнянні з реакціями, де інгібітор відсутній.

Інгібування PDGF-R кіназної активності стосується, переважно, таких значень IC₅₀, котрі є меншими або дорівнюють приблизно 75мкМ, згідно з методикою проведення аналізу, що описана вище. Краще, сполука, яка може інгібувати PDGF-R кіназну активність, має IC₅₀, що менше або дорівнює приблизно 10мкМ, ще краще, менше або дорівнює приблизно 1мкМ, і найкраще, менше або дорівнює приблизно 0,1мкМ. Перевага віддається більш низьким значенням IC₅₀, оскільки IC₅₀ є показником ефективності даної сполуки. Інші чинники, котрі відомі у даній галузі, такі як період напіввиведення сполуки, біорозподіл та токсичність, також мають братись до уваги при застосуванні для терапевтичних цілей. Такі чинники можуть зумовити більшу in vivo ефективність сполуки з більшим IC₅₀, ніж сполуки з меншим IC₅₀.

Характерні сполуки даного винаходу випробувались на PDGF-R кіназну активність, і % інгібування та/або IC₅₀ зазначені у Таблиці А.

Таблиця А.			
IC ₅₀ та відсоток інгібування сполуками PDGF-R кіназної активності			
Спол.	Назва	Відсоток інгібування @ 10 уМ (uM)	IC ₅₀ мкМ
1	(2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	91	0,317
2	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	91	0,006
3	(4-хлоро-феніл)-(2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90	0,157
4	(3-хлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90	0,003
5	(4-хлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	91	0,659
6	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін	75	0,131
7	(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	92	0,217
8	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	98	0,054
9	(2-хлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	89	0,11
10	4-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензойна кислота, етиловий ефір	68	2,07

5	11	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензойна кислота, метиловий ефір	97	0,0157
	12	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-фторо-феніл)-амін	76	0,056
	13	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	91	0,0065
	14	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	108	0,0017
10	15	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-трифторометокси-феніл)-амін	79	1,92
	16	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	79	4
	17	(2,4-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	79	3,54
15	18	(3,4-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	65	0,23
	19	(3,5-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	91	0,174
	20	(2,3-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	77	1,095
20	21	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	103	0,121
	22	(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	96	0,045
	23	(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	87	1,94
	24	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	71	0,084
25	25	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	62	4,766
	26	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	92	0,037
	27	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метокси-феніл)-амін	71	0,655
30	28	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-трифторометил-феніл)-амін	96	19,14
	29	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	99	0,01
	30	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	107	0,016
	31	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-о-толіл-амін	59	0,115
35	32	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-m-толіл-амін	79	0,012
	33	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-p-толіл-амін	59	1,415
	34	(2,5-дихлоро-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	57	6,987
	35	3-феніламіно-2H-індено[1,2-с]піразол-4-он	88	2,063
40	36	[3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-феніл]-метанол	85	0,033
	37	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-1H-індазол-6-іл)-амін	80	1,978
	38	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-фенол	74	0,031
	39	(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-аміно	92	0,018
45	40	N-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-N'-N''-диметил-бензол-1,2-діамін	63	5,95
	41	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3,5-диметокси-феніл)-амін	83	0,0336
	42	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3,4,5-триметокси-феніл)-амін	85	0,692
50	43	(2-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	60	0,195
	44	(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	94	0,00054
	45	(4-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	86	2,164
55	46	(5-хлоро-2-метил-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	51	14,15
	47	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,4-диметокси-феніл)-амін	47	NT
	48	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,5-диметокси-феніл)-амін	39	NT
60	49	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3,4-диметокси-феніл)-амін	72	3,066
	50	3-феніламіно-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-4-ол	38	11,37
	51	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амін	30	26,75
	52	(4,5-дигідро-2H-6-тіа-1,2-діаза-аз-індацен-3-іл)-феніл-амін	71	2,4
65	53	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	94	0,05859
	54	(3-бензилокси-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	76	0,0348

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

55	(2,5-дифторо-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	76	0,636
56	(5-хлоро-2-метокси-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	36	8,402
57	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-ізопропіл-феніл)-амін	71	2,151
58	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-етил-феніл)-амін	40	8,524
59	4-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензонітрил	71	1,818
61	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензонітрил	71	0,137
62	Бензо[1,3]діоксол-5-іл-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	85	0,313
63	бензил-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	94	0,1909
64	[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-феніл-амін	118	0,449
65	Феніл-(6-піперидин-1-іл-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	76	1,535
66	N3-феніл-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	108	0,092
67	Циклогексил-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	77	0,617
69	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін	18	
70	(3,5-біс-трифторометил-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	41,5	16,85
71	[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-феніл-амін	110	0,185
72	(3-хлоро-феніл)-[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	96	0,283
73	[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(4-фторо-феніл)-амін	~30	»50
74	[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-метокси-феніл)-амін	102	0,424
75	[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	115	0,575
76	(4-бромо-2-трифторометил-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	16	»50
77	3-[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно]-бензойна кислота, метиловий ефір	108	0,217
78	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-фуран-2-іл-амін	85	1,291
79	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-індан-5-іл-амін	56	3,705
81	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-піперидин-1-іл-етил)-амін	29	85,95
82	(4-фторо-феніл)-(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	79	0,273
83	(3-бромо-феніл)-(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	93	0,0719
84	(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	86	0,71
85	(2,5-диметокси-феніл)-(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	61	5,823
86	(3,4-диметокси-феніл)-(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	57	2,532
87	(2,5-дифторо-феніл)-(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	91	0,069
88	(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	42	20,8
89	(6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	88	0,886
90	[5-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-фторо-феніл)-амін	97	0,0087
91	(3-бромо-феніл)-(6,7-диметокси-1-метил-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	76	2,969
92	N6,N6-диметил-N3-феніл-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	75	0,383
93	(4,5-дигідро-2H-бензо[g]індазол-3-іл)-феніл-амін	88	1,027
94	(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-феніл-амін	95	0,415
95	(3-бромо-феніл)-(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іл)-амін	91,0	0,063
96	(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	93,0	0,076
97	(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	91,0	0,054
98	(4-фторо-феніл)-(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	26	30,69
99	(3-фторо-феніл)-(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	87,5	1,468
100	(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	81	1,723
101	(2,5-диметокси-феніл)-(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	52	1,092
102	(2,4-диметокси-феніл)-(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	50	3,404
103	(2,5-дифторо-феніл)-(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	43	4,099

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

104	(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	36	0,666
105	(5-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	69	1,884
106	(4-фторо-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	38	1,048
107	(4-метокси-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	56	1,275
108	(3-фторо-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	82	0,3
109	(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	83	0,537
110	(2,5-диметокси-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	80	0,189
111	(2,4-диметокси-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	95	0,11
112	(2,5-дифторо-феніл)-(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	72	0,083
113	(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	60	2,45
114	(4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	80	1,37
115	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензойна кислота	82	3,056
116	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензамід	96	0,0053
117	N3-(3-бромо-феніл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	98	0,13
118	N3-(3-метокси-феніл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	74	0,0213
119	N3-(3-хлоро-феніл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	90	0,0198
120	3-(6-аміно-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензойна кислота, метиловий ефір	87	0,308
121	N3-(3-фторо-феніл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,6-діамін	92	0,143
122	(3-бромо-феніл)-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	70	0,0162
123	(3-метокси-феніл)-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	87	0,228
124	(3-хлоро-феніл)-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	94	0,0163
125	3-(3-бромо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6,7-діол	71	3,44
126	(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іл)-піридин-3-іл-амін	65	0,1758
127	3-(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іламіно)-бензойна кислота, метиловий ефір	89	0,421
128	(3-хлоро-феніл)-(2,9-дигідро-5,7-діокса-2,3-діаза-циклопента[а]-s-індацен-1-іл)-амін	88	0,05958
129	[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	53,5	0,0367
130	(3-бромо-феніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	94,5	0,002148
131	[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-3-метокси-феніл-амін	97	0,01297
132	(3-хлоро-феніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	79	0,00537
133	3-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно]-бензойна кислота, метиловий ефір	53	0,03789
134	(3-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	96	0,01006
135	(3-хлоро-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	87	0,202
136	(4-фторо-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	64,5	1,331
137	3-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно]-бензойна кислота, метиловий ефір	71	2,11
138	(3-фторо-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	79,5	0,3011
139	(3-метокси-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	80	0,09822
140	[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-феніл-амін	56,5	0,01366
141	(3-бромо-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	83,5	0,3192
142	[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	82,5	0,4534
143	(4-метокси-феніл)-[6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	67	8,124

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

144	(4-фторо-феніл)-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	96,5	0,83 59
145	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін	48,5	13,93
146	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	78,5	0,16 03
147	(2,5-диметокси-феніл)-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	32	2,984
148	(2,4-диметокси-феніл)-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	57	8,601
149	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометокси-феніл)-амін	27,5	8,37
150	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	85	0,82 26
151	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	79	0,09 184
152	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	80	0,17 39
153	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,5-дифторо-феніл)-амін	79	1,033
154	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометокси-феніл)-амін	29	41,62
155	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	53	8,11
156	(3-метокси-феніл)-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	87,5	0,001
157	3-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно]-бензойна кислота, метиловий ефір	85	0,007
158	(6-бromo-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	87,5	0,18 59
159	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	92,5	0,09 887
160	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	94,5	0,05 855
161	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	84	0,38 25
162	(2,5-диметокси-феніл)-[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	21,5	54,87
163	(2,5-дифторо-феніл)-[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	32	22,65
165	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	92,5	0,10 09
166	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	88	0,085
167	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-діізопропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	92	0,51 11
168	(6,7-діізопропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	91	0,06 88
169	(6,7-діізопропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	89	0,036
170	(4-фторо-феніл)-[7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	95,5	0,02 676
171	(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін	92,5	0,12 32
172	(3-фторо-феніл)-(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	55	0,01 33
173	(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	87	0,21 46
174	(2,5-диметокси-феніл)-(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	83	0,34 59
175	(2,4-диметокси-феніл)-(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	71	3,929
176	(2,5-дифторо-феніл)-(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	46,5	0,31 83
177	(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	65,5	0,52 26
178	(7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	98,5	0,13 24
179	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	92	0,07 124
180	(3-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	98,5	0,01 33
181	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	74,5	0,01 536
182	(3-фторо-феніл)-(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	107	0,005

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

183	(4-метокси-феніл)-(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	53	0,54 55
184	(2,5-диметокси-феніл)-(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	94	1,1
185	(2,5-дифторо-феніл)-(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	84	0,05
186	(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	78	0,41 41
187	(7-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометил-феніл)-амін	35	
188	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	74	0,04 37
189	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін	92	0,19 89
190	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	80	0,04
191	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	88	0,06 86
192	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,5-дифторо-феніл)-амін	67	0,103
193	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	49	
194	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	87	2,608
195	(3,5-біс-трифторометил-феніл)-(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	76	2,28
196	N-(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-N',N'-диметил-бензол-1,4-діамін	70	1,293
197	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-m-толіл-амін	8	
198	(6-хлоро-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-p-толіл-амін	72	0,13 84
199	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-фторо-феніл)-амін	83	0,00 59
200	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-[6-(3-диметиламіно-пропокси)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	87	0,002
201	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	96	0,009
202	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	77	0,01 238
203	(2,5-диметокси-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	86	0,01 595
204	(3,5-диметокси-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90	0,038
205	(3,4-диметокси-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	86	0,047
206	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3,5-диметил-феніл)-амін	63	0,64 01
207	(3,5-дифторо-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	89	0,01
208	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метилсульфаніл-феніл)-амін	82	0,003
209	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етил-феніл)-амін	99	0,03 281
210	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензойна кислота, етиловий ефір	90	0,06 723
211	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-трифторометилсульфаніл-феніл)-амін	87	0,05
212	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-3-трифторометил-феніл)-амін	84	0,775
213	(3-хлоро-феніл)-{7-метокси-6-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	82	0,00 27
214	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-{7-метокси-6-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	46	
215	{7-метокси-6-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-метокси-феніл)-амін	99	0,00 57
216	(3-фторо-феніл)-{7-метокси-6-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	100	0,00 58
217	[6-(3-диметиламіно-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(4-трифторометокси-феніл)-амін	51	3,479
218	(4-бензилокси-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	81	2,01
219	(3,4-дихлоро-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	39	
220	Циклогексилметил-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	73	3,29
221	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-[4-піперидин-4-сульфоніл]-феніл)-амін	71	1,598
222	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метил-бензил)-амін	70	0,806

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

223	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метил-бензил)-амін	97	0,04 593
224	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метокси-бензил)-амін	24	
225	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-бензил)-амін	90	0,07 443
226	(3-фторо-феніл)-[6-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	102	0,003
227	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-[6-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	83,5	0,03 487
230	(2-хлоро-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90	0,00 19
231	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-бензил)-амін	37	
232	(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	102	0,03 96
233	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-феніл)-амін	50	0,02 759
234	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	101	0,35 81
235	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	86	0,21 14
236	(2,5-дифторо-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	82	0,005
237	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил-феніл)-амін	88	0,05
238	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометокси-феніл)-амін	87	0,41 87
239	(3,5-біс-трифторометил-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	91	0,138
240	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-m-толil-амін	92	0,002
242	(3-фторо-феніл)-[7-метокси-6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-m-толil-амін	104	0,013
244	[7-метокси-6-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-[3-метокси-феніл)-амін	101	0,00 02
245	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	87	-/001
246	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	77	0,01 21
247	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	96	0,07
248	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	68	0,40 99
249	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	96	0,006
250	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	88	0,22 34
251	(3,5-дифторо-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	84	0,32 22
252	(2,5-дифторо-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	16	
253	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	94	0,01 65
254	(3-бензилокси-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	89	0,18 08
255	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метилсульфаніл-феніл)-амін	90	0,16 15
256	(3-бромо-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	89	0,008
257	(3-хлоро-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	35	
258	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,5-диметокси-феніл)-амін	39	
259	3-[3-(3-хлоро-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	93	0,00 2045
260	3-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	91	0,00 15
261	3-[3-(3-хлоро-4-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	71	0,01
262	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	90	0,001
263	3-[7-метокси-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	103	0,046
264	Бензил-(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	86	0,08 519

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

265	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	63	0,00 5535
266	3-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	110	0,00 1534
267	3-[3-(3-хлоро-4-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	93,5	0,01 059
268	3-[3-(3-хлоро-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	84	0,00 1134
269	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	94	0,00 0591 4
270	1-[7-метокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	107	0,00 0428 7
271	(3,5-дихлоро-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	54,5	6,987
272	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метил-бензил)-амін	61	0,38 88
273	(3-хлоро-4-метил-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	77	1,584
274	(2,5-диметокси-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	57,5	2,61
275	(3,4-дифторо-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	80,5	0,50 06
276	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-3-нітро-феніл)-амін	11	0,28 74
277	(3-хлоро-4-метокси-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	88	1,361
278	1-[3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-феніл]-етанол	97	0,02 949
279	(3,5-ди-трет-бутил-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	19,5	203,1
280	1-[3-(3-хлоро-4-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	102	0,00 172
281	1-[7-метокси-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	67	0,00 2599
282	1-[3-(3-хлоро-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	99	0,00 0089
283	[6,7-біс-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-фторо-феніл)-амін	86,5	0,00 4356
284	[6,7-біс-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-метокси-феніл)-амін	84,6	0,00 509
285	[6,7-біс-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-хлоро-феніл)-амін	18,5	0,00 2779
286	[6,7-біс-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-піридин-3-іл-амін	95,5	0,01 624
287	[6,7-біс-(3-метокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-амін	92,5	0,02 616
288	(3-хлоро-4-метокси-феніл)-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	88,5	0,21 94
289	1-[3-(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-феніл]-етанол	93,5	0,01 853
290	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(1H-індол-5-іл)-амін	87,5	0,06 142
291	(6-бензилокси-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	95	0,20 52
292	(2-хлоро-бензил)-(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	86,5	0,01 822
293	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-фторо-бензил)-амін	96,5	0,06 916
294	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-бензил)-амін	81	0,26 37
295	(2,6-дихлоро-бензил)-(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	81,5	0,00 1645
296	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метокси-бензил)-амін	72,5	1,821
297	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-N-(2-гідрокси-етил)-бензамід	90,5	0,27 49
298	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-N-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-бензамід	92	0,40 82
299	(7-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл-феніл)-амін	80	0,01 928
300	(6,7-диметокси-4-феніл-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-феніл-амін	40	

-209-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

341	(2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,5-диметокси-феніл)-амін	92,5	0,04 118
342	(5-хлоро-2-метокси-феніл)-(2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	56,5	0,02 6680
343	(2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	99,5	0,00 8075
344	(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	100	0,06 465
345	(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	88	0,08 93
346	(3-бромо-феніл)-(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	98	0,07 392
347	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90,5	0,54 53
348	(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	9765	0,02 529
349	(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	78	0,08 089
350	3-феніламіно-4,5-дигідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонітрил	91	0,65 12
351	(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	93	0,39 98
352	(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	86,5	0,75 54
353	(3-бромо-феніл)-(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	88	0,35 94
354	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	62	2,45
355	(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	85	1,026
356	(6,7-діізопропокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	70	1,953
357	(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	98,5	0,00 9417
358	(3-бромо-феніл)-(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	92	0,00 877
359	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	98,5	0,04 151
360	(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	98	0,00 7501
361	(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-фторо-феніл)-амін	100	0,01 156
362	3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6,7-діол	80,5	0,78 44
363	3-(3-фторо-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ол	76,5	0,00 5466
364	(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-іл-амін	100	0,01 506
365	3-[6-етокси-3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	99,5	0,01 131
366	3-[6-етокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,01 209
367	3-[3-(3-хлоро-феніламіно)-6-етокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	97	0,00 814
368	3-[3-(3-хлоро-4-фторо-феніламіно)-6-етокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	89,5	0,06 293
369	(6-бромо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	100	0,01 87
370	(6-бромо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	94	0,01 218
371	3-[6-етокси-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,04 76
372	3-[7-(3-гідрокси-пропокси)-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,01 553
373	3-[3-(3-хлоро-феніламіно)-7-(3-гідрокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,00 3772
374	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокси-феніл)-амін	100	0,01 412
375	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокси-феніл)-амін	96,5	0,10 28
376	3-[3-(3-етокси-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,00 9096

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

377	(2-хлоро-піридин-3-іл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	99	0,00 8572
378	(6-фторо-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метил-бензил)-амін	94,5	0,467
379	3-[3-(3-етокси-феніламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	100	0,00 8119
380	(3-фторо-феніл)-(2Н-8-окса-2,3-діаза-циклопента[а]інден-1-іл)-амін	99,5	0,01 533
381	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(2Н-8-окса-2,3-діаза-циклопента[а]інден-1-іл)-амін	100	0,00 5492
382	3-[7-етокси-3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,01 185
383	3-[7-етокси-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	93	0,02 533
384	3-[7-етокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,00 5607
385	3-[3-(2-хлоро-безиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	98,5	0,00 4072
386	3-[3-(2-фторо-безиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	95,5	0,01 101
387	3-[3-(2-фторо-безиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	100	0,01 162
388	3-[6-етокси-3-(3-етокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-пропан-1-ол	96	0,03 667
389	3-[3-(3-хлоро-4-фторо-феніламіно)-7-(3-гідрокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	98	0,01 511
390	1-[3-(2,6-дихлоро-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідін-1-іл-пропан-2-ол	99	0,00 2029
391	1-[3-(2,6-дифторо-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідін-1-іл-пропан-2-ол	99	0,00 6796
392	(3-хлоро-феніл)-[5-(3-морфолін-4-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	80	0,15 28
393	(3-фторо-феніл)-[5-(3-морфолін-4-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	94,5	0,17 37
394	(3-етокси-феніл)-[5-(3-морфолін-4-іл)-пропокси]-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	91	0,32 89
395	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, (3-фторо-феніл)-амід	88	0,68 61
396	1-[3-(2-хлоро-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідін-1-іл-пропан-2-ол	99,5	0,00 5129
397	1-[3-(2-фторо-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-3-піролідін-1-іл-пропан-2-ол	92	0,00 7701
398	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-7-(3-гідрокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	96	0,00 682
400	3-[7-(3-гідрокси-пропокси)-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	98,5	0,00 2918
401	3-[3-(3-етокси-феніламіно)-7-(3-гідрокси-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	98,5	0,02 203
402	(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-піридин-3-іл-амін	90	0,19 57
403	(3-хлоро-феніл)-(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-амін	96	0,08 588
404	(3-хлоро-4-фторо-феніл)-(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-амін	74,5	1,115
405	(5,7-дигідро-1-тіа-4,5-діаза-циклопента[а]пентален-6-іл)-(3-етокси-феніл)-амін	94,5	0,06 354
406	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-етанол	96	0,07 502
407	{[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоніл]-аміно}-оцтова кислота, етиловий ефір	39	9,883
408	2,2-диметил-пропіонова кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-ілметиловий ефір	83	0,68 66
409	2,2-диметил-пропіонова кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-ілметиловий ефір	85,5	0,10 76
410	(2-бromo-3-фторо-феніл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	83,5	1,076
411	3-[(6,7-диметокси-3-феніламіно-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоніл)-аміно]-пропіонова кислота, етиловий ефір	14,5	0,08 233
412	2-[[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоніл]-аміно]-4-метил-пентанова кислота, метиловий ефір	44	12,72

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

413	2-[[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоніл]-аміно]-3-метил-масляна кислота, метиловий ефір	71	1,14
414	(2,6-дифторо-бензил)-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	80,5	0,56 39
415	(2,6-дихлоро-бензил)-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	98	0,02 581
416	(2-фторо-бензил)-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	72,5	1,185
417	(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-5-трифторометил-феніл)-амін	27,5	12,2
418	3-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-бензолсульфонамід	82,5	0,89 16
419	(3-хлоро-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	100	0,06 214
420	(3-бромо-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	100	0,05 236
421	(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	100	0,08 219
422	(3-фторо-феніл)-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	83	0,02 966
423	(2,6-дифторо-бензил)-(5-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	90	0,18 15
424	(3-хлоро-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	100	0,07 912
425	(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2-метил-бензил)-амін	96	0,00 2296
426	(2-фторо-бензил)-(6-фторо-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	97	0,24 15
427	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-феніл-метанон	80	1,15
428	4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-4-оксо-масляна кислота, метиловий ефір	85,5	0,432
429	4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-4-оксо-масляна кислота, етиловий ефір	72	0,67 06
430	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-пропан-1-он	61,5	0,571
431	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-метил-пропан-1-он	84,5	0,44 37
432	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-гідрокси-етанон	95,5	0,03 804
433	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, феніловий ефір	71	0,58 49
434	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, метиловий ефір	86	0,503
435	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, етиловий ефір	67	1,588
436	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, ізопропіловий ефір	9,5	0,96 19
437	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, 2-метокси-етиловий ефір	83,5	0,29 14
438	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-метокси-етиловий ефір	77,5	0,99 23
439	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, метиловий ефір	69,5	0,62 02
440	3-[3-(3-хлоро-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	89,5	0,04 574
441	3-[3-(3-етокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	96	0,20 58
442	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	94,5	0,20 48
443	3-[3-(2,6-дифторо-бензиламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	89,5	0,09 795
444	3-[3-(2-фторо-бензиламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	79,5	0,51 85
445	3-[3-(2-метил-бензиламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1-ол	95	0,02 526
446	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-фосфонова кислота, діетиловий ефір	93,5	0,26 56
447	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-сульфонова кислота, диметиламід	7	
448	3-[3-(2,6-дихлоро-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	100	0,00 1767

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

449	3-[3-(2,6-дифторо-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1-ол	98,5	0,00 4098
450	3-[3-(2,6-дихлоро-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	100	0,00 0938 2
451	3-[3-(2-хлоро-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	99,5	0,00 2004
452	N1-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-4-метил-N3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іл)-бензол-1,3-діамін	72	1,096
453	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-метокси-піридин-3-іл)-амін	88	0,82 94
454	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,4-диметокси-піридин-3-іл)-амін	99	0,25 79
455	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(5-феніл-ізоксазол-3-ілметил)-амін	95	0,15 32
457	3-[3-(2,6-дифторо-бензиламіно)-7-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-6-ілокси]-пропан-1,2-діол	100	0,00 3414
458	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-(4-метокси-феніл)-метанон	70,5	6,998
459	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-3-оксо-пропіонова кислота, етиловий ефір	100	0,03 654
460	1-[6-етокси-3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	97,5	0,00 427
461	1-[6-етокси-3-(піридин-3-іламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	97,5	0,00 7552
462	1-[6-етокси-3-(3-метокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	99	0,00 215
463	1-[6-етокси-3-(3-етокси-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ілокси]-3-піролідин-1-іл-пропан-2-ол	98,5	0,01 095
464	5-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-5-оксо-пентанова кислота, метиловий ефір	92	0,24 46
465	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-метокси-етанон	96	0,00 6728
466	4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-4-оксо-масляна кислота	96	0,03 113
467	Оцтова кислота, 2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-оксо-етиловий ефір	96,5	0,01 763
468	3-[3-(3-бromo-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1,2-діол	95,5	0,04 784
469	3-[3-(3-фторо-феніламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1,2-діол	96	0,15 98
470	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-бензилокси-етиловий ефір	96	0,197
471	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етиловий ефір	90,5	0,13 47
472	(6,7-диметокси-1-метоксиметил-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	35	
473	Метоксиоцтова кислота, 2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-оксо-етиловий ефір	98,5	0,00 8962
474	Ізомасляна кислота, 2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-оксо-етиловий ефір	91,5	0,06 342
475	(6,7-диметокси-2-метоксиметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	65,5	5,035
476	(2,6-дифторо-феніл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	88,5	0,24 95
477	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(2,4,6-трифторо-феніл)-амін	95	0,22 93
478	(3-бromo-феніл)-[5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл]-амін	93,5	0,16 17
479	3-[3-(2,6-дихлоро-бензиламіно)-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-5-ілокси]-пропан-1,2-діол	94,5	0,62 38
480	(2,6-дифторо-феніл)-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-метанон	8	
481	(2-фторо-феніл)-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-метанон	59	3,764
482	(3-бromo-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	100	0,03 863
483	(3-бromo-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	78,5	4,97

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

484	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-пропан-2-он	87	0,218
485	(3-бромо-феніл)-(6,7-диметокси-4,4-диметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	32	59,03
486	(3-хлоро-феніл)-(6,7-диметокси-4,4-диметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	34,5	15,76
487	(6,7-диметокси-4,4-диметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	43	37,47
488	(6,7-диметокси-4,4-диметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	33,5	39,29
489	(6,7-диметокси-4,4-диметил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокси-феніл)-амін	25,5	
490	Масляна кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-ілметил овий ефір	96	0,0285
491	Масляна кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-ілметил овий ефір	92	0,3142
492	(4-фторо-феніл)-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-метанон	78	0,4716
494	(4-хлоро-феніл)-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-метанон	83	1,541
496	Оцтова кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-ілметил овий ефір	88,5	0,0136
497	Оцтова кислота, 3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-ілметил овий ефір	97	0,07774
498	Оцтова кислота, 4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-ілметил]-феніловий ефір	51,5	8,326
499	Оцтова кислота, 4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-ілметил]-феніловий ефір	87	1,743
500	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 4-фторо-феніловий ефір	80,5	0,4923
501	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 4-хлоро-феніловий ефір	90	0,09598
502	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-пропан-2-ол	60,5	54,02
503	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбонова кислота, 4-фторо-феніловий ефір	103	0,04509
504	(6,7-діетокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокси-феніл)-амін	101	0,1419
505	(3-етокси-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	97	0,134
506	5-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-5-оксо-пентанова кислота, метиламід	97	0,0294
509	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір	30,5	
510	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-оцтова кислота, етиловий ефір	57	26,62
511	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-оцтова кислота, етиловий ефір	51	12,52
512	(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	92	0,1834
513	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, 2-хлоро-феніловий ефір	86	0,7726
514	1-[3-(3-бромо-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-2-метокси-етанон	85	0,24
515	1-[3-(3-бромо-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-2-метокси-етанон	90	0,1357
516	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, (2-аміно-етил)-амід	68,5	10,04
517	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, (2-диметиламіно-етил)-амід	75,5	1,793
518	2-бензилокси-1-[3-(3-бромо-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-етанон	92,5	0,1838
519	2-бензилокси-1-[3-(3-бромо-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-етанон	97,5	0,139
520	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбонова кислота, (2-піролідин-1-іл-етил)-амід	100	0,06525

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

521	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, (2-морфолін-4-іл-етил)-амід	97	0,05 587
522	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоно ва кислота, (2-морфолін-4-іл-етил)-амід	94	0,79 09
523	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, [2-(2-гідрокси-етиламіно)-етил]-амід	98,5	0,19 27
524	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, (2-метиламіно-етил)-амід	78	2,482
525	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, (2-ізобутириламіно-етил)-амід	33	43,16
526	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, (2-ацетиламіно-етил)-амід	73	8,091
527	2-метил-акрилова кислота, 2-[[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-кар боніл]-аміно]-етиловий ефір	46,5	17,47
528	2-метил-акрилова кислота, 2-[[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-кар боніл]-аміно]-етиловий ефір	93,5	0,196
529	6-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]- 3,4,5-тригідрокси-тетрагідро-піран-2-карбонова кислота	44	10,64
530	2-[[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-кар боніл]-аміно]-3-метил-масляна кислота, метиловий ефір	71,5	4,151
531	4-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]- 4-оксо-бутирамід	90	0,02 404
532	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, (2-бензоїламіно-етил)-амід	42	
534	2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]- ацетамід	94	0,93 32
535	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]- 3-піролідин-1-іл-пропан-1,3-діон	105	0,03 224
536	1-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]- 3-піролідин-1-іл-пропан-1,3-діон	88	0,43 62
537	N,N-діетил-3-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]пір азол-1-іл]-3-оксо-пропіонамід	104	0,33 03
538	(3-бromo-феніл)-(4-ізопропіл-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]пі разол-3-іл)-амін	65	
540	(3-хлоро-феніл)-(4-ізопропіл-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]пі разол-3-іл)-амін	47	14,68
541	(4-ізопропіл-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-м етокси-феніл)-амін	50	44,22
542	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, [2-(2-гідрокси-бензоїламіно)-етил]-амід	21	
544	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, [2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етил]-амід	60	
546	[3-(3-бromo-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1 -іл]-феніл-метанон	72,5	
547	3-(3-бromo-феніламіно)-4-етил-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1- карбонова кислота, 2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етиловий ефір	68,5	
548	3-(3-бromo-феніламіно)-6,7-диметокси-4-метил-4Н-індено[1,2-с]піразол-1 -карбонова кислота, 2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етиловий ефір	82,5	0,21 44
549	(7-бензилокси-6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фтор о-феніл)-амін	106	0,09 114
553	(3-бromo-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразо л-3-іл)-амін	99,5	0,00 6501
554	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокс и-феніл)-амін	102	0,02 08
555	(3-бromo-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол -3-іл)-амін	97,5	0,02 094
556	(3-етокси-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразо л-3-іл)-амін	98	0,01 04
557	N-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піраз ол-5-іл]-ацетамід	101,5	0,03 248
558	N3-(3-фторо-феніл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3,5- діамін	102	0,01 214
559	(2-хлоро-піридин-3-іл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	102	0,03 706
560	(4-метокси-2-метил-6,9-дигідро-3-окса-1,6,7-триаза-циклопента[b]-аз-ін дацен-8-іл)-(3-метокси-феніл)-амін	102	0,02 471
562	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-2-іл-амін	93,5	0,08 399
563	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-2-ілмети л-амін	89	1,449

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

564	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-піридин-3-ілмети л-амін	99,5	0,88 64
565	(2,2-дифторо-бензо[1,3]діоксол-4-іл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено [1,2-с]піразол-3-іл)-амін	41,5	
566	3-(2,3-дигідро-індол-1-іл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол	54	
567	3-(5-бромо-2,3-дигідро-індол-1-іл)-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1, 2-с]піразол	39,5	
568	(3-бромо-феніл)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразо л-3-іл)-амін	78	0,79 04
569	(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-етокс и-феніл)-амін	64	5,098
570	(3-бромо-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол -3-іл)-амін	77,5	2,048
571	(3-етокси-феніл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразо л-3-іл)-амін	66	3,886
572	2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл)- етанол	67	7,332
573	2-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл)- етанол	52	
574	(2-фторо-бензил)-(4-метокси-2-метил-6,9-дигідро-3-окса-1,6,7-триаза-ци клопента[b]-аз-індацен-8-іл)-амін	99	0,163
575	(2-бромо-бензил)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	99,5	0,00 2129
576	(5-бромо-3-метил-піридин-2-іл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-амін	18	33,33
577	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4-трифторометил -піридин-3-іл)-амін	19	361,5
578	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карбоно ва кислота, метиламід	80	4,023
579	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоно ва кислота, метиламід	28	
580	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карботі онова кислота, метиламід	93	0,12 55
581	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-карботі онова кислота, метиламід	90,5	1,139
582	(3-бромо-піридин-2-іл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол -3-іл)-амін	82,5	1,247
583	(5-бромо-піридин-2-іл)-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол -3-іл)-амін	82	1,101
584	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-ізопропокси-ф еніл)-амін	109	0,01 113
585	(2,6-дихлоро-бензил)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]пі разол-3-іл)-амін	101,5	0,42 87
586	(2,6-дихлоро-бензил)-(6,7-диметокси-4-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]пі разол-3-іл)-амін	100,5	0,02 776
587	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-метил-піридин -2-іл)-амін	86	1,704
588	(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(4,6-диметил-пір идин-2-іл)-амін	103	0,55 64
591	6-[(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-фені л)-аміно]-3,4,5-тригідрокси-тетрагідро-піран-2-карбонова кислота	96	0,66 23
594	(6,7-діетокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	64	0,01 56
595	(7-метокси-2Н-8-окса-2,3-діаза-циклопента[а]інден-1-іл)-феніл-амін	71	0,02 488
598	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоно ва кислота, пентадециламід	0	98,43
601	3-(6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іламіно)-N-{2-[2-(2-[2-[5-(2-оксо-гексагідро-тіено[3,4-d]імідазол-6-іл)-пентаноїламіно]- етокси]-етокси]-етокси]-етил}-бензамід	89	2,29
602	[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-іл]-оц това кислота, метиловий ефір	40	
604	3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-2-карбоно ва кислота, {2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-етил}-амід	79,5	2,127
605	(3-фторо-феніл)-(4-метокси-2-метил-8а,9-дигідро-3-окса-1,6,7-триаза-ци клопента[b]-аз-індацен-8-іл)-амін	97,5	0,00 51
606	8-бензил-3-(3-фторо-феніламіно)-6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]пір азол-7-ол	53,5	
607	(2-хлоро-піридин-3-іл)-(4-етил-6,7-диметокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с] піразол-3-іл)-амін	78	0,54 75
608	3-(3-фторо-феніламіно)-6-метокси-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-7-ол	106	0,02 596

609	(6,7-диметокси-1-метил-1,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	84	4,683
610	(6,7-диметокси-2-метил-2,4-дигідро-індено[1,2-с]піразол-3-іл)-(3-фторо-феніл)-амін	51,5	9,377
611	6-[3-(3-фторо-феніламіно)-6,7-диметокси-4Н-індено[1,2-с]піразол-1-іл]-3,4,5-тригідрокси-тетрагідро-піран-2-карбонова кислота		

2. Інгібування с-Ab1 кіназної активності

Попередні дослідження показали, що селективний PDGF-R кіназний інгібітор STI-571 (вище) був також селективним інгібітором активності с-Ab1 кінази і тому був селективним інгібітором для Bcr-Ab1 онкогенного продукту (огляд щодо терапевтичного впливу на Bcr-Ab1 [дивись у роботі Kindler et al., 2002, Expert Opin Ther Targets; 6(1): 85-101]). Різновиди Bcr-Ab1 асоціюються з окремими типами лейкозу людини, такими як хронічний мієлогенний лейкоз (CML); гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL); хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL); гострий недиференційований лейкоз (AUL); та гострий мієлогенний лейкоз (AML) [Anjali et al., 2002, Leukemia Research, 26(8): 713-720]. Інгібіторна активність сполук в обсязі даного винаходу щодо с-Ab1 кіназної активності випробувалась згідно з наступною методикою.

Матеріали

1. 10X кіназний буфер [500mM Tris-HCl pH=8, 100mM MgCl₂, 1mM Na₃VO₄]
2. 10mM DTT [кінцева концентрація 1mM]
3. 10mM ATP [кінцева концентрація 5mM] (Gibco, кат.-No:18330-019, Carlsbad, CA)
4. ³³P-γ-ATP [NEG-602H; 2000-3000 Ki/ммоль], 2мкКюрі на комірку при 10мкКи/мкл (0,2мкл/комірку)
5. Ab1 ензим (New England Biolabs, кат. No36050L, Beverly, MA) 100одиниць/мкл використ. 10одиниць/комірку (0,1мкл/комірку)
6. Буфер для розведення ензиму [50mM Tris-HCl pH=8,0, 0,1% BSA]
7. Промивний/зупинний буфер [PBS+100mM EDTA]
8. Streptavidin Flashplates фірми NEN (New England Nuclear, кат. No.:SMP-103, Boston, MA)
9. Ab1 пептидний субстрат (Biotin-EAIYAAPFAKKK-амід) при 1mM у 50mM Tris-HCl pH=8,0 (Використ. При 1,0мкМ).

Методика

Спочатку реагенти змішували згідно з наступною схемою:

	Один планшет (ул) (ul)	На комірку (мкл)
10X кіназний буфер	1100	10
10mM DTT	1100	10
10mM холодн. ATP	5,5	0,05
1mM Ab1 пептид	11	од
³³ P-γ-ATP(10мкКи/мкл)	22	0,2
H ₂ O	5462	49,65

Вищезазначену реакційну суміш розподіляли по всім коміркам планшету Flashplate при 70мкл/комірку. Для випробування впливу сполуки на Ab1-кіназну активність випробувану сполуку у фіксованій концентрації або у концентраціях, що відповідають серійному розведенню у 100% DMSO, додавали до відповідних комірок при 1мкл/комірку.

Ab1 ензим був розведений у буфері для розведення ензиму у наступний спосіб:

Буфер для розведення ензиму	3289мкл
Ab1 ензим (100одиниць/мкл)	11мкл

Кіназну реакцію ініціювали шляхом додавання по 30мкл розведеного Ab1 ензимного розчину у кожную комірку на Flashplate, що містила гарячий ATP (2мкКи/комірку) та Ab1 пептидний субстрат (при кінцевій концентрації 1мкМ), за виключенням комірок стовпчика 12, рядки E та F, котрі використовувались для визначення фону планшета. Планшет піддавали обертанню для перемішування і проводили інкубування при 30 °C протягом 60 хвилин. Потім реакційну суміш вилучали, і Flashplate промивали три рази, використовуючи кожен раз по 200мкл промивного/зупинного буфера. Потім кожную комірку на Flashplate заповнювали 200мкл зазначеного промивного/зупинного буфера. Кількість ³³P, накопиченого у кожній комірці, вимірювали за допомогою лічильника типу Packard TopCount після герметизації планшета прозорим ущільнювачем. Коли випробувана сполука інгібувала с-Ab1 кіназну активність, вміст ³³P у комірці, що містила таку сполуку, був менший, ніж у комірці без даної сполуки. Випробувані за описаних умов аналізу сполуки в обсязі даного винаходу продемонстрували інгібіторний ефект щодо с-Ab1 кіназної активності. Для випробування активності інгібування, що забезпечується даними сполуками, для кожної окремої сполуки вимірювали IC₅₀ з використанням вищерозглянутої методики. Як застосовується у даному тексті, IC₅₀ для с-Ab1 кіназної активності стосується тієї концентрації інгібітора, при якій активність с-Ab1 кінази знижується наполовину, у порівнянні з реакціями, де інгібітор відсутній. Значення IC₅₀ для с-Ab1 кіназної активності окремих характерних сполук даного винаходу подані у Таблиці В.

Таблиця В. ІС₅₀ сполук для с-ABL кіназної активності

Номер сполуки	ІС ₅₀ (μ M) (μ M)
2	0,011
8	0,694
11	0,118
12	0,020
13	0,173
14	0,038
22	0,019
26	0,134
29	0,005
30	0,491
32	0,002
36	0,064
38	0,002
39	0,013
41	0,078
44	0,007
54	0,971
63	0,419
90	10,290
97	0,227
116	0,386
118	0,427
119	0,524

U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

122	1,260
124	1,850
128	0,313
129	10,790
129	2,360
130	0,236
132	0,665
133	0,498
134	1,160
140	1,410
156	0,089
157	0,371
160	1,020
170	0,075
172	0,084
179	0,870
180	0,082
181	0,056
182	0,093
185	0,666
188	1,400
190	0,069
199	0,027
200	0,020
201	0,217
202	2,650
203	0,160
204	0,165

U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

205	0.328
207	0.062
208	0.009
209	0.007
218	0.439
226	0.245
227	0.641
247	0.033
249	0.033
253	0.03795
256	0.055
260	0.013
261	0.064
262	0.027
263	0.512
265	0.085
266	0.015
267	0.326
268	0.020
269	0.101
270	0.036
280	0.363
281	1.590
282	0.043
283	0.340
284	0.069
286	2.950
287	3.450

U A 8 0 8 2 0 C 2

U A 8 0 8 2 0 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

289	2,400
292	0,001
299	0,198
309	0,822
310	1,471
330	0,091
334	3,300
337	2,742
339	2,180
341	0,350
348	0,011
348	0,338
359	0,143
360	0,077
361	0,043
363	0,001
369	0,047
370	0,006
371	0,905
373	0,010
374	0,051
376	0,060
379	0,014
380	0,327
381	1,496
382	0,019
383	0,183
384	0,004

U A 8 0 8 2 0 C 2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

385	0.012
386	0.020
388	0.046
389	0.017
390	0.000
391	0.014
396	0.002
398	0.010
400	0.005
401	0.014
415	0.219
419	0.292
420	0.335
422	3.078
432	0.096
448	0.003
449	0.023
457	0.004
459	0.070
460	0.004
461	0.337
462	0.000
463	0.008
465	0.051
466	0.191
467	0.244
468	0.603
469	0.027
490	0.038
595	0.460

55

60

65

3. Тести на інгібування проліферації клітин

Окрім вищерозглянутих випробувань на безклітинній основі, біологічну активність сполук даного винаходу вивчали також у пробах, що проводились з використанням клітин. Один із таких тестів полягав у вимірюванні ефекту даної сполуки щодо проліферації клітин за наявності або відсутності PDGF стимуляції у клітинах різних типів.

3а. Інгібування клітинної проліферації у нормальних клітинах за умов PDGF стимуляції

Вплив сполук даного винаходу на проліферацію клітин у нормальних ембріональних клітинах людини, зокрема, у кріозбережених клітинах гладких м'язів коронарної артерії людини (HCASMC), за умов PDGF стимуляції, випробували, базуючись на введенні ¹⁴C-тимідину у ДНК клітин.

Матеріали

Із відповідних джерел були придбані наступні матеріали:

Рекомбінантний PDGF бета гомодимер людини, rhPDGF-BB (на який будемо посилатись як на "PDGF-BB"),

придбаний у фірми R&D System (Minneapolis, MN, кат. No 220-BB); кріозбережені клітини гладких м'язів коронарної артерії людини (HCASMC), тканинне культуральне середовище для HCASMC та ростовий додаток для гладкого м'яза (SMGS), придбані у фірми Cascade Biologies (Portland, OR, HCASMC кат. No:C-017-5C; Середовище 231 кат. No:M-231-500; та SMGS кат. No:S-007-25); 96-коміркові, оброблені тканинною культурою сцинтиляційні мікропланшети CytoStar, придбані у фірми Amersham (Piscataway, NJ, кат. No:RPNQ0160); метил ^{14}C -тимідин з концентрацією 56мКі/ммоль (250мКі/2,5мл), придбаний у фірми NEN (кат. No:NEC568); DMSO від фірми Sigma (St. Louis, MO, кат. No:D-5879); стерильні резервуари для реагентів від фірми Costar (VWR International, Inc., West Chester, PA, кат. No:4870); Dulbecco's PBS від фірми Gibco (кат. No:14190-136); біле фонове покриття для дна планшета CytoStar від фірми Packard (кат. No:6005199). Методика HCASMC засівались приблизно при 4000клітин/комірку в об'ємі 100мкл повного Середовища 231 з SMGS. Клітини вирощувались протягом 48 годин до досягнення 80% злиття. Потім вони знерухомлювались у Середовищі 231 без SMGS протягом 24 годин. Клітинні середовища повторно поповнювались Середовищем 231 без SMGS, що містило PDGF-BB у концентрації 50нг/мл у загальному об'ємі 100мкл/комірку; і у кожен комірку додавали по 1мкл випробуваних сполук у концентраціях, що відповідали серійним розведенням у 100% DMSO. Для контрольних комірок з максимальним ростом додавали лише по 1мкл 100% DMSO; для комірок з мінімальним ростом (холостих) у кожен комірку вводили по 1мкл 10мМ циклогексїмїду. Після 24 годинного інкубування у кожен комірку вводили по 20мкл ^{14}C -тимїдинної суміші, і зазначену суміш готували згідно з наступною схемою:

Реагент:	Один планшет (мкл)	Одна комірка (мкл)
^{14}C -тимідин	220	2
Середовище 231 без SMGS	1980	18
Загальна суміш	2200	20

Зазначені клітини інкубували ще протягом 24 годин у середовищах, що містили випробувані сполуки, PDGF-BB та ^{14}C -тимідин. Потім реакційну суміш вилучали, і планшет промивали три рази, використовуючи кожен раз по 200мкл PBS. Потім кожен комірку даного планшета заповнювали 200мкл PBS. Верхню частину планшета герметизували за допомогою прозорого ущільнювача, і на дно планшета наносили біле фонове покриття. Кількість ^{14}C , накопиченого у кожній комірці, вимірювали за допомогою лічильника типу Packard TopCount.

Кількість ^{14}C , накопиченого у комірці, корелює з проліферацією клітин усередині даної комірки. Коли випробувана сполука інгібувала індуквану PDGF-BB проліферацію HCASMC, вміст ^{14}C у комірці, що містила таку сполуку, був менший, ніж у контрольних комірках з максимальним ростом без даної сполуки. Для випробування активності інгібування, що забезпечується даними сполуками, для кожної окремої сполуки вимірювали IC_{50} у відношенні інгібування індукованої PDGF-BB проліферації HCASMC з використанням вищерозглянутої методики. Як застосовується у даному тексті, IC_{50} стосується тієї концентрації випробуваної сполуки, при якій ступінь індукованої PDGF-BB проліферації HCASMC зменшується наполовину, у порівнянні з контрольними комірками з максимальним ростом без даної сполуки. Приклади значень IC_{50} для характерних сполук даного винаходу подані у Таблиці С.

3b. Інгібування клітинної проліферації у нормальних клітинах за відсутності PDGF стимуляції

Вплив сполук даного винаходу на клітинну проліферацію у нормальних ембріональних клітинах людини, зокрема, в ендотеліальних клітинах умбілікальної вени людини (HUVEC), за відсутності PDGF стимуляції, вивчався, базуючись на введенні BrdU в ДНК клітин.

Матеріали

Із відповідних джерел були придбані наступні матеріали:

Клітини HUVEC, придбані у фірми Cascade Biologies, кат. No:C-015-10C; Середовище 200, придбане у фірми Cascade Biologies, кат. No:M-200-500; ростові добавки з низьким вмістом сироватки (LSGS), придбані у фірми Cascade Biologies, кат. No:S-003-10; Середовище F12-K від фірми Gibco/BRL, кат. No:21127-022; набір BrdU від фірми Roche, кат. No:1647229; та розчин Trypsin/EDTA від фірми Cascade Biologies, кат. No:R-001-100.

Методика

Для розмноження клітини HUVEC вирощувались у середовищі M-200 з додатком LSGS. Для досліджень клітини відокремлювались за допомогою розчину Trypsin/EDTA та промивались три рази 10мл середовища F12K (LS, низький вміст сироватки), і потім піддавались центрифугуванню при 400xG протягом 5 хвилин. Середовище F-12K (LS) являє собою середовище F-12K, що містить 0,2% фетальної бичачої сироватки, підданої термообробці. Концентрацію клітин у середовищі F-12K (LS) встановлювали на рівні приблизно 5×10^4 клітин/мл, і у кожен комірку 96-коміркового планшета вводили по 200мкл (приблизно 1×10^4 клітин). Потім клітини піддавали інкубуванню протягом від 16 до 20 годин при 37°C під атмосферою 95% повітря/5% CO_2 для їх прикріплення та знерухомлювання.

Проліферацію клітин стимулювали шляхом додавання 50мкл розведеного 1:10 LSGS у F12K (LS). Максимально стимульовані контрольні комірки готували шляхом додавання 50мкл 1:10 розчину LSGS. Нульові (холості) контрольні комірки містили лише по 50мкл середовища F-12K (LS). Випробувані сполуки у 100% DMSO додавались в об'ємі 2,5мкл до досягнення потрібної кінцевої концентрації ліків. Випробувались репліки із восьми комірок на дану умову. Клітини інкубували при 37°C протягом ночі. Наступного дня у кожен комірку додавали по 25мкл BrdU (1:100 розчин маточного розчину у середовищі F-12K (LS)).

Клітини піддавали додатковому інкубуванню протягом 20-24 годин. Дане середовище було вилучено, і клітини фіксувалися шляхом додавання 200мкл розчину FixDent (що входить до набору BrdU) у кожен комірок з наступним інкубуванням при кімнатній температурі ще протягом 30 хвилин. FixDent вилучали шляхом струшування та промивання планшетів, і до кожної комірки додавали по 100мкл анти-BrdU-POD (що входить до набору BrdU), розведеного 1:100 в розчині для розведення антитіл (що входить до набору BrdU). Розведений анти-BrdU розчин готували безпосередньо перед застосуванням. Планшети піддавали інкубуванню при кімнатній температурі протягом 90 хвилин.

Незв'язане антитіло вилучали шляхом промивання три рази розчином для промивки (200 ул (ul) на промивку).

Розчин для промивання готували шляхом 1:10 розведення промивного буферного розчину (що входить до набору BrdU) дистильованою водою. До кожної комірки додавали субстратний розчин (що входить до набору BrdU) (100 ул), і проводили інкубацію ще протягом 30-40 хвилин. Потім планшети зчитували при 405нм на 96-комірковому планшет-ридері.

Для випробування активності інгібування, що забезпечується даними сполуками, для окремої сполуки вимірювали IC₅₀ у відношенні інгібування незалежної від PDGF-BB проліферації HUVEC з використанням вищерозглянутої методики. Як застосовується у даному тексті, IC₅₀ стосується тієї концентрації випробуваної сполуки, при якій ступінь проліферації HUVEC зменшується наполовину, у порівнянні з контрольними комірками з максимальним ростом без даної сполуки. Приклади значень IC₅₀ для характерних сполук даного винаходу подані у Таблиці С.

Зс. Інгібування клітинної проліферації у пухлинних клітинах

Вплив сполук даного винаходу на проліферацію клітин у різних пухлинних клітинах вивчався, базуючись на уведенні ¹⁴C-тимідину у ДНК клітин.

Матеріали

Використовувались матеріали, подібні до описаних вище у пункті 3а, за виключенням застосування відмінних клітин, клітинного ростового середовища та ростових додатків. Пухлинні клітинні лінії людини, одержані із різних тканинних джерел людини (LoVo із ободової кишки, H460 із легень, T47D із молочної залози, PC3 із простати, A375 із меланоми, AsPC1 із підшлункової залози), були придбані в американському банку типових культур (American Type Culture Collection) (ATCC) і вирощувались за специфічних умов, що визначені для кожного типу клітини, як запроваджено ATCC. Повне середовище було одержане від Cellgro: Iscove's середовище з 10% фетальної бичачої сироватки (FBS) (Mediatech, Inc., Herndon, VA 20171, кат. No:10-016-CV).

Методика

Пухлинні клітини засівалися при приблизно 3000-8000 клітин на комірку в об'ємі 100мкл повного середовища. Клітини вирощувались протягом 24 годин у повному середовищі, і до кожної комірки додавали по 1мкл випробуваної сполуки, що розводилась серійно у 100% DMSO. Для контрольних комірок з максимальним ростом додавали лише по 1мкл 100% DMSO. Після інкубації протягом 24 годин у кожен комірок вводили по 20мкл основної ¹⁴C-тимідинової суміші, і останню суміш готували за наступною схемою:

Реагент:	Один планшет (мкл)	Одна комірка (мкл)
¹⁴ C-тимідин	220	2
Повне середовище	1980	18
Загальна суміш	2200	20

Зазначені клітини інкубували ще протягом 24 годин при 37°C у середовищі, що містило випробувану сполуку та ¹⁴C-тимідин. Потім реакційну суміш вилучали, і планшет промивали два рази, використовуючи кожен раз по 200мкл PBS. Потім кожен комірок даного планшета заповнювали 200мкл PBS. Верхню частину планшета герметизували за допомогою прозорого ущільнювача, і на дно планшета наносили біле фонове покриття. Кількість ¹⁴C, накопиченого у кожній комірці, вимірювали за допомогою лічильника типу Packard TopCount.

Для випробування активності інгібування, що забезпечується даною сполукою, для окремої сполуки вимірювали IC₅₀ у відношенні інгібування проліферації пухлинних клітинних ліній з використанням вищерозглянутої методики. Як застосовується у даному тексті, IC₅₀ стосується тієї концентрації випробуваної сполуки, при якій ступінь проліферації пухлинних клітин зменшується наполовину, у порівнянні з контрольними комірками з максимальним ростом без даної сполуки. Приклади значень IC₅₀ для характерних сполук даного винаходу подані у Таблиці С.

Таблиця С								
Значення IC ₅₀ для характерних сполук стосовно клітинної проліферації								
Спол.№	HCASMC (PDGF-BB) (мкМ)	HUVEC (LSGS) (мкМ)	H460 (мкМ)	LoVo (мкМ)	PC3 (мкМ)	T47D(мкМ)	A375 (мкМ)	AsPC1 (мкМ)
4	0,268	1,730	0,030	0,012	0,048	0,030	1,580	0,427
11	0,014	0,002	0,033	0,002	0,014	0,007	0,005	0,03
12	0,106	0,031	0,003	0,011	0,013	0,031	0,011	0,077
14	0,003	4,870	0,010	0,011	0,02	0,032	0,0070	0,592
22	0,278	2,150	9,270	13,450	49,500	0,381	11,550	>10
30	0,002	>1,0	0,290	0,423	0,175	8,200	0,507	>10
39	0,009	0,015	9,950	10,530	>10	>10	>50	>10
63	0,014	2,460	3,67	2,4	6,12	2,6	2,84	10,3

91				0,071			0,004	
97	0,019	1,910	0,424	0,225	1,68	0,622	0,362	5,67
122	0,125	0,223	14,300	3,840	6,340	10,500	14,400	>10
157	0,008	0,218	3,590	2,140	3,130	1,900	1,230	>10
330		0,049	1,200	3,700	0,303	0,355	2,176	1,550
388			0,006	0,018	0,004	0,003	0,002	0,155
432				0,035	0,012	0,006	0,002	0,040
420			4,100	3,800	0,276	0,822	0,214	4,300

3d. Інгибування клітинної проліферації в лейкозних клітинах

Вплив сполук даного винаходу на клітинну проліферацію у лейкозних клітинах, зокрема, клітинної лінії K562 хронічного мієлогенного лейкозу людини (CML), вивчався із застосуванням для лічби клітин проточно-цитометричного аналізу та аналізу на основі виключення трипанового синього. Було знайдено, що клітинна лінія CML K562 експресує онкоген bcr/abl, генетичну ознаку CML людини [Wu et al., 1995, Leukemia, 9(5): 858-862].

Матеріали та методика

Клітинна лінія K562 хронічного мієлогенного лейкозу людини (CML) була отримана в американському банку типових культур (ATCC) і культивувалась за специфічних умов, що запроваджені ATCC. Для проточно-цитометричного аналізу використовувався прилад Becton Dickinson FACSCalibur. Для забарвлювання клітин у даному дослідженні використовувався набір реактивів Cycle TEST PLUS DNA Reagent Kit (кат. No.340242, Becton Dickinson). Проведення даного дослідження здійснювалось з використанням стандартної робочої методики та протоколу для Cycle TEST PLUS DNA Reagent Kit від Becton Dickinson. Коротко, проточний цитометричний аналіз диференційовано забарвленої CML K562 клітинної лінії використовували для оцінки ДНК вмісту та фазового розподілу клітинного циклу клітин, оброблених різними концентраціями даної сполуки протягом 24 годин. CML K562 клітини, оброблені сполукою No.14, спочатку забарвлювались пропідій йодидом з наступним флуоресцентним аналізом для кількісного визначення профілю клітинного циклу. Аналіз даних клітинного циклу проводився з використанням програми ModFit LT (Verity Software House, Topsham, Maine 04086, www.vsh.com). Випробування життєздатності клітин проводилось з використанням аналізу на основі виключення трипанового синього (трипановий синій від фірми Sigma, кат. No.T 0776) згідно з методиками, що відомі фахівцям у даній галузі.

Проточно-цитометричні спектри показали, що після 24 годин обробки дана сполука спричинювала накопичення клітин у G2/M фазі циклу і зупинку росту CML K562 клітин людини у залежний від концентрації спосіб (Таблиця D).

Таблиця D			
Відсоток клітин у різних фазах росту після обробки сполукою			
Концентр. сполуки (нМ)	G0-G1 (%)	S фаза (%)	G2/M (%)
0	37	45	18
1	35	53	11
10	31	41	28
100	2	0	98
1000	3	4	93
10000	5	5	90

Дослідження життєздатності клітин з використанням аналізу на основі виключення трипанового синього показали, що обробка клітин K562 сполукою №14 протягом 24 годин спричинювала концентраційно-залежне зниження клітинної проліферації в клітинах K562. Значення IC₅₀ для сполуки №14 щодо K562 (тобто та концентрація сполуки, при якій ступінь проліферації клітин K562 зменшувався наполовину, у порівнянні з контрольними зразками з максимальним ростом без даної сполуки) складало, як було встановлено за допомогою зазначеного аналізу, приблизно 10нМ.

З використання схожих протоколів у зазначених вище аналізах було знайдено, що сполука №14 також блокувала ріст інших типів клітин, таких як H460 та LoVo у фазі G2/M клітинного циклу.

Будь-яка сполука в обсязі даного винаходу може бути випробувана щодо її здатності інгибувати клітинну проліферацію з використанням різних протоколів, що описані у даному тексті.

4. Випробування сполук на інгибування ангіогенезуІнгібіторна активність сполуки даного винаходу щодо ангіогенезу може бути визначена in vivo з використанням матригелевої моделі ангіогенезу на мишах (ММ аналіз) [Passaniti et al., Laboratory Investigation, 67: 519-528, 1992]. Зазначена модель являє собою добре визнаний метод кількісного аналізу ангіогенезу [дивись, наприклад, Capogrossi et al., Methods in Molecular Medicine, Vascular Disease: Molecular Biology and Gene Therapy Protocols, Edited by: A.H. Baker, Humana Press Inc., Totowa, NJ, 1999]. Дана модель характеризується у значній мірі як така, що добре імітує процес ангіогенезу і широко застосовується для оцінки in vivo потенційної ангіогенної та анти-ангіогенної активності множини сполук/агентів. Сполуки з виявленою анти-ангіогенною активністю в інших моделях ангіогенезу (наприклад, RAR аналіз) є, як було показано, потенційними інгібіторами ангіогенезу у ММ аналізі і дають зниження росту пухлин у ксенотрансплантатних моделях пухлини людини. Усі процедури, що включали тварин, проводились на

устаткуванні, цілком визнаному American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC), та згідно з правилами догляду за лабораторними тваринами The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH). Протоколи були схвалені комітетом RWJ-PRI Internal Animal Care and Use Committee (IACUC).

Методика

Самцям нормальних мишей (C57BL/6J) робили підшкірні ін'єкції (вентрально, нижче грудної клітки на серединній лінії живота) 1,0мл охолодженого матригелю з добавкою одного очищеного проангіогенного фактору росту (100-500нг/мл rhPDGF-BB (див. вище), рекомбінантного основного фібробластного фактору росту людини, rhFGF-basic (R&D System кат. No 233-FB), або рекомбінантного васкулярного ендотеліального фактору росту людини, rhVEGF (PanVera кат. No R2951) та гепарину (350диниць/мл). Сполуки складались як 0,1% суспензії (кінцева концентрація 1мг/мл) у 0,5% метилцелюлозі. Наповнювач або випробувані сполуки (8-10 мишей на досліджувану групу) вводились перорально з допомогою шлунокового зонда, починаючи за дві години після ін'єкції матригелю. Дозування продовжувалось протягом трьох послідовних днів (тобто один раз на 1 день, два рази на 2 день і два рази на 3 день). Приблизно за 18 годин після введення останньої дози наповнювача або ліків мишей піддавали евтаназії, і матригелеві пробки вилучали хірургічним шляхом у неушкоджену вигляді (покривну шкіру вилучали, і зазначену пробку вирізали, зберігаючи частину перитонеальної вистілки як підкладку). Дані пробки помішували у попередньо помічені пробірки, що містили по 1,0мл дистильованої води, подрібнювали та залишали на ніч на водяній бані при 37°C при легкому струшуванні для екстракції гемоглобіну (Hb). Наступного дня пробірки центрифугували при 3000 обертах/хвилину протягом 20 хвилин. Супернатанти вилучали, і концентрацію гемоглобіну в екстракті пробки визначали у спектрофотометричний спосіб з використанням методики аналізу Драбкіна (Drabkin) (набір реактивів Драбкіна 525-A; SIGMA) та зчитували на бекмановському спектрофотометрі DU 7400. Вміст гемоглобіну у даній пробці використовувався як непрямий показник ангіогенної реакції, і зниження вмісту гемоглобіну у пробці слугувало показником in vivo анти-ангіогенної активності. Здатність сполук інгібувати стимульований PDGF-BB ангіогенез in vivo порівнювали безпосередньо з контрольними мишами, яким вводився наповнювач. Відмінності між групами піддавали статистичному аналізу з використанням тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney Test), коли значення p 0,05 або менше вважається статистично значимим.

Будь-яка сполука в обсязі даного винаходу може бути випробувана з використанням протоколу in vivo MM аналізу, описаного у даному тексті. Результати для характерних сполук даного винаходу, отримані із in vivo MM аналізу з додатком PDGF, наведені у таблиці E.

Таблиця E		
Характерні сполуки, що інгібують ангіогенез у in vivo MM аналізі з додатком PDGF-BB		
Сполука No.	% інгібування @ 30мг/кг	(перорально)
14	40	
12	45	
26	42	

5. Оцінка протипухлинної активності сполук

Протипухлинна активність експериментальних сполук оцінювалась in vivo з використанням ксенотрансплантатної моделі "гола" миша/пухлина людини. Усі процедури, що включали тварин, проводились на устаткуванні, цілком визнаному American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC), та згідно з правилами догляду за лабораторними тваринами The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH). Протоколи були схвалені комітетом RWJ-PRI Internal Animal Care and Use Committee (IACUC). Клітинні лінії пухлини людини (LoVo, MDA-MB-231, H460 і т.д.) були отримані в американському банку типових культур (ATCC) і культивувались за специфічних умов, що потрібні для кожного типу клітини. Самкам безтимусних голих мишей (Charles River nu/nu) робили ін'єкції підшкірно у пахову ділянку стегна $1-2 \times 10^6$ пухлинних клітин у 0,1мл об'єму на нульовий день. Для досліджень затримки росту мишам вводили перорально наповнювач (контрольна група) або експериментальні ліки, починаючи з четвертого дня після інокуляції пухлинних клітин. Сполуки готували у 0,5% метилцелюлозі, і ліки вводили двічі на день протягом 30-35 послідовних днів. Ріст пухлин протягом періоду лікування вимірювали два рази на тиждень за допомогою кронциркуля. Площі пухлин (мм^2) обчислювали як добуток довжини $\times$ ширину. Вагу тіла тварин вимірювали двічі на тиждень, і втрату ваги тіла використовували як міру загальної токсичності. По закінченні досліджень мишей піддавали евтаназії, і тверді пухлини вирізали хірургічним шляхом в неушкоджену вигляді та зважували. Кінцева вага пухлини слугувала основною мірою ефективності. Відмінності між мишами, що піддавались лікуванню, та контрольними тваринами аналізували статистично з використанням ANOVA та t-тесту Данета (Dunnett).

Будь-яка сполука в обсязі даного винаходу може бути випробувана in vivo з використанням описаної у даному тексті ксенотрансплантатної моделі "гола" миша/пухлина людини. Характерна сполука, сполука No.14, у зазначеній ксенотрансплантатній моделі інгібувала in vivo ріст пухлин на 72% при 50мг/кг ліків.

6. Лікування у комбінації з опроміненням

Радіотерапія є основним терапевтичним засобом у лікуванні багатьох типів раку, включаючи рак простати та яєчника у людини. Протипроліферативна активність сполук в обсязі даного винаходу випробувалась у комбінації з променевою терапією. Аналіз на клоногенність проводився на двох різних клітинних лініях раку людини, DU145

(рак простати) та MDAH2774 (рак яєчника), після комбінованої терапії опроміненням та характерною сполукою даного винаходу, сполукою No.14.

Матеріали

Клітини DU145 (рак простати) та MDAH2774 (рак яєчника) одержували від ATCC; середовища для вирощування: MEM середовище (Mediatech, Herndon, VA) доповнювалось 8% FBS, 50одиниць/мл пеніциліну та 50мкг/мл стрептоміцину (Hyclone, Logan, UT), 2мМ L-глутаміну (Hyclone, Logan, UT), 25мМ HEPES (Hyclone, Logan, UT); середовище McCoy's 5A (Mediatech, Herndon, VA) доповнювалось 8% FBS, 50одиниць/мл пеніциліну та 50мкг/мл Strep (Hyclone, Logan, UT) і глутамін 2мМ L-глутаміну (Hyclone, Logan, UT), ¹³⁷Cs γ-джерело являло собою опромінювач Gammacell 1000 Elite (MDS Nordion, Kanata, Ontario, Canada); DMSO; IX PBS; Methanol; 0,25% Crystal Violet, та 60мм чашки тканинних культур.

Методика

Клітини DU145 або MDAH2774 при потрібній кількості клітин засівались у лог-фазі на 60мм чашки у середовищі MEM з добавкою 8% FBS, пеніциліну, стрептоміцину, L-глутаміну, або середовищі McCoys з добавкою 8% FBS, пеніциліну, стрептоміцину та глутаміну, відповідно. Клітини засівались з трикратним повторенням. Сполуку No.14 при різних концентраціях додавали до даних клітин за 14 годин після засівання. Кінцеві концентрації сполуки у клітинному середовищі варіювали від 1 до 100нМ. Після інкубації протягом 24 годин планшети випробуваних сполук розбивали на дві групи однакового розміру. Планшети першої групи опромінювали дозою 7,3Гй (планшети, що містили клітини DU145) або 5,4Гй (планшети, що містили клітини MDAH2774) з використанням ¹³⁷Cs γ-джерела (при потужності дози 3,32Гй/хвилину). Другу групу планшетів обробляли ідентичним чином, але не опромінювали. Клітини інкубували протягом ще 24 годин у середовищі, що містило випробувану сполуку. Потім дані клітини поповнювались свіжим ідентичним середовищем без сполуки і вирощувались протягом ще 11 днів. Потім клітини фіксували метанолом, забарвлювали 0,25% кристалічним фіолетовим, і клони, що містили більше 50 клітин, підраховувались.

Результати цих досліджень показали, що, починаючи з концентрації 30нМ, сполука No.14 виявляла помітну інгібіторну активність супроти формування колонії як у клітинах DU145, так і клітинах MDAH2774, у присутності або за відсутності опромінення, але чітко видно, що інгібіторний ефект був більшим при опроміненні (Таблиця F). Активність, як мається на думці, залежить від концентрації і дає більш яскраві ефекти при 100нМ сполуки та опроміненні у будь-якій клітинній лінії. Отримані результати співпадають зі спостереженням того, що сполука No.14 спричиняла зупинку росту G2/M у зростаючих клітинах раку, оскільки клітини у такому стані, як можна вважати, більш схильні та чутливі до додаткового ушкодження, такого як дає опромінення.

Будь-яка сполука в обсязі даного винаходу може бути випробувана відносно її здатності сенсibiliзувати клітини щодо променевої терапії з використанням описаних у даному тексті протоколів.

Таблиця F					
Аналізи на клоногенність при комбінованій терапії опроміненням та сполукою No.14					
Конц. сполуки (нМ)	Кількість клонів DU145 (середнє із 3 планшетів)		Кількість клонів MDAH2774 (середнє із 3 планшетів)		
	Без опромін. (спочатку засіяно 200 клітин)	3 опромін. (спочатку засіяно 1200 клітин)	Без опромін. (спочатку засіяно 200 клітин)	3 опромін. (спочатку засіяно 1200 клітин)	
0	133	134	101	121	
1	118	117	98	121	
3	108	100	96	125	
10	111	126	110	121	
30	100	57	35	8	
100	22	5	8	3	

Дане дослідження показало, що ракові клітини, попередньо оброблені низькими концентраціями сполуки даного винаходу, виявляли більш значне зниження формування колоній у комбінації з опроміненням, у порівнянні з обробкою лише сполукою або опроміненням. Ці попередні дослідження підтримують принцип використання сполуки даного винаходу у комбінації з променевою терапією у випадку тих видів раку, де радіотерапія є стандартним терапевтичним засобом.

7. Перетворення промедикаментів у материнські сполуки

Було показано, що хімічна модифікація активного агента може суттєво змінити хіміко-фізичні властивості, такі як розчинність, стійкість, абсорбція, транспорт та біодоступність у межах даного конкретного біопростору [див. Bioreversible Carrier in Drug Design, by Edward B. Roche, Pergamon Press, 1987]. Промедикаменти являють собою молекули, що можуть оборотним чином гідролізуватись назад до активного агента під дією ензимів, таких як естерази. Промедикаменти сполук в обсязі даного винаходу оцінювались у in vitro та in vivo пробних системах щодо можливого їх in vivo перетворення у материнські сполуки.

Різні промедикаменти характерної сполуки даного винаходу, сполуки No.14, піддавали інкубуванню в одержаній безпосередньо перед дослідом плазмі щура протягом 2 годин. PDGF-R кіназу інгібіторну активність цих промедикаментів аналізували до та після інкубації у плазмі. Аналіз на інгібування PDGF-R кінازی проводився як описано вище. Було показано, що 2-х годинна інкубація у плазмі суттєво підвищувала PDGF-R кіназу інгібіторну активність даних промедикаментів. Можна вважати, що значна кількість промедикаменту у плазмі щура перетворилась у материнські ліки. Дійсно, методом вискоефективної рідинної хроматографії була виявлена значна кількість материнської сполуки після 2-х годинної інкубації у плазмі щура (Таблиця G).

Крім того, промедикаменти вводились перорально щурам (10мг/кг) у фармакокінетичних дослідженнях, і

перетворення даних промедикаментів у материнську сполуку відслідковували методами високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії. Материнська сполука або глюкуронідні кон'югати материнської сполуки були виявлені у плазмі щура в фармакокінетичних дослідженнях (Таблиця G).

Таблиця G				
Перетворення характерних промедикаментів у материнську сполуку No.14 за даними, отриманими методом високоефективної рідинної хроматографії				
Сполука No.	Інкубація у плазмі щура (2 години)	Швидка фармакокінетика (0,5 години) (конц. мкМ)		
	% Материнської сполуки	Промедикамент	Материнська сполука	Глюкуронідні кон'югати
578	0%	7,8	0	0,007
432	22%	0,08	0,05	0,9
465	6%	0,223	0	6,664
433	47%	0,06	0,1	3,9
471	56%	0	1,856	34,79
436	1,5%	0,038	0	3,347

Перетворення промедикаментів у будь-яку материнську сполуку в обсязі даного винаходу може випробуватись з використанням протоколів, що описані у даному тексті.

Способи використання сполук даного винаходу

Сполуки даного винаходу можуть використовуватись у способах лікування/запобігання розладам, що стосуються проліферації клітин або розладу, пов'язаного з PDGF-R. Вони також можуть застосовуватись у методах ідентифікації нових PDGF-R інгібіторів, наприклад, за допомогою принципу раціонального конструювання.

1. Способи ідентифікації нових PDGF-R кіназних інгібіторів на основі принципу раціонального конструювання.

В одному із аспектів даного винаходу сполуки даного винаходу можуть використовуватись для ідентифікації нових PDGF-R кіназних інгібіторів на основі принципу раціонального конструювання.

Як застосовується у даному тексті, "раціональне конструювання" стосується процесу конструювання PDGF-R кіназного інгібітора, виходячи із тривимірної структури інгібітора PDGF-R кінази, краще, способу, що включає тривимірну структуру інгібітора PDGF-R кінази у комплексі з PDGF-R білком, краще, PDGF-R білком людини, і ще краще, кіназний каталітичний домен PDGF-R білка людини. Як застосовується у даному тексті, "PDGF-R кіназний каталітичний домен" стосується поліпептиду, що складається із мінімальної амінокислотної послідовності, необхідної для забезпечення PDGF-R кіназної активності, де зазначена мінімальна амінокислотна послідовність, необхідна для забезпечення PDGF-R кіназної активності, може бути легко визначена фахівцями у даній галузі. Даний каталітичний домен може бути доменом PDGF-R людини або тварини. Наприклад, даний "PDGF-R кіназний каталітичний домен" може включати амінокислоту 545-1106 із GenBank Access NO: AAA36427.

Основа на структурі раціональне конструювання успішно застосовувалось для ідентифікації нових інгібіторів з малими молекулами для різновиду ензимів, таких як протеази та протеїн тирозин фосфатази. Спосіб для ідентифікації нових PDGF-R кіназних інгібіторів, оснований на принципі раціонального конструювання, включає стадії: (а) визначення тривимірної структури сполуки Формули I або II за відсутності або у присутності поліпептиду, що включає PDGF-R кіназний каталітичний домен; (b) аналізу зазначеної тривимірної структури лише щодо будови даної сполуки або у плані міжмолекулярної взаємодії між зазначеною сполукою та PDGF-R; (c) вибору сполуки, що імітує дану структуру лише щодо будови даної сполуки або включає прогнозовану взаємодію; (d) синтезу зазначеної сконструйованої сполуки; та (e) визначення здатності даної молекули до зв'язування та інгібування PDGF-R кіназної активності. Перелічені стадії можуть бути повторені для одержання оптимальних сполук шляхом тонкої настройки характеру взаємодії.

Інформація щодо тривимірної структури може бути отримана, наприклад, з допомогою рентгенівської кристаліграфії, ядерного магнітного резонансу, або гомологічного моделювання; всі ці методи добре відомі.

Особливий спосіб даного винаходу включає аналіз даної тривимірної структури в плані міжмолекулярної взаємодії між зазначеною сполукою та PDGF-R, краще, активним кіназним доменом PDGF-R. Даний винахід охоплює використання інформації щодо тривимірної структури сполуки Формули (I) або (II) у комплексі з PDGF-R у програмних системах молекулярного моделювання для сприяння аналізу міжмолекулярної взаємодії. Вірогідний сайт зв'язування на PDGF-R, так само як і ключові залишки на сполуці Формули (I) або (II), котрі є критичними для міжмолекулярної взаємодії, ідентифікуються та аналізуються.

Інший особливий спосіб даного винаходу включає конструювання сполуки, що включає прогнозовану взаємодію, визначену вище. У такому автоматизованому моделюванні та конструюванні ліків може використовуватись інформація, така як хімічний конформаційний аналіз, електростатичний потенціал молекул, укладка білків і т.д. Таким чином, у залежності від міжмолекулярної взаємодії між сполукою Формули (I) або (II) та PDGF-R конструюються нові PDGF-R кіназні інгібітори, які забезпечують специфічне зв'язування сконструйованої сполуки з PDGF-R. Сполука Формули (I) або (II) може слугувати як шаблон для первинного конструювання.

Ще один особливий спосіб даного винаходу охоплює синтез сконструйованих сполук, що включає прогнозовану взаємодію, визначену вище. Такий клас сполук може бути синтезований з використанням різновиду способів, що відомі у даній галузі. Наприклад, методи синтезу, описані у даному тексті, або модифікації цих методів можуть виявитись корисними для синтезу сконструйованих сполук.

Ще один особливий спосіб даного винаходу включає аналіз нових сполук на здатність їх до зв'язування та

інгібування PDGF-R активності. Здатність сполуки інгібувати PDGF-R кіназну активність може бути визначена з використанням будь-якого із біологічних аналізів, що описані вище, включаючи безклітинний PDGF-R кіназний аналіз; аналізи, що пов'язані із стимульованою PDGF-BB проліферацією клітин HCASMС та проліферацією пухлинних клітин людини; in vivo анти-ангіогенезний ММ аналіз; та ксенотрансплантатний аналіз типу миша/пухлина людини.

Оскільки сполуки в об'єкті даного винаходу виявляли також інгібіторну активність супроти с-Ab1 кінази, нові с-Ab1 кіназні інгібітори можуть бути ідентифіковані за допомогою раціонального конструювання з використанням процедури, подібної до описаної у даному тексті.

Такий спосіб включає стадії:

(а) визначення тривимірної структури сполуки Формули (I) або (II) за відсутності або у присутності поліпептиду, що включає с-Ab1 кіназний каталітичний домен;

(b) аналізу зазначеної тривимірної структури лише щодо будови даної сполуки або у плані міжмолекулярної взаємодії між зазначеною сполукою та с-Ab1;

(c) вибору сполуки, що імітує дану структуру лише щодо будови даної сполуки або включає прогнозовану взаємодію;

(d) синтезу зазначеної сконструйованої сполуки; і

(e) визначення здатності даної молекули до зв'язування та інгібування с-Ab1 кіназної активності.

2. Способи лікування/запобігання

В іншому аспекті даного винаходу сполуки даного винаходу можуть бути використані для інгібування або зниження PDGF-R кіназної або с-Ab1 кіназної активності у клітині або у суб'єкта, або для лікування розладів, що пов'язані з PDGF-R або клітинною проліферацією у суб'єкта.

В одному варіанті цього аспекту даний винахід запроваджує спосіб для зниження або інгібування кіназної активності PDGF-R або с-Ab1 у клітині, що включає стадію контактування даної клітини зі сполукою Формули (I) або (II). Даний винахід також запроваджує спосіб інгібування кіназної активності PDGF-R або с-Ab1 у суб'єкта, що включає стадію введення сполуки Формули (I) або (II) даному суб'єкту. Крім того, даний винахід запроваджує спосіб інгібування клітинної проліферації у клітині, що включає стадію контактування даної клітини зі сполукою Формули (I) або (II).

Кіназна активність PDGF-R або с-Ab1 у клітині або у суб'єкта може бути визначена за допомогою способів, що добре відомі у даній галузі, таких як PDGF-R кіназний аналіз або с-Ab1 кіназний аналіз, описані вище.

Вираз "суб'єкт", як застосовується у даному тексті, стосується тварини, краще, ссавця, найкраще, людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

В інших варіантах даного аспекту даний винахід запроваджує як профілактичний, так і терапевтичний спосіб для лікування суб'єкта з підвищеним ризиком (або схильного до) розвитку клітинного проліферативного розладу або розладу, що пов'язаний з PDGF-R.

В одному прикладі даний винахід запроваджує способи для відвертання у суб'єкта клітинного проліферативного розладу або розладу, пов'язаного з PDGF-R, шляхом призначення даному суб'єкту профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає сполуку Формули (I) або (II) та фармацевтично прийнятний носій. Застосування зазначеного профілактичного агента може передувати проявленню симптомів, характерних для клітинного проліферативного розладу або розладу, що пов'язаний з PDGF-R, так що дана хвороба або розлад відвертаються, або, як альтернатива, затримуються у своєму розвитку.

В іншому прикладі даний винахід стосується способів лікування у суб'єкта клітинного проліферативного розладу або розладу, що пов'язаний з PDGF-R, шляхом призначення даному суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає сполуку Формули (I) або (II) та фармацевтично прийнятний носій. Застосування зазначеного терапевтичного агента може відбуватись одночасно з проявленням симптомів, характерних для даного розладу, так що зазначений терапевтичний агент слугує як терапія для компенсації даного клітинного проліферативного розладу або розладів, що пов'язані з PDGF-R.

Вираз "профілактично ефективна кількість" стосується такої кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що інгібує або затримує у суб'єкта початок розладу, чого прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

Вираз "терапевтично ефективна кількість", як застосовується у даному тексті, стосується такої кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію, якої прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, котра включає послаблення зазначених симптомів хвороби або розладу, що піддаються лікуванню.

Для визначення терапевтично та профілактично ефективних доз для поточної фармацевтичної композиції у даній галузі існують відомі способи.

Як застосовується у даному тексті, вираз "композиція", як маєтись на думці, охоплює продукт, який включає визначені інгредієнти у визначених кількостях, так само як і будь-який продукт, котрий утворюється із комбінацій зазначених визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Як застосовується у даному тексті, вирази "розлади, що пов'язані з PDGF-R", або "розлади, що пов'язані з PDGF рецептором", або "розлади, що пов'язані з PDGF рецепторною тирозин кіназою", включають захворювання, котрі асоціюються з або включають PDGF-R активність, наприклад, надактивність PDGF-R, та стани, що супроводжують ці захворювання. Вираз "надактивність PDGF-R" стосується або 1) PDGF-R експресії у клітинах, котрі звичайно не експресують PDGF-R; 2) PDGF експресії клітинами, котрі звичайно не експресують PDGF; 3) підвищеної PDGF-R експресії, що спричинює небажану проліферацію клітин; 4) підвищеної PDGF

експресії, що спричинює небажану проліферацію клітин; або 5) мутацій, що спричиняють системну активацію PDGF-R. Приклади "розладів, що пов'язані з PDGF-R", включають розлади, котрі спричинені підвищеною стимуляцією PDGF-R через аномально високу кількість PDGF або мутації у PDGF, або розлади, спричинені аномально високим ступенем PDGF-R активності через аномально високу кількість PDGF-R або мутації у PDGF-R. Відомо, що надактивність PDGF залучена до патогенезу ряду серйозних хвороб, включаючи різновиди раку (гліомний, легень, молочної залози, колоректальний, простати, шлунковий та стравохідний, лейкози та лімфоми), та інші клітинні проліферативні розлади, такі як атеросклероз, вазопатії, індуковані трансплантацією, утворення неопліти, фіброз легень, рестеноз, пневмофіброз, гломерулонефрит, гломерулосклероз, природжена багатоциклічна ренальна дисплазія, фіброз нирок та ревматоїдний артрит [Ostman A, Heldin CH., Adv. Cancer Res, 80: 1-38, 2001, та посилання у цій роботі].

Вираз "клітинні проліферативні розлади" стосується небажаної проліферації клітин однієї або більше підмножин клітин у мультиклітинному організмі, що спричинює шкоду (тобто нездужання або знижену передбачувану тривалість життя) зазначеним мультиклітинним організмам. Клітинні проліферативні розлади можуть виникати у різних типів тварин та у людей. Наприклад, як застосовується у даному тексті, "клітинні проліферативні розлади" включають неопластичний та інші клітинні проліферативні розлади. Як застосовується у даному тексті, зазначений "неопластичний розлад" стосується пухлин, що виникають в результаті неконтрольованого надлишкового росту клітин. Приклади неопластичних розладів включають, проте не обмежуючись цим, різновиди раку, такі як гліомні, легень, молочної залози, колоректальні, простати, шлунка, стравоходу, ободової кишки, панкреатичної залози, яєчника, мієлодисплазії, множинні мієломи, лейкози та лімфоми. Приклади лейкозів включають, проте не обмежуючись цим, хронічний мієлогенний лейкоз (CML); гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL); хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL); гострий недиференційований лейкоз (AUL); та гострий мієлогенний лейкоз (AML). Приклади інших клітинних проліферативних розладів включають, проте не обмежуючись цим, атеросклероз, вазопатії, індуковані трансплантацією, утворення неопліти, фіброз легень, макулярну дегенерацію, рестеноз, пневмофіброз, гломерулонефрит, гломерулосклероз, природжену багатоциклічну ренальну дисплазію, фіброз нирок, діабетичну ретинопатію та ревматоїдний артрит.

Ще в одному варіанті даного аспекту даний винахід охоплює комбінаційну терапію для лікування або інгібування у суб'єкта початку клітинного проліферативного розладу або розладу, що пов'язаний з PDGF-R. Зазначена комбінаційна терапія включає призначення даному суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки Формул (I) або (II) та застосування однієї або кількох видів терапій супроти проліферації клітин, включаючи хіміотерапію, радіотерапію, генну терапію та імунотерапію.

В одному варіанті даного винаходу сполука даного винаходу може призначатись у комбінації з хіміотерапією. Як застосовується у даному тексті, хіміотерапія стосується терапії, що включає хіміотерапевтичний агент. У розкритих в даному тексті способах комбінованого лікування може використовуватись різновид хіміотерапевтичних агентів. Хіміотерапевтичні агенти, що розглядаються як приклад, включають, проте не обмежуючись цим, адриаміцин, дактиноміцин, мітоміцин, карміноміцин, дауноміцин, доксорубіцин, тамоксифен, таксол, таксотер, вінкрестин, вінбластин, вінорелбін, етопозид (VP-16), 5-фторурацил (5FU), цитозин арабінозид, циклофосфамід, тіотепа, метотрексат, камптотекін, герцептин, актиноміцин-D, мітоміцин C, цисплатин (CDDP), аміноптерин, комбретастатин(и) та їх похідні і промедикаменти.

В іншому варіанті даного винаходу сполука даного винаходу може призначатись у комбінації з радіотерапією (променевою терапією). Як застосовується у даному тексті, "радіотерапія" стосується терапії, що включає експозицію суб'єкта, котрий потребує її, щодо опромінення. Така терапія відома фахівцям у даній галузі. Відповідна схема радіотерапії буде подібна таким, що вже застосовуються у клінічній практиці, де радіотерапія використовується окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

В іншому варіанті даного винаходу сполука даного винаходу може призначатись у комбінації з генною терапією. Як застосовується у даному тексті, "генна терапія" стосується терапевтичного цільового впливу на конкретні гени, що задіяні у розвитку пухлини. Можлива стратегія генної терапії включає відновлення дефектних генів - інгібіторів раку, трансдукцію або трансфекцію клітин ДНК, що відповідає генам, котрі кодують фактори росту та їх рецептори, або так звані "генами самовбивцями".

В інших варіантах даного винаходу сполука даного винаходу може призначатись у комбінації з імунотерапією. Як застосовується у даному тексті, "імунотерапія" стосується терапії, що спрямована на конкретний білок, залучений до розвитку пухлин, через антитіла, специфічні до такого білка. Наприклад, моноклональні антитіла проти васкулярного ендотеліального фактора росту використовуються для лікування раку.

Коли на додаток до сполуки даного винаходу використовується другий фармацевтичний препарат, зазначені два препарати можуть застосовуватись сумісно у вигляді однієї композиції, окремо, послідовно, приблизно у той самий час або за схемами окремого дозування.

Як зрозуміло звичайним фахівцям у даній галузі, відповідні дози хіміотерапевтичних агентів будуть, загалом, подібними або меншими ніж ті, що вже застосовуються у клінічній практиці, коли дані хіміотерапевтичні засоби використовуються окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами. Лише як приклад, такі агенти як цисплатин та інші ДНК алкілувальні агенти широко застосовуються для лікування раку. Ефективні дози цисплатину у клінічній практиці складають 20мг/м² протягом 5 діб кожні три тижні при повних трьох курсах лікування. Цисплатин не абсорбується орально і тому має доставлятись шляхом ін'єкції внутрішньовенно, підшкірно, інтратуморально або інтраперитонеально. Інші корисні агенти включають сполуки, що впливають на реплікацію ДНК, мітози та хромосомну сегрегацію. Такі хіміотерапевтичні сполуки, що включають адриаміцин, відомий також як доксорубіцин, етопозид, верапаміл, подофілотоксин, і таке подібне,

широко застосовуються у клінічних установах для лікування неоплазм. Ці сполуки вводяться шляхом болюсних внутрішньовенних ін'єкцій у дозах, що варіюють від 25-75мг/м² при 21 денних інтервалах для адриаміцину, до 35-50мг/м² для етопозиду внутрішньовенно або у подвійних дозах перорально. Агенти, котрі порушують синтез та точність відтворення поліпептидних попередників, такі як 5-фторурацил (5-FU), використовуються, переважно, для цільового впливу на неопластичні клітини. Хоча 5-FU є досить токсичним, він звичайно застосовується шляхом внутрішньовенного уведення у дозах, що варіюють у межах від 3 до 15мг/кг/добу.

Сполука даного винаходу може вводиться суб'єкту системно, наприклад, внутрішньовенно, перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, інтрадермально або парентерально. Сполука даного винаходу може також вводиться суб'єкту місцево. Окремі приклади систем локальної доставки включають використання внутрішньопросвітних (інтралюмінальних) медичних пристроїв, таких як інтраваскулярні катетери для доставки ліків, голки, фармакологічні стенти та ендолюмінальна вистілка. Крім того, сполука даного винаходу може вводиться суб'єкту у комбінації зі спрямовуючим агентом для досягнення високої локальної концентрації даної сполуки на сайті-мішені. Крім того, дана сполука може бути складена для швидкого або повільного виділення з метою підтримки контакту ліків або агентів з тканинами-мішенями протягом періоду, що варіює від годин до тижнів.

Даний винахід також запроваджує фармацевтичну композицію, що включає сполуку Формули (I) або (II), або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятну сіль сумісно з фармацевтично прийнятним носієм. Дана фармацевтична композиція може містити приблизно від 0,1 до 1000мг, краще, приблизно від 100 до 500мг сполуки, і може бути складена у будь-яку форму, придатну для вибраного способу застосування. Вирази "фармацевтично прийнятний" стосуються молекулярних об'єктів та композицій, котрі не дають шкідливої, алергічної або іншої несприятливої реакції при відповідному введенні тварині або людині. Ветеринарні застосування у рівній мірі включені в обсяг даного винаходу, і "фармацевтично прийнятні" препарати включають препарати для клінічного та/або ветеринарного застосування. Носії включають потрібні та інертні фармацевтичні наповнювачі, включаючи, проте не обмежуючись цим, зв'язувальні речовини, агенти для суспендування, мастила, ароматизатори, підсолоджувачі, консерванти, барвники та покриття. Композиції, придатні для перорального застосування, включають тверді форми, такі як пілюлі, таблетки, пігулки, капсули (кожна із яких включає препарати швидкого виділення, виділення, що нормоване за часом, та тривалого виділення), гранули та порошки, і рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії та суспензії. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії.

Фармацевтична композиція даного винаходу також включає фармацевтичну композицію для повільного виділення сполуки даного винаходу. Дана композиція включає носій повільного виділення (типово, полімерний носій) та сполуку даного винаходу. Носії повільного виділення, що піддаються біологічному розкладу, добре відомі у даній галузі. Ці речовини є матеріалами, котрі можуть утворювати частинки, що захоплюють активну сполуку(и) та повільно розкладаються/розчиняються у придатному навколишньому середовищі (наприклад, водному, кислотному, основному і т.д.) і у такий спосіб розкладаються/розчиняються у водах організму та виділяють активну сполуку(и). Дані частинки є, переважно, наночастинками (тобто у межах приблизно від 1 до 500нм у діаметрі, краще, приблизно 50-200нм у діаметрі, і найкраще, приблизно 100нм у діаметрі).

Даний винахід також запроваджує способи виготовлення фармацевтичних композицій даного винаходу. Сполуку Формул (I) або (II), або її оптичний ізомер, енантіомер, ефір, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш та сіль як активний інгредієнт ретельно змішують з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними методиками виготовлення фармацевтичних композицій, де зазначений носій може набувати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, бажаної для застосування, наприклад, пероральної або парентеральної, або такої як внутрішньом'язово. При виготовленні композицій у лікарській формі для перорального призначення можуть застосовуватись будь-які звичайні фармацевтичні середовища. Так, для рідких препаратів перорального застосування, таких як, наприклад, суспензії, еліксири та розчини, придатні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і таке подібне; для твердих пероральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули, облатки, гелеві капсулаторки та таблетки, придатні носії та добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулятори, мастила, зв'язувальні речовини, агенти, що сприяють дезінтеграції, і таке подібне. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули являють собою найбільш зручні унітарні лікарські форми перорального застосування, і в цьому випадку застосовуються, очевидно, тверді фармацевтичні носії. При бажанні, за допомогою стандартних методів таблетки можуть бути покриті цукром або ентросоліюбільною оболонкою. Для парентеральних препаратів даний носій звичайно включає стерильну воду, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності або зберігання. Могуть також готуватись суспензії для ін'єкцій, і в цьому випадку можуть використовуватись відповідні рідкі носії, агенти для суспендування і таке подібне. У препараті для повільного виділення носій повільного виділення, типово, полімерний носій, та сполуку даного винаходу спочатку розчиняють або диспергують в органічному розчиннику. Потім одержаний органічний розчин додають до водного розчину з одержанням емульсії типу олія у воді. Краще, коли даний водний розчин містить поверхнево-активний агент(и). Потім органічний розчинник випарюють із зазначеної емульсії типу олія у воді для отримання колоїдної суспензії частинок, що містять носій повільного виділення та сполуку даного винаходу.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і таке подібне, кількість активного інгредієнта, що потрібна для доставки ефективної дози як описано вище. Фармацевтичні композиції даного винаходу містять на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку і таке подібне від приблизно 0,01мг до 200мг/кг ваги тіла на добу. Краще, цей інтервал складає від приблизно 0,03 до приблизно 100мг/кг ваги тіла

на добу, і найкраще, від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг ваги тіла на добу. Дані сполуки можуть призначатись за схемою 1-5 разів за добу. Проте, зазначені дози можуть варіювати у залежності від вимог пацієнтів, серйозності даного стану хвороби, що піддається лікуванню, та типу використаної сполуки. Можуть застосовуватись як добові схеми уживання ліків, так і пост-періодичні.

Перевага віддається композиціям у таких унітарних лікарських формах як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, мірні аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, пристрої для самоін'єкції або супозиторії; для перорального, інтраназального, сублінгвального або ректального введення, або інгаляційного чи інсуфляційного введення. Як альтернатива, дані композиції можуть бути у формі, що придатна для вживання раз на тиждень або раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль даної активної сполуки, така як деканоат, може бути пристосована для створення депо-препарату для внутрішньом'язової ін'єкції. Для приготування твердих фармацевтичних композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішується з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними таблетковими інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, цукроза, сорбітом, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальцій фосфат або смоли, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад, водою, для утворення попередньої твердої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі. Коли зазначені попередні композиції називають гомогенними, мають на думці, що активний інгредієнт є рівномірно диспергованим по всій даній композиції, так що дана композиція може бути легко підрозділена на однаково ефективні лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім дану попередню тверду композицію підрозділяють на унітарні лікарські форми типу, розглянутого вище, що містять від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг активного інгредієнту даного винаходу. Таблетки або пілюлі, що містять дані нові композиції, можуть виготовлятись з покриттям або можуть бути складені у будь-який інший спосіб для запровадження лікарської форми, що забезпечує переваги препарату тривалої дії. Наприклад, дана таблетка або пілюля може включати внутрішній лікарський компонент та зовнішній лікарський компонент, останній у формі оболонки навколо першого. Зазначені два компоненти можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, котрий слугує для захисту від дезінтеграції у шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим у дванадцятипалу кишку або забезпечує затримку його виділення. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів може використовуватись різновид матеріалів, включаючи ряд полімерних матеріалів, таких як шелак, ацетилів спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути включені сполуки Формул (I) або (II) для перорального застосування або для ін'єкцій, включають водні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або олійні суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова або арахісова олія, так само як і еліксири та подібні фармацевтичні наповнювачі. Придатні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, аравійська камедь, альгінат, декстрин, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин. Зазначені рідкі форми у відповідним чином ароматизованих суспендуючих або диспергуючих агентах можуть також включати синтетичні та природні смоли, наприклад, трагакант, аравійську камедь, метилцелюлозу і таке подібне. Для парентерального призначення бажані стерильні суспензії та розчини. Рідкі форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії. Коли потрібне внутрішньовенне введення, використовують ізотонічні препарати, які, загалом, містять придатні консерванти.

Сполуки Формул (I) або (II) можуть застосовуватись, переважно, у вигляді єдиної добової дози, або ця повна добова доза може розділятись на дві, три або чотири дози на добу. Крім того, сполуки даного винаходу можуть застосовуватись інтраназально, шляхом місцевого введення придатних інтраназальних носіїв, або трансдермально, з використанням наскірних бляшок, що добре відомі фахівцям у даній галузі. При трансдермальній системі доставки введення терапевтичної дози за даною схемою дозування здійснюється, звичайно, безперервно, а не у переривчастий спосіб.

Наприклад, для перорального застосування у формі таблетки або капсули активний лікарський компонент може бути скомбінований з нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм перорального застосування, таким як етанол, гліцерин, вода і таке подібне. Крім того, при бажанні або при потребі у зазначену суміш можуть бути введені придатні зв'язувальні речовини, мастила, дезінтегратори та барвники. Придатні зв'язувальні речовини включають, проте не обмежуючись цим, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолонжувачі, природні та синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і таке подібне. Дезінтегратори включають, проте не обмежуючись цим, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і таке подібне.

Добова доза зазначених продуктів може варіювати у широких межах від 1 до 5000мг на дорослу людину за добу. Для перорального вжитку дані композиції запроваджують, переважно, у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0 та 500,0мг даного активного інгредієнта для симптоматичного підбору дози для пацієнта, що має лікуватись. Ефективна кількість даної лікарської речовини звичайно доставляється при рівні дозування від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 200мг/кг ваги тіла за добу. Зокрема, ці межі складають від приблизно 0,03 до приблизно 15мг/кг ваги тіла за добу, і більш конкретно, від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг ваги тіла за добу. Дані сполуки можуть уживатись за схемою до 4 або більше разів за добу, краще, 1-2 рази за добу.

Оптимальні дози, що мають призначатись, легко визначаються фахівцями у даній галузі, і варіюють у залежності від конкретної використаної сполуки, способу застосування, активності даного препарату та прогресування хворобливого стану. Крім того, потреба у додатковому регулюванні дозування зумовлена

урахуванням чинників, що стосуються конкретного пацієнта, який піддається лікуванню, включаючи вік пацієнта, вагу, дієту та час уживання ліків.

Сполуки даного винаходу можуть також застосовуватись у формі ліпосомних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені із різних видів ліпідів, включаючи, проте не обмежуючись амфіпатичними ліпідами, такими як фосфатидилхоліні, сфінгомеліні, фосфатидилетаноламіни, фосфатидилхоліні, кардіоліпіни, фосфатидилсерини, фосфатидилгліцерини, фосфатидні кислоти, фосфатидилінозитолі, діацил триметиламоній пропани, діацил диметиламоній пропани та стеариламін, нейтральні ліпіди, такі як тригліцериди та їх комбінації. Вони можуть також містити холестерин або не містити його.

Сполука даного винаходу може також застосовуватись місцево. Можуть бути використані будь-які пристрої для доставки, такі як інтраваскулярні катетери для доставки ліків, голки, фармакологічні стенти та ендолюмінальна вистілка. Краще, коли пристрій доставки включає стент, що містить покриття або оболонку, котрі елюють або виділяють дані сполуки. Система доставки для такого пристрою може включати катетер для локальної інфузії, що доставляє дану сполуку зі швидкістю, яка контролюється лікарем.

Даний винахід запроваджує систему доставки ліків, що включає інтралюмінальний медичний пристрій, краще, стент, та терапевтичне дозування сполуки даного винаходу.

Вираз "стент" стосується будь-якого пристрою, що може бути доставлений катетером. Звичайно, стент використовується для запобігання закриттю судини, що зумовлене фізичними аномаліями, такими як небажаний внутрішній ріст судинної тканини, спричинений хірургічною травмою. Часто він має трубчасту, розширювану решітчасту структуру, придатну для того, щоб залишити всередині просвіту каналу для послаблення закупорення. Стент має поверхню, що контактує зі стінкою просвіту, та поверхню, що обернена до просвіту. Поверхня, що контактує зі стінкою просвіту, є зовнішньою поверхнею трубки, і поверхня, що обернена до просвіту, являє собою внутрішню поверхню даної трубки. Стент може бути із полімерного матеріалу, металу або полімерно-металевим, і, при потребі, може піддаватись біологічному розкладу.

Звичайно, стенти вводяться у просвіт у нерозширеному вигляді, і потім розширюються автономно або з допомогою другого пристрою *in situ*. Типовий метод розширення полягає у застосуванні розміщеного на катетері ангіопластичного балончика, котрий роздувається всередині звуженої судини або тілесного проходу для зсуву та руйнування закупорення, що пов'язане з компонентами стінки судини, та одержання розширеного просвіту. Можуть також використовуватись саморозширювані стенти, [як описано у US 2002/0016625 AI (Falotico et al., заявлений патент)]. Комбінація стента з ліками, агентами або сполуками, що запобігають запаленню та проліферації, може виявитись найбільш ефективним засобом для лікування рестенозу, що виникає після ангіопластичної операції.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені або прикріплені до стента багатьма способами і з використанням будь-яких біосумісних матеріалів. В одному ілюстративному прикладі дана сполука безпосередньо вводиться у полімерну матрицю, таку як полімерний поліпірол, і потім наноситься на зовнішню поверхню даного стента. Суттєво, що дана сполука елюється із матриці шляхом дифузії через полімерні молекули. Стенти та способи для нанесення ліків на стенти детально розглянуті [у WIPO публікації WO 9632907]. В іншому ілюстративному варіанті стент спочатку покривають основним шаром, що містить розчин даної сполуки, сополімер етилену та вінілацетату і полібутилметакрилат. Зовнішній шар діє як дифузійний бар'єр, що відвертає занадто швидке вимивання сполуки та її проникнення у навколишні тканини. Товщина зазначеного зовнішнього шару або верхнього покриття визначає швидкість, з якою дана сполука вимивається із матриці. Стенти та способи для нанесення покриття детально розглянуті у публікації US No.2002/0016625 та наведених там посиланнях.

Розчин сполуки даного винаходу та біосумісні матеріали/полімери можуть бути введені у стент або нанесені на нього багатьма способами. Наприклад, даний розчин може бути напильний на стент, або даний стент може бути занурений у даний розчин. У варіанті, якому віддається перевага, даний розчин напильється на стент і потім висушується. В іншому ілюстративному прикладі до даного розчину може бути прикладений електричний потенціал однієї полярності, а до стента протилежної. У такий спосіб розчин та стент будуть притягуватись один до одного. При використанні такого процесу нанесення втрати можуть бути знижені, і може бути досягнутий більший контроль щодо товщини даного покриття. Краще, коли сполука лише прикріплена до зовнішньої поверхні даного стента, що контактує з однією тканиною. Проте, для деяких сполук увесь стент може бути покритий. Комбінація дози сполуки, що нанесена на стент, та полімерного покриття, яке контролює виділення даних ліків, є важливими в ефективності останніх. Дана сполука залишається на стенті, переважно, принаймні протягом трьох діб і до приблизно шести місяців або більше, краще, від семи до тридцяти діб.

Будь-яка кількість біосумісних полімерів, що не піддаються корозії, може бути застосована у сполученні зі сполукою даного винаходу. Важливо зазначити, що різні полімери можуть застосовуватись для різних стентів. Наприклад, вищерозглянута матриця із сополімеру етилену та вінілацетату і полібутилметакрилату добре працює зі стентами із нержавіючої сталі. Інші полімери можуть застосовуватись більш ефективно зі стентами, виготовленими із інших матеріалів, включаючи матеріали, які виявляють надпружні властивості, такі як сплави нікелю та титану.

Даний винахід також запроваджує спосіб для лікування розладів, що пов'язані з PDGF-R, зокрема, рестенозу, інтимальної гіперплазії або запалення стінок кровоносних судин, що включає контрольовану доставку, шляхом виділення із інтралюмінального медичного пристрою, такого як стент, сполуки даного винаходу у терапевтично ефективних кількостях.

Способи введення стента у тілесний просвіт добре відомі, і покриті сполукою стенти даного винаходу

5 вводяться, переважно, з використанням катетера. Як зрозуміло звичайним фахівцям у даній галузі, ці способи варіюють у незначній мірі у залежності від місця імплантації стента. Для коронарної імплантації стента балонний катетер, що несе даний стент, уводиться у коронарну артерію і поміщується в потрібному місці. Балончик роздувається, розширюючи стент. При своєму розширенні стент контактує зі стінкою просвіту. Коли стент зайняв своє місце, газ із балончика випускається, і останній вилучається. Даний стент залишається на місці, безпосередньо контактуючи зовнішньою поверхнею, що несе сполуку, з поверхнею стінки просвіту. При потребі, імплантація стента може супроводжуватись антикоагуляційною терапією.

10 Оптимальні умови для доставки сполук для використання у стенті даного винаходу можуть варіювати у залежності від різних використаних локальних систем доставки, так само як і від властивостей та концентрацій використаних сполук. Умови, що можуть бути оптимізовані, включають, наприклад, концентрації сполук, об'єм доставки, швидкість доставки, глибину проникнення у стінку судини, приблизний тиск роздування балончика, кількість та розміри перфорацій, припасування катетерного балончика. Умови можуть бути оптимізовані для інгібування клітинної проліферації гладких м'язів у місці ушкодження, так що значного артеріального закупорення, спричиненого рестенозом, не відбувається, як це встановлюють, наприклад, за проліферативною здатністю клітин гладких м'язів або за змінами судинного опору чи діаметру просвіту. Оптимальні умови можуть визначатись, виходячи із даних, отриманих із досліджень на тваринних моделях з використанням рутинних обчислювальних методів.

15 Інший альтернативний спосіб уведення сполук даного винаходу може полягати у спряженні даної сполуки зі спрямовуючим агентом, котрий спрямовує даний кон'югат до передбачуваного місця дії, тобто до судинних ендотеліальних клітин або до пухлинних клітин. Можуть використовуватись як антитіло-спрямовуючі агенти, так і не антитіло-спрямовуючі агенти. Через специфічну взаємодію між даним спрямовуючим агентом та його відповідним зв'язувальним партнером, сполука даного винаходу може застосовуватись з високою локальною концентрацією на сайті-мішені або поблизу цього сайту, і таким чином більш ефективно лікує розлад на цьому сайті-мішені.

20 Антитіло-спрямовуючі агенти включають антитіла або їх антиген-зв'язувальні фрагменти, що зв'язуються з цільовим або доступним компонентом пухлинної клітини, пухлинної судинної сітки або пухлинної строми. "Цільовий або доступний компонент" пухлинної клітини, пухлинної судинної сітки або пухлинної строми являє собою, переважно, поверхнево-експресований, поверхнево-доступний або поверхнево-локалізований компонент. Антитіло-спрямовуючі агенти також включають антитіла або їх антиген-зв'язувальні фрагменти, що зв'язуються з внутрішньоклітинним компонентом, котрий вивільнюється із некротичної пухлинної клітини. Краще, коли такі антитіла є моноклональними антитілами або їх антиген-зв'язувальними фрагментами, що зв'язуються з нерозчинним внутрішньоклітинним антигеном(ами), присутнім у клітинах, що можуть бути стимульовані для забезпечення проникності, або у "тінях" клітин суттєво всіх неопластичних та нормальних клітин, але відсутнім або недоступним на зовнішньому боці нормальних живих клітин ссавця.

25 Як застосовується у даному тексті, вираз "антитіло", як мається на думці, стосується у широкому сенсі будь-якого імунологічного зв'язувального агента, такого як IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, унівалентного фрагмента, такого як Fab', Fab, Dab, так само як і сконструйованих антитіл, таких як рекомбінантні антитіла, гуманізовані антитіла, біспецифічні антитіла і таке подібне. Дане антитіло може бути поліклональним або моноклональним, хоча перевага віддається моноклональному. У даній галузі відомий дуже великий масив антитіл, що мають імунологічну специфічність щодо поверхні клітин віртуально будь-якого типу твердих пухлин (див. Звідну таблицю по моноклональним антитілам для твердих пухлин [у US 5855866, to Thorpe et al.]).

30 Не антитіло-спрямовуючі агенти включають фактори росту, такі як PDGF, VEGF та FGF; пептиди, що містять трипептид R-G-D, котрий зв'язується специфічно з пухлинною судинною сіткою; та інші спрямовуючі компоненти, такі як анексини і споріднені ліганди. Крім того, різновид інших органічних молекул може також використовуватись як спрямовуючі агенти для пухлин, прикладами слугують гіалуронові олігосахариди, котрі специфічно розпізнають гіалуронан-зв'язувальний білок, поверхневий клітинний білок, експресований підчас міграції пухлинних та ендотеліальних клітин і підчас формування капілярно-подібного каналця [US 5902795, Toole et al.], та поліаніонні сполуки, зокрема, полісульфатовані або полісульфоновані сполуки, такі як N- та O-сульфатовані поліаніонні полісахариди, полістиролсульфонат та інші поліаніонні сполуки, що [описані у US 5762918 (Thorpe)], котрі селективно зв'язуються з судинними ендотеліальними клітинами.

35 Способи спряження терапевтичної складової з антитілами добре відомі, [дивись, наприклад, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp.243-256 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery *2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp.623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", In Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp.475-506 (1985)]. Схожі методи можуть бути також застосовані для приєднання сполук даного винаходу до не антитіло-спрямовуючих агентів. Фахівцям у даній галузі відомі або вони можуть визначити способи формування кон'югатів з не антитіло-спрямовуючими агентами, такими як невеликі молекули, олігопептиди, полісахариди або інші поліаніонні сполуки.

40 Хоча будь-яка зв'язувальна складова, що є прийнятно стійкою у крові, може бути використана для зв'язку сполуки даного винаходу зі спрямовуючим агентом, перевага віддається біологічно вивільнюваним зв'язкам та/або селективно розщеплюваним спейсерам або лінкерам. "Біологічно вивільнювані зв'язки" та "селективно розщеплювані спейсери або лінкери" все ж мають прийнятну стабільність у кровотоку, але здатні вивільнюватись, розщеплюватись або гідролізуватись лише або переважно за деяких умов, тобто у визначеному середовищі або у контакті зі специфічним агентом. Такі зв'язки включають, наприклад, дисульфідні та

трисульфідні зв'язки і кислотнo-лабільні зв'язки, як описано [у патентах США за номерами 5474765 та 5762918], і чутливі до ензимів зв'язки, включаючи пептидні зв'язки, ефіри, амідни, фосфодіефіри та глікозиди, як описано [у патентах США за номерами 5474765 та 5762918]. Такі конструкційні особливості з селективним виділенням сприяють тривалому виділенню даних сполук із кон'югатів на передбачуваному сайті-мішені.

Даний винахід запроваджує фармацевтичну композицію, що містить ефективну кількість сполуки даного винаходу, спряжену зі спрямовуючим агентом, та фармацевтично прийнятний носій, що описаний вище.

Крім того, даний винахід запроваджує спосіб лікування розладу, що пов'язаний з PDGF-R, зокрема, пухлини, котрий включає призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формул (I) або (II), що спряжена зі спрямовуючим агентом. Коли білки, такі як антитіла або фактори росту, або полісахариди, використовуються як спрямовуючі агенти, вони переважно застосовуються у формі композицій для ін'єкцій. Розчин антитіла для ін'єкцій вводиться у вену, артерію або цереброспінальну рідину протягом періоду від 2 хвилин до приблизно 45 хвилин, краще, від 10 до 20 хвилин. У деяких випадках перевага віддається внутрішньошкірному та внутрішньопорожнинному введенню для пухлин обмеженої площі поблизу деяких ділянок шкіри та/або деяких порожнин тіла. Крім того, для пухлин, що розташовані у мозку, може застосовуватись внутрішньооболонкове введення.

Терапевтично ефективні дози сполуки даного винаходу, що спряжена зі спрямовуючим агентом, залежать від індивіду, типу захворювання, стану хвороби, способу застосування та інших клінічних змінних. Ефективні дози можуть легко визначатись з використанням даних, що одержані на тваринних моделях. Піддослідних тварин з твердими пухлинами часто використовують для оптимізації відповідних терапевтичних доз перед перенесенням доз у клінічне середовище. Відомо, що такі моделі є дуже надійними у плані прогнозу ефективних протиракових стратегій. Наприклад, мишей з твердими пухлинами широко використовують у передклінічних випробуваннях для визначення робочого діапазону застосування терапевтичних агентів, що дають сприятливі протипухлинні ефекти з мінімальною токсичністю.

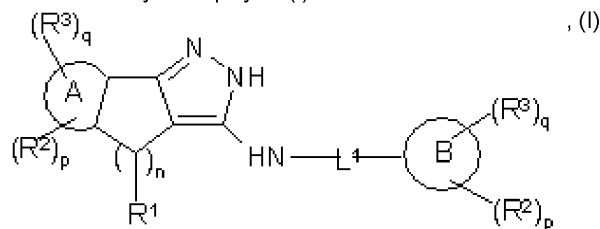
Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що сполуки Формул (I) або (II) можуть мати один або більше асиметричних вуглецевих атомів у своїй структурі. Як маєтсья на думці, даний винахід включає у своєму обсязі стереохімічно чисті ізомерні форми даних сполук, так само як і їх рацемати. Стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути одержані шляхом застосування відомих принципів. Діастереоізомери можуть бути відокремлені методами фізичного розділення, такими як фракційна кристалізація та хроматографічні методи, і енантіомери можуть бути відокремлені один від одного шляхом селективної кристалізації діастереомерних солей з допомогою оптично активних кислот або основ, або методом хіральної хроматографії. Чисті стереоізомери можуть бути також одержані у синтетичний спосіб із відповідних стереохімічно чистих вихідних матеріалів, або з допомогою стереоселективних реакцій.

Деякі зі сполук даного винаходу можуть мати транс та цис ізомери. Крім того, коли способи одержання сполук згідно з даним винаходом призводять до утворення суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені за допомогою звичайних способів, таких як препаративна хроматографія. Дані сполуки можуть бути одержані як єдиний стереоізомер або у рацемічній формі як суміш деяких можливих стереоізомерів. Нерацемічні форми можуть бути отримані шляхом синтезу або розщепленням. Дані сполуки можуть бути, наприклад, розщеплені на свої окремі складові енантіомери з використанням стандартних способів, таких як формування діастереомерних пар шляхом утворення солей. Дані сполуки можуть бути також розділені шляхом ковалентного зчеплення з хіральною допоміжною речовиною, з наступним хроматографічним розщепленням та/або кристалографічним розщепленням, та вилученням хіральної допоміжної речовини. Як альтернатива, зазначені сполуки можуть бути розщеплені з використанням хіральної хроматографії. Як маєтсья на думці, обсяг даного винаходу покриває усі такі ізомери або стереоізомери самі по собі, так само як і суміші цис та транс ізомерів, суміші діастереомерів та рацемічні суміші енантіомерів (оптичних ізомерів).

Хоча у попередньому детальному описі викладені принципи даного винаходу з прикладами, які подані з метою ілюстрації, зрозуміло, що практика даного винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, як це витікає із пунктів наступної формули винаходу та їх еквівалентів.

Формула винаходу

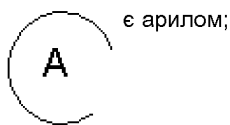
61. Сполука Формули (I):



де

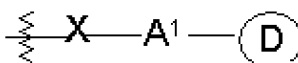
n є цілим числом від 1 до 4;

R¹ вибрано з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, -OH, алкоксигрупи, -оксогрупи, -NH₂, -NH(алкілу) та -N(алкілу)₂;



р є цілим числом від 0 до 2;

R² вибрано з групи, що складається з



та -X-A¹-Y-A², де кожний з X та Y

10 незалежно є відсутнім або вибраним з групи, що складається з -O-, -NH-, -N(алкіл)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -N(алкіл)C(=O)-, -C(=O)NH-, -C(=CO)N(алкіл)-, -OC(O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -OC(=O)N(алкіл)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)N(алкіл)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)N(алкіл)-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -N(алкіл)SO₂- та SO₂N(алкіл)-;

A¹ є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу; A² є вибраним з алкілу, алкенілу або H; де, коли A¹ або A²

15 є алкілом або алкенілом, алкільна або алкенільна група може необов'язково бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, алкоксигрупи, тіогрупи, галогенованої алкоксигрупи, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)Оалкілу, аміногрупи, алкіламіногрупи, -NHC(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)алкілу, діалкіламіногрупи, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -OC(=O)NHалкілу, NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, 20 -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкіл)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкіл)₂ або -OC(=O)N(алкіл)₂;

 є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу, гетероарилу,

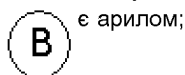
гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого 25 гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкоксигрупи, алкіламіногрупи, NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, або діалкіламіногрупи, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, 30 -OC(=O)NHалкілу, NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкіл)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкіл)₂ або -OC(=O)N(алкіл)₂;

q є цілим числом від 0 до 4;

R³ є вибраним з групи, що складається з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, 35 ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкілоксигрупи, алкіламіногрупи, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу або діалкіламіногрупи, -NHC(=O)NH₂, NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкіл)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкіл)₂ та -OC(=O)N(алкіл)₂;

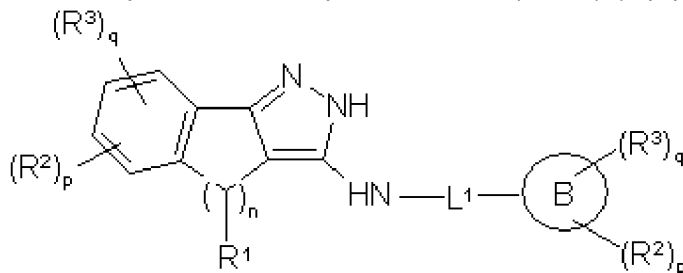
40 за умови, що сума p та q є цілим числом від 0 до 4;

L¹ є відсутнім;



45 або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

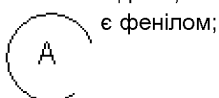
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу (Ia)



3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

p є цілим числом від 1 до 2;

R¹ є воднем;



p є цілим числом від 0 до 2;

R² вибрано з групи, що складається з ди(нижчий алкіл)аміноалкокси, нижчого алкілалкокси,

65

гідроксизаміщеного алкокси та $\text{X}-\text{A}^1-\text{D}$; де A^1 вибрано з групи, що складається з нижчого

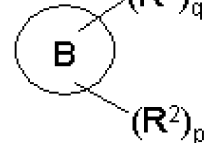
алкілу; де зазначений нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи або діалкіламіногрупи; та де D вибрано з групи,

що складається з п'яти- або шестичленного гетероарилу та п'яти- або шестичленного гетероциклоалкілу; де гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, аміногрупи, нижчої алкіламіногрупи або ди(нижчий алкіл)аміногрупи;

q є цілим числом від 0 до 2;

R^3 вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи та галогену;

$(\text{R}^3)_q$ вибрано з фенілу; де феніл є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками,



20 незалежно вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи або бензилоксигрупи;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

n є цілим числом від 1 до 2;

R^1 є воднем;

25 A є фенілом;



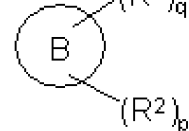
p є цілим числом від 0 до 2;

30 R^2 вибрано з групи, що складається з 3-диметиламінопропоксигрупи, 3-метоксипропоксигрупи, 2,3-дигідрокси- n -пропоксигрупи, 3-гідроксипропоксигрупи, 2-гідрокси-3-піролідін-1-ілпропоксигрупи та 3-(4-метилпіперазин-1-ілпропоксигрупи;

q є цілим числом від 0 до 2;

R^3 вибрано з групи, що складається з метилу, метоксигрупи, етоксигрупи;

35 $(\text{R}^3)_q$ є фенілом; де феніл є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками незалежно



40 вибраними з атома фтору, атома хлору, метилу, метоксигрупи або бензилоксигрупи;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

45 A є фенілом;



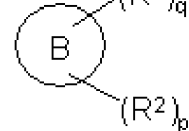
p є цілим числом від 0 до 2;

50 R^2 вибрано з групи, що складається з гетероциклоалкілу, бензилоксигрупи, ди(нижчий алкіл)амінонижчої алкоксигрупи, нижчої алкоксинижчої алкоксигрупи, гетероарилнижчої алкоксигрупи, гетероциклоалкілнижчої алкоксигрупи та нижчої алкоксигрупи; де зазначений гетероциклоалкіл, один або як частина групи замісника, необов'язково заміщений замісником вибраним з нижчого алкілу або гідроксигрупи; де нижча алкоксигрупа, одна або як частина групи замісника, необов'язково заміщена одною або двома гідроксигрупами;

q є цілим числом від 0 до 2;

55 R^3 вибрано з групи, що складається з гідроксигрупи, нижчої алкоксигрупи, нижчого алкілу, галогену, аміногрупи, (нижчий алкіл)аміногрупи та ди(нижчий алкіл)аміногрупи;

$(\text{R}^3)_q$ є фенілом, необов'язково заміщеним одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з



60 гідроксигрупи, карбоксигрупи, галогену, нижчого алкілу, гідроксигрупи, заміщеного нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, нижчого алкоксикарбонілу, трифторометилу, трифторометоксигрупи, нижчої алкіламіногрупи, ди(нижчий алкіл)аміногрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, амінокарбонілу, нижчого алкіламінокарбонілу, ди(нижчий алкіл)амінокарбонілу, (гідроксизаміщений нижчий алкіл)-амінокарбонілу, (гетероарилнижчий алкіл)-амінокарбонілу, нижчої алкілтіогрупи, трифторометилтіогрупи, аралкілоксигрупи, гетероциклоалкілу,

заміщеного нижчим алкілом гетероциклоалкілу або гетероциклоалкілсульфонілу;
або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що

є фенілом;

A

R^1 є вибраним з групи, що складається з водню, гідроксигрупи, оксогрупи та метилу;

r є цілим числом від 0 до 2;

R^2 є вибраним з групи, що складається з піперидинілу, 4-метилпіперизин-1-ілу, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропоксигрупи, 3-диметиламінопропоксигрупи, 3-метоксипропоксигрупи, 3-морфолін-1-ілпропоксигрупи, 3-піролідін-1-ілпропоксигрупи, 3-імідазол-1-ілпропоксигрупи, 2,3-дигідроксипропоксигрупи, 3-гідроксипропоксигрупи, 2-гідрокси-3-піролідін-1-ілпропоксигрупи та бензилоксигрупи;

q є цілим числом від 0 до 2;

R^3 є вибраним з групи, що складається з гідроксигрупи, метоксигрупи, етоксигрупи, ізопропоксигрупи, метилу, атома бром, атома фтору, атома хлору, аміногрупи та диметиламіногрупи;

$(R^3)_q$ є вибраним з групи, що складається з фенілу, 4-хлорофенілу, 3-хлорофенілу, 2-хлорофенілу,

B

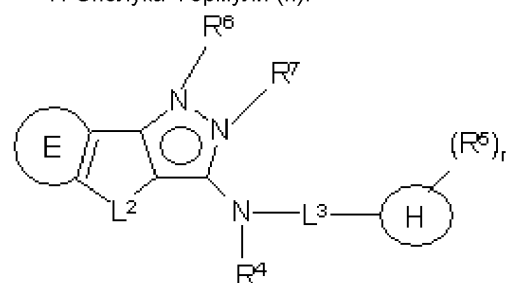
$(R^2)_p$

2-фторофенілу, 3-фторофенілу, 4-фторофенілу, 2-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-бромфенілу, 2-метилфенілу, 3-метилфенілу, 4-метилфенілу, 2-етилфенілу, 3-етилфенілу, 2-ізопропілфенілу, 2-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 3-метоксикарбонілфенілу, 3-етоксикарбонілфенілу, 4-етоксикарбонілфенілу, 3-гідроксифенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 3-карбоксифенілу, 2-трифторометилфенілу, 3-трифторометилфенілу, 4-трифторометилфенілу, 2-трифторометоксифенілу, 3-трифторометоксифенілу, 4-трифторометоксифенілу, 3-гідроксиметилфенілу, 3-(1-гідроксіетил)фенілу, 3-метилтіофенілу, 3-трифторометилтіофенілу, 3-бензилоксифенілу, 4-бензилоксифенілу, 4-метиламінофенілу, 4-диметиламінофенілу, 3-амінокарбонілфенілу, 2,5-дифторофенілу, 3,4-дифторофенілу, 3,5-дифторофенілу, 2,4-дихлорофенілу, 2,5-дихлорофенілу, 2,6-дихлорофенілу, 3,4-дихлорофенілу, 3,5-дихлорофенілу, 3,5-диметилфенілу, 2,4-диметоксифенілу, 2,5-диметоксифенілу, 3,4-диметоксифенілу, 3,5-диметоксифенілу, 3,5-ди(трифторометил)-фенілу, 3,5-ди(трет-бутил)-фенілу, 3-хлоро-4-фторофенілу, 3-хлоро-4-метоксифенілу, 4-хлоро-3-метилфенілу, 5-хлоро-2-метилфенілу, 5-хлоро-2-метоксифенілу, 4-бromo-2-трифторометилфенілу, 4-фторо-3-трифторометилфенілу, 4-фторо-3-нітрофенілу, 3,4,5-триметоксифенілу, 4-(4-метилпіперидин-1-іл)-фенілу, 4-(піперидин-4-сульфоніл)-фенілу, 3-(2-гідроксіетиламінокарбоніл)-фенілу, 3-(3-піролідін-1-ілпропіламінокарбоніл)-фенілу, циклогексила, 2-фурилу, 3-піридилу, 4-морфолінілу, 5-індолілу, 6-індазолілу, 5-інданілу, піперидинілу та 3,4-метилендіоксифенілу;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука Формули (II):

, (II)



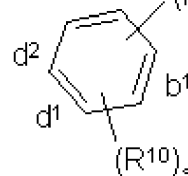
де

E

є Формулою A-1:

E

$(R^9)_m$, (Формула A-1),



де Формула A-1 приєднана боком b^1 до L^2 кільця формули (II),

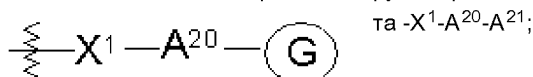
R^9 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи, алкілу, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого

-SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідрокси, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)Налкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)Налкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHCO₂алкілу, нітрогрупи, -OC(=O)Н(алкілу)₂, -OC(=O)Налкілу, -SO₂алкілу, тіогрупи та тіоалкілу;

L² являє собою зв'язувальну групу, що вибирається з групи, котра складається з -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-, -C(R¹⁰⁰)₂; де R¹⁰⁰ є вибраним з алкілу, гідрокси, арилу, алкокси, оксогрупи, -NH₂-, -NH(алкілу)-, -N(алкілу)₂, =N(OH) або -NH₂OH; за умови, що, коли L² являє собою -CH₂CH₂-, ні R⁶, ані R⁷ не є -CH₂-(C=O)Налкілом, -CH₂-(C=O)N(алкілом)₂ або -CH₂C(=O)Оалкілом; за умови, що, коли L² є -OCH(R¹⁰⁰)-, R¹⁰⁰ являє собою алкокси

та  є фенілом, R⁵ не є -C(=O)NH-NH₂;

R¹⁰ є незалежно вибраними з групи, що складається з



де кожна з X¹ та Y¹ є, незалежно, відсутньою або вибирається з групи, що складається із: (алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHCO₂-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)- та -SO₂NH-;

A²⁰ є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу; та

A²¹ є вибраним з алкілу, алкенілу або H;

де, коли A²⁰ або A²¹ є алкілом або алкенілом, алкіл або алкеніл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідроксигрупи, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)Налкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)Налкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHCO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)Налкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

 є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

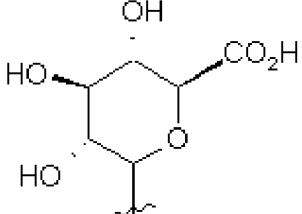
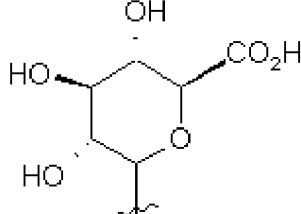
гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкоксигрупи, алкіламіногрупи, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу або діалкіламіно-, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)Налкілу, -N(алкіл)C(=O)Налкілу, -OC(=O)Налкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHCO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіоалкілу, галогенованого тіоалкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або OC(=O)N(алкілу)₂;

s є цілим числом від 0 до 2;

m є цілим числом від 0 до 4; за умови, що сума m та s є цілим числом від 0 до 4;

R⁶ та R⁷ є незалежно вибраними з групи, що складається з:

(a) H;

(b)  за умови, що R⁴ не є  ;

(c) -CH₂-, заміщеної однією з груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -O(C=O)алкілу, -(C=O)ОН, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)Оарилу, -C(=O)Огетероарилу, -C(=O)NH₂, -C(=O)Налкілу, -C(=O)N(алкілу)₂, -C(=O)алкілу, -феніл-ОCH₃ або -феніл-OC(=O)алкілу;

(d) -C(=O)(CH₂CH₂O-) ₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(e) -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O-) ₁₋₁₀, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(f) -C(=O)алкілу або -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначені -C(=O)алкіл та -C(=O)(C₃₋₆)циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂, -Налкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHCO₂алкілу або -OC(=O)алкілу;

(g) $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$ арилу, $-C(=O)$ арилу, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$ гетероарилу або $-C(=O)$ гетероарилу, де зазначені $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$ арил, $-C(=O)$ арил, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$ гетероарил та $-C(=O)$ гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, гетероциклоалкілу, $NHC(=O)$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, галогену, нітрилу або $-OC(=O)$ алкілу;

(h) $-C(=O)(CH_2)_{1-6}C(=O)-$, що закінчується метилом, етилом, $-OH$, $-O$ алкілом, $-NH_2$, $-NH$ алкілом, $-N$ (алкілом) $_2$ або гетероциклоалкілом;

(hh) $-C(=O)$ алкіл $OC(=O)$ алкілу, що закінчується $-OH$, $-O$ алкілом, $-NH_2$, $-NH$ алкілом, $-N$ (алкілом) $_2$ або гетероциклоалкілом;

(i) $-C(=O)O(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується H , метилом, етилом або бензилом;

(j) $-C(=O)$ Оалкілу або $-C(=O)O(C_{3-6})$ циклоалкілу, де зазначені $-C(=O)$ Оалкіл та $-C(=O)O(C_{3-6})$ циклоалкіл можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ Оалкілу, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ алкілу або $-C(=O)N$ (алкілу) $_2$;

(k) $-C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ арилу, $-C(=O)O$ арилу, $-C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ гетероарилу або $-C(=O)O$ гетероарилу, де зазначені $-C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ арил, $-C(=O)O$ арил, $-C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ гетероарил або $-C(=O)O$ гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, галогену, нітрилу або $-OC(=O)$ алкілу;

(l) $-C(=O)NH(CH_2CH_2O-)_{1-10}$, що закінчується $-H$, метилом, етилом, бензилом, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH$ алкілом, $-CH_2CH_2N$ (алкілом) $_2$, $-CH_2CH_2$ -1-піролідинілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперидинілом, $-CH_2CH_2$ -4-морфолінілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперазинілом, $-CH_2CH_2$ -1-(4- CH_2)-піперазинілом або $-C(=O)$ алкілом;

(m) $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-20})$ алкілу, $-C(=O)NH(C_{3-6})$ циклоалкілу або $-C(=O)N$ (алкілу) $_2$, де зазначені $-C(=O)NH(C_{1-20})$ алкіл, $-C(=O)NH(C_{3-6})$ циклоалкіл та $-C(=O)N$ (алкілу) $_2$ можуть бути, при потребі, заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)$ алкенілу, $-NHC(=O)$ арилу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ Оалкілу, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ алкілу або $-C(=O)N$ (алкілу) $_2$; та де арильна частина зазначеного $-NHC(=O)$ арилу може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, галогену або нітрилу;

(n) $-C(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ арилу, $-C(=O)NH$ арилу, $-C(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ гетероарилу або $-C(=O)NH$ гетероарилу, де зазначені $-C(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ арил, $-C(=O)NH$ арил, $-C(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ гетероарил та $-C(=O)NH$ гетероарил можуть, при потребі, бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, з $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, галогену, нітрилу або $-OC(=O)$ алкілу;

(o) $-C(=O)NHCH_2CH_2NH(CH_2CH_2NH-)_{0-3}$, що закінчується H , метилом, етилом, $-CH_2CH_2NH$ алкілом, $-CH_2CH_2N$ (алкілом) $_2$, $-CH_2CH_2$ -1-піролідинілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперидинілом, $-CH_2CH_2$ -4-морфолінілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперазинілом, $-CH_2CH_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OC(=O)$ алкілом або $-C(=O)$ арилом; де арильна частина зазначеної групи $-C(=O)$ арил може бути, при потребі, заміщена однією або більшою кількістю груп, що вибираються, незалежно, із: алкілу, $-OH$, $-O$ алкілу, $-NH_2$, $-NH$ алкілу, $-N$ (алкілу) $_2$, галогену або нітрилу;

(p) $-C(=S)NH_2$;

(q) $-C(=S)NH$ алкілу;

(r) $-C(=S)N$ (алкілу) $_2$;

(s) $-SO_2NH_2$;

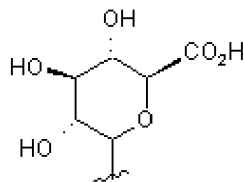
(t) $-SO_2NH$ алкілу;

(u) $-SO_2N$ (алкілу) $_2$;

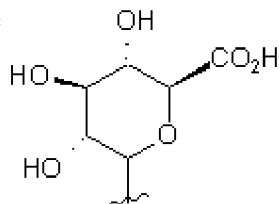
(v) $-P(=O)(OCH_3)_2$ та

(w) $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$;

за умови, що коли R^6 є присутнім, R^7 є відсутнім; та за умови, що, коли R^7 є присутнім, R^6 є відсутнім; R^4 є вибраним з групи, що складається з H та



коли один з R^6 та R^7 є, R^4 є H ; та

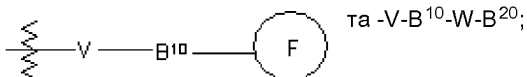


L^3 є відсутнім; та є арилом;



г є цілим числом від 0 до 4; та

R^5 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкілу, алкіламіногрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)O$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-CH_2OH$, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого SO_2 -алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідроксигрупи, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, $-SO_2NH_2$, тіогрупи, тіогрупи алкілу,



де

кожна із V та W є, незалежно, відсутньою або вибирається із групи, що складається з $-C(=O)$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $-N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)$, $-OC(O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$ та $-SO_2NH-$;

B^{10} відсутня або вибирається із алкілу чи алкенілу;

B^{20} відсутня або вибирається із алкілу, алкенілу або H;

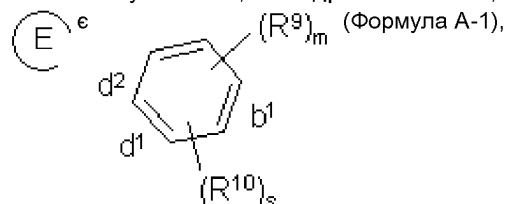
де, коли B^{10} або B^{20} є алкілом або алкенілом, алкільна або алкенільна група необов'язково може бути заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідрокси- $N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)H(алкілу)_2$, $NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)H(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)O$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу; та

є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого алкілу, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гетероарилу, гідрокси, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що



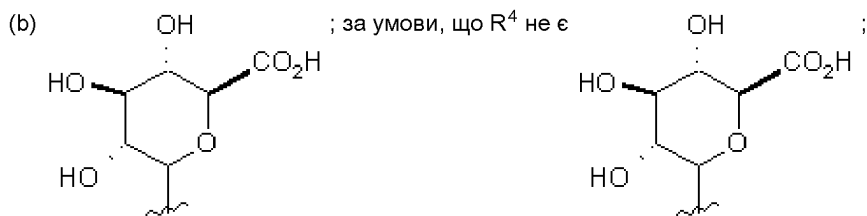
де Формула A-1 приєднана боком b^1 до L^2 кільця формули (II); та де

m є цілим числом від 0 до 4; за умови, що коли E є Формулою A-1, сума m та s є цілим числом від 0 до 4.

9. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що L^2 є зв'язувальною групою вибраною з групи, що складається з $-(CH_2)-$, $-(CN_2)_{3-4}-$, $-CH(R^{100})-$, $-C(=R^{100})-$ та $-C(R^{100})_2-$.

10. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що R^9 та R^{10} незалежно вибрані з групи, що складається з 1-піперидинілу, 2-(піролідин-1-іл)-етоксигрупи, 2,3-дигідроксипропоксигрупи, 2-гідрокси-3-піролідин-1-ілпропоксигрупи, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропоксигрупи, 3-(N,N-диметиламіно)-пропоксигрупи, 3-гідроксипропоксигрупи, 3-імідазол-1-ілпропоксигрупи, 3-метоксипропоксигрупи, 3-морфолін-4-ілпропоксигрупи, 3-піролідин-1-іл-2-гідроксипропоксигрупи, 3-піролідин-1-ілпропоксигрупи, 4-метилпіперазин-1-іл, аміногрупи, бензилу, бензилоксигрупи, атома бромю, атома хлору, ціаногрупи, етоксигрупи, атома фтору, H, гідроксигрупи, ізопропоксигрупи, метоксигрупи, метилу, N-(1-оксоетил)-аміногрупи та N,N-диметиламіногрупи.

11. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що R^6 та R^7 є незалежно вибраними з групи, що складається з (а) H;



(c) -CH₂-, заміщеної однією з груп, вибраних з -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂OH, -CH(CH₂)OH, -O(C=O)алкілу, -C(=O)Оалкілу, -C(=O)NH₂, -C(=O)алкілу або -феніл-ОС(=O)алкілу;

(f) -C(=O)алкілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -Оалкілфенілу або -ОС(=O)алкілу;

(g) -C(=O)фенілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -Оалкілу, атома хлору або атома фтору;

(h) -C(=O)(CH₂)₁₋₆C(=O)-, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂-, -Nалкілом, -N(алкілом)₂ або піролідинілом;

(hh) -C(=O)алкілОС(=O)алкілу, що закінчується -Оалкілом;

(i) -C(=O)O(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується Н або бензилом;

(j) -C(=O)Оалкілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю -Оалкільних груп;

(k) -C(=O)Офенілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю груп атомів хлору, атомів фтору;

(l) -C(=O)NH(CH₂CH₂O-)₁₋₁₀, що закінчується -Н;

(m) -C(=O)NH(C₁₋₂₀)алкілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -NH₂-, -Nалкілу, піролідинілу, морфолінілу, -NHC(=O)алкілу, -ОС(=O)алкенілу, -NHC(=O)фенілу або -C(=O)Оалкілу; та де фенільна частина -NHC(=O)фенілу необов'язково може бути заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂-, -Nалкілу, -N(алкілу)₂, галогену та нітрилу;

(n) -C(=O)NHфенілу, необов'язково заміщеного однією або більшою кількістю груп атомів фтору;

(o) -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₂CH₂NH-)₀₋₃, що закінчується -CH₂CH₂OH та C(=O)фенілом; де фенільна частина групи -C(=O)феніл необов'язково може бути заміщена однією або більшою кількістю -ОНгруп;

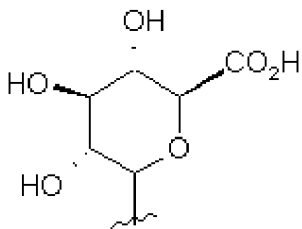
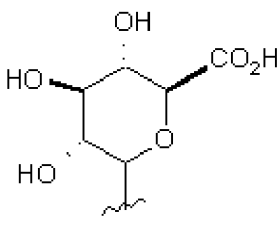
(p) -C(=S)NH₂;

(u) -SO₂N(алкілу)₂ та

(w) -P(=O)(OCH₂CH₃)₂;

за умови, що, коли R⁶ є присутнім, R⁷ є відсутнім; та за умови, що, коли R⁷ є присутнім, R⁶ є відсутнім.

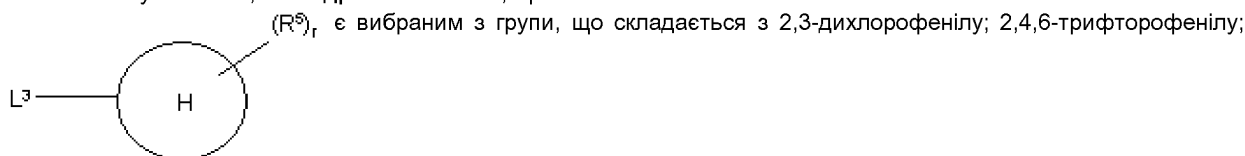
12. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що R⁶ та R⁷ є незалежно вибраними з групи, що складається з

H,  ; за умови, що R⁴ не є  ; 1-метоксі-1-оксоети́лу,

1-метилетоксикарбонілу, 1-оксобутоксиметилу, 1-оксоетоксиметилу, 1-оксоети́лу, 1-оксопропілу, 2-(1-оксоетоксі)-1-оксоети́лу, 2-(2-метоксі-1-оксоетоксі)-1-оксоети́лу, 2-(2-метил-1-оксопропокси)-1-оксоети́лу, 2-аміно-2-оксоети́лу, 2,2-диметил-1-оксопропоксиметилу, 2-етоксі-2-оксоети́лу, 2-метоксі-2-оксоети́лу, 2,6-дифторобензоїлу, 2-[2-(2-гідроксіетоксі)-етоксі]-етоксикарбонілу, 2-бензилоксі-1-оксоети́лу, 2-бензилоксіетоксикарбонілу, 2-хлорофеноксикарбонілу, 2-фторобензоїлу, 2-гідроксі-1-оксоети́лу, 2-гідроксіети́лу, 2-гідроксипропілу, 2-метоксі-1-оксоети́лу, 2-метоксіетоксикарбонілу, 2-метил-1-оксопропілу, 2-оксопропілу, 3-(N,N-діетиламіно)-1,3-діоксопропілу, 3-1Н-піролідин-1-іл-1,3-діоксопропілу, 3-етоксі-1,3-діоксопропілу, 3-1Н-піролідин-1-іл-1,3-діоксопропілу, 4-(1-оксоетоксі)-бензилу, 4-аміно-1,4-діоксо-п-бутилу, 4-етоксі-1,4-діоксо-п-бутилу, 4-гідрокси-1,4-діоксо-п-бутилу, 4-метоксі-1,4-діоксо-п-бутилу, 4-хлоробензоїлу, 4-хлорофеноксикарбонілу, 4-фторобензоїлу, 4-фторофеноксикарбонілу, 4-метоксибензоїлу, 5-(N-мети́ламіно)-1,5-діоксопенти́лу, 5-метоксі-1,5-діоксопенти́лу, бензоїлу, діетоксифосфінілу, етоксикарбонілу, метоксикарбонілу, метоксиметилу, метилу, N-(2-етоксі-2-оксоетил)-амінокарбонілу, N-(2-1Н-піролідин-1-ілетил)-амінокарбонілу, N-(2-аміноетил)-амінокарбонілу, N-(2-морфолін-4-ілетил)-амінокарбонілу, N-(3-етоксі-3-оксопропіл)-амінокарбонілу, N-(3-фторофеніл)-амінокарбонілу, N-(пентадецил)-амінокарбонілу, N,N-димети́ламіносульфонілу, N-[2-(2-метеніл-1-оксопропокси)-етил]-амінокарбонілу, N-[2-(3-метил-1-метоксі-1-оксо)-п-бутил]-амінокарбонілу, N-[2-(4-метил-1-метоксі-1-оксо)-пентил]-амінокарбонілу, N-[2-(N,N-димети́ламіно)-етил]-амінокарбонілу, N-[2-(N-бензоїламіно)-етил]-амінокарбонілу, N-[2-(N-мети́ламіно)-етил]-амінокарбонілу, N-[2-[2-(2-гідроксіетоксі)-етоксі]-етил]-амінокарбонілу, N-[2-(N-(1-оксоетил)-аміно)-етил]-амінокарбонілу, N-[2-[N-(2-гідроксибензоїл)-аміно]-етил]-амінокарбонілу, N-[2-[N-(2-гідроксіетил)-аміно]-етил]-амінокарбонілу, N-[2-[N-(2-метил-1-оксопропіл)-аміно]-етил]-амінокарбонілу, N-мети́ламінокарбонілу, N-мети́ламінотіогрупи карбонілу та феноксикарбонілу,

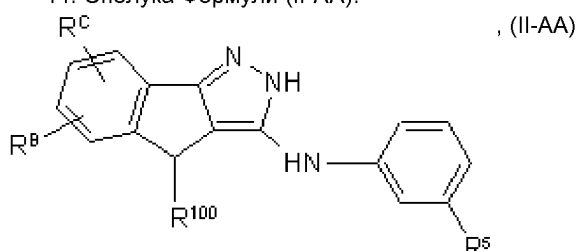
за умови, що, коли R⁶ є присутнім, R⁷ є відсутнім; та за умови, що, коли R⁷ є присутнім, R⁶ є відсутнім.

13. Сполука за п. 8, яка відрізняється тим, що



2,4-дихлорофенілу; 2,4-диметоксифенілу; 2,5-дихлорофенілу; 2,5-дифторофенілу; 2,5-диметоксифенілу;
2,6-дифторобензилу; 2,6-дифторофенілу; 2-бромо-3-фторофенілу; 2-бромофенілу; 2-хлорофенілу; 2-етилфенілу;
2-фторофенілу; 2-ізопропілфенілу; 2-метоксифенілу; 2-метилфенілу; 2-трифторометоксифенілу;
2-трифторометил-4-бромофенілу; 2-трифторометилфенілу; 3-(1-гідроксіетил)-фенілу;
3-(2-гідроксіетиламінокарбоніл)-фенілу; 3-(4-метилпіперазинілкарбоніл)-фенілу; 3-(амінокарбоніл)-фенілу;
3-(аміносультоніл)-фенілу; 3-(етоксикарбоніл)-фенілу; 3-(метоксикарбоніл)-фенілу;
3-(трифторометилтіогрупи)-фенілу; 3,4,5-триметоксифенілу; 3,4-дихлорофенілу; 3,4-диметоксифенілу;
3,4-метилендіоксифенілу; 3,5-ди(третбутил)-фенілу; 3,5-ди(трифторометил)-фенілу; 3,5-дихлорофенілу;
3,5-дифторофенілу; 3,5-диметоксифенілу; 3,5-диметилфенілу;
3-[N-(3-піролідин-1-ілпропіл)-амінокарбоніл]-фенілу; 3-бензилоксифенілу; 3-бромофенілу; 3-карбоксифенілу;
3-хлоро-4-фторофенілу; 3-хлоро-4-метоксифенілу; 3-хлорофенілу; 3-ціанофенілу; 3-етоксифенілу; 3-етилфенілу;
3-фторофенілу; 3-гідроксиметилфенілу; 3-гідроксифенілу; 3-ізопропоксифенілу;
3-метокси-5-трифторометилфенілу; 3-метилфенілу; 3-(метилтіогрупи)-фенілу; 3-трифторометоксифенілу;
3-трифторометилфенілу; 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-фенілу; 4-(етоксикарбоніл)-фенілу;
4-(N,N-диметиламіно)-фенілу; 4-(піперидин-4-іл-сульфоніл)-фенілу; 4-бензилоксифенілу; 4-бромофенілу;
4-хлорофенілу; 4-ціанофенілу; 4-диметиламінофенілу; 4-фторо-3-хлорофенілу; 4-фторо-3-нітрофенілу;
4-фторо-3-трифторометилфенілу; 4-фторофенілу; 4-метоксифенілу;
4-метил-3-[N-[4-(3-піридил)-піримідин-2-іл]амінофенілу; 4-метилфенілу; 4-трифторометоксифенілу;
4-трифторометилфенілу; 5-хлоро-2-метоксифенілу; 5-хлоро-2-метилфенілу; 5-трифторометил-2-фторофенілу та
фенілу.

14. Сполука Формули (II-AA):



де

R¹⁰⁰ є вибраним з групи, що складається з Н та алкілу;

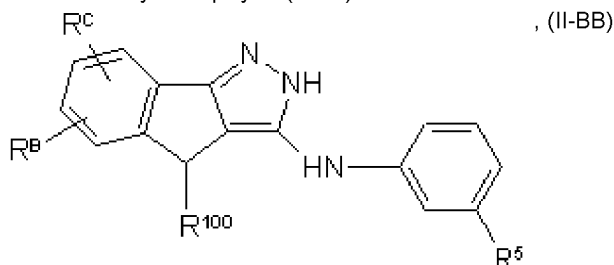
R^B та R^C є незалежно вибраними з групи, що складається з алкоксигрупи; та

R⁵ є вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи та галогену;

або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 14, яка відрізняється тим, що R¹⁰⁰ є вибраним з групи, що складається з Н, метилу, етилу; R^B та R^C є незалежно вибраними з групи, що складається з метоксигрупи та етоксигрупи; та R⁵ є вибраним з групи, що складається з метоксигрупи, етоксигрупи, ізопропоксигрупи, атома хлору, атома бромов та атома фтору.

16. Сполука Формули (II-BB):



де

R^C являє собою -O(CH₂)₃ОН;

R¹⁰⁰ є вибраним з групи, що складається з Н та алкілу;

R^B є вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи; та

R⁵ є вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи та галогену;

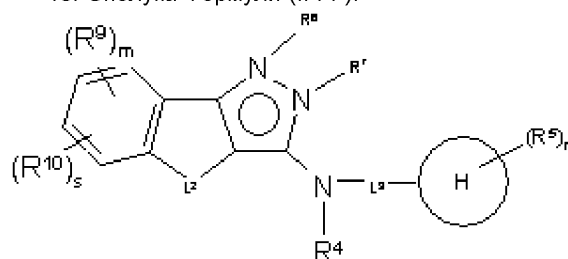
або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за п. 16, яка відрізняється тим, що R¹⁰⁰ є вибраним з групи, що складається з Н, метилу, етилу; R^B є вибраним з групи, що складається з метоксигрупи та етоксигрупи; та R⁵ є вибраним з групи, що складається

з метоксигрупи, етоксигрупи, ізопропоксигрупи, атома хлору, атома бромів та атома фтору.

18. Сполука Формули (II-FF):

(II-FF)



де

R^9 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи, алкілу, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Oалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіогрупи та тіогрупи алкілу;

L^2 є зв'язувальною групою, вибраною з групи, що складається з $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH(R^{100})-$, $-C(=R^{100})-$, $-C(R^{100})_2-$; де R^{100} є вибраним з алкілу, гідроксигрупи, арилу, алкоксигрупи, оксогрупи, $-NH_2$, $-NH(алкілу)$, $-N(алкілу)_2$, $=N(OH)$ або $-NH_2OH$; за умови, що, коли L^2 є $-CH_2CH_2-$, ні R^6 , ані R^7 не є $-CH_2-C(=O)NHалкілом$, $-CH_2-C(=O)N(алкілом)_2$ або $-CH_2C(=O)Oалкілом$;

R^{10} є незалежно вибраним з групи, що складається з



та $-X^1-A^{20}-Y^1-A^{21}$;

де кожна із X^1 та Y^1 є, незалежно, відсутнім або вибраним з групи, що складається з $-(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $-N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)H(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$ та $-SO_2NH-$;

A^{20} є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу; та

A^{21} є вибраним з алкілу, алкенілу або H;

де, коли A^{20} або A^{21} є алкілом або алкенілом, алкіл або алкеніл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Oалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)Oалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіогрупи або тіоалкілу;



G є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкоксигрупи, алкіламіногрупи, $NHC(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$ або діалкіламіногрупи, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)NHалкілу$, $NHC(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, тіогрупи алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, $-SO_2алкілу$, галогенованого $-SO_2алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$ або $-OC(=O)N(алкілу)_2$;

s є цілим числом від 0 до 2;

m є цілим числом від 0 до 4; за умови, що сума m та s є цілим числом від 0 до 4;

R^6 та R^7 є незалежно вибраними з групи, що складається з

(a) H;

(b) ; за умови, що R^4 не є ;

(c) $-GH_2-$, заміщеної однією з груп, вибраних з $-H$, метилу, $-Oалкілу$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_2)OH$, $-O(C=O)алкілу$,

$-(C=O)OH$, $-(C=O)Oалкілу$, $-(C=O)Oарилу$, $-(C=O)Oгетероарилу$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)Nалкілу$, $-(C=O)N(алкілу)_2$, $-(C=O)алкілу$, $-феніл-ОСН_3$ або $-феніл-ОС(=O)алкілу$;

(d) $-(C=O)(CH_2CH_2O^-)_{1-10}$, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(e) $-(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O^-)_{1-10}$, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(f) $-(C=O)алкілу$ або $-(C=O)(C_{3-6})циклоалкілу$, де $-(C=O)алкіл$ та $-(C=O)(C_{3-6})циклоалкіл$ необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-Oалкіларилу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$ або $-OC(=O)алкілу$;

(g) $-(C=O)(CH_2)_{1-3}арилу$, $-(C=O)арилу$, $-(C=O)(CH_2)_{1-3}гетероарилу$ або $-(C=O)гетероарилу$, де $-(C=O)(CH_2)_{1-3}арил$, $-(C=O)арил$, $-(C=O)(CH_2)_{1-3}гетероарил$ та $-(C=O)гетероарил$ можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, галогену, нітрилу або $-OC(=O)алкілу$;

(h) $-(C=O)(CH_2)_{1-6}C(=O)-$, що закінчується метилом, етилом, $-OH$, $-Oалкілом$, $-NH_2$, $-Nалкілом$, $-N(алкілом)_2$ або гетероциклоалкілом;

(hh) $-(C=O)алкілOC(=O)алкілу-$, що закінчується $-OH$, $-Oалкілом$, $-NH_2$, $-Nалкілом$, $-N(алкілом)_2$ або гетероциклоалкілом;

(i) $-(C(O)O(CH_2CH_2O^-))_{1-10}$, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(j) $-(C=O)Oалкілу$ або $-(C=O)O(C_{3-6})циклоалкілу$, де $-(C=O)Oалкіл$ та $-(C=O)O(C_{3-6})циклоалкіл$ необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-(C=O)ОН$, $-(C=O)Oалкілу$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)Nалкілу$ або $-(C=O)N(алкілу)_2$;

(k) $-(C=O)O(CH_2)_{1-3}арилу$, $-(C=O)Oарилу$, $-(C=O)O(CH_2)_{1-3}гетероарилу$ або $-(C=O)Oгетероарилу$, де $-(C=O)O(CH_2)_{1-3}арил$, $-(C=O)Oарил$, $-(C=O)O(CH_2)_{1-3}гетероарил$ або $-(C=O)Oгетероарил$ можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, галогену, нітрилу або $-OC(=O)алкілу$;

(l) $-(C=O)NH(CH_2CH_2O^-)_{1-10}$, що закінчується $-H$, метилом, етилом, бензилом, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2Nалкілом$, $-CH_2CH_2N(алкілом)_2$, $-CH_2CH_2$ -1-піролідинілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперидинілом, $-CH_2CH_2$ -4-морфолінілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперазинілом, $-CH_2CH_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом або $C(=O)алкілом$;

(m) $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NH(C_{1-20})алкілу$, $-(C=O)NH(C_{3-6})циклоалкілу$ або $-(C=O)N(алкілу)_2$, де $-(C=O)NH(C_{1-20})алкіл$, $-(C=O)NH(C_{3-6})циклоалкіл$ та $-(C=O)N(алкіл)_2$ необов'язково може бути заміщеним однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)алкенілу$, $-NHC(=O)арилу$, $-(C=O)ОН$, $-(C=O)Oалкілу$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)Nалкілу$ або $-(C=O)N(алкілу)_2$; та де арильна частина $-NHC(=O)арилу$ необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, галогену або нітрилу;

(n) $-(C=O)NH(CH_2)_{1-3}арилу$, $-(C=O)NHарилу$, $-(C=O)NH(CH_2)_{1-3}гетероарилу$ або $-(C=O)NHгетероарилу$, де $-(C=O)NH(CH_2)_{1-3}арил$, $-(C=O)NHарил$, $-(C=O)NH(CH_2)_{1-3}гетероарил$ та $-(C=O)NHгетероарил$ можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, гетероциклоалкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHSO_2алкілу$, галогену, нітрилу або $-OC(=O)алкілу$;

(o) $-(C=O)NHCH_2CH_2NH(CH_2CH_2NH-)_{0-3}$, що закінчується Н, метилом, етилом, $-CH_2CH_2Nалкілом$, $-CH_2CH_2N(алкілом)_2$, $-CH_2CH_2$ -1-піролідинілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперидинілом, $-CH_2CH_2$ -4-морфолінілом, $-CH_2CH_2$ -1-піперазинілом, $-CH_2CH_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом, $-CH_2CH_2ОН$, $-CH_2CH_2ОСН_3$, $-CH_2CH_2ОСН_2СН_3$, $-CH_2CH_2ОС(=O)алкілом$, або $-(C=O)арилу$; де арильна частина групи $-(C=O)арилу$ необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, $-OH$, $-Oалкілу$, $-NH_2$, $-Nалкілу$, $-N(алкілу)_2$, галогену або нітрилу;

(p) $-C(=S)NH_2$;

(q) $-C(=S)Nалкілу$;

(r) $-C(=S)N(алкілу)_2$;

(s) $-SO_2NH_2$;

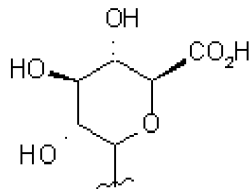
(t) $-SO_2Nалкілу$;

(u) $-SO_2N(алкілу)_2$;

(v) $-P(=O)(OCH_3)_2$ та

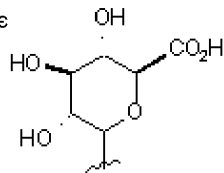
(w) $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$;

за умови, що, коли R^6 є присутнім, R^7 є відсутнім; та за умови, що, коли R^7 є присутнім, R^6 є відсутнім; R^4 є вибраним з групи, що складається з Н та



; за умови, що,

коли один з R^6 та R^7 є



L^3 є відсутнім;
є арилом;

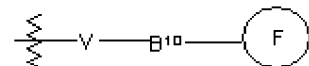


r є цілим числом від 0 до 4; та

R^5 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкілу, алкіламіногрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)O$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-CH_2OH$, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого SO_2 -алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідроксигрупи, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$,

$N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітрогрупи, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, $-SO_2NH_2$, тіогрупи, тіогрупи алкілу,

та $-V-B^{10}-W-B^{20}$,



де

кожний з V та W є незалежно відсутнім або вибраним з групи, що складається з $-C(=O)$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)$, $-OC(=O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$ та $-SO_2NH-$;

B^{10} є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу;

B^{20} є відсутнім або вибраним з алкілу, алкенілу або H ;

де, коли B^{10} або B^{20} є алкілом або алкенілом, алкільна або алкенільна група необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідроксі- $N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-OC(=O)O$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

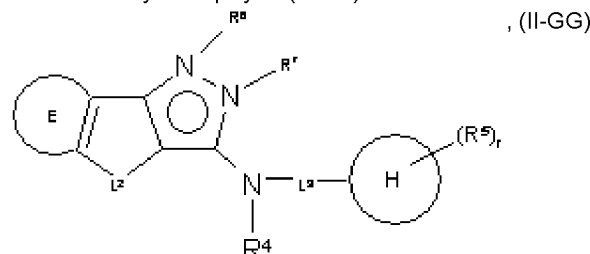
є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,



гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого алкілу, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гетероарилу, гідроксигрупи, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітрогрупи, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NH$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

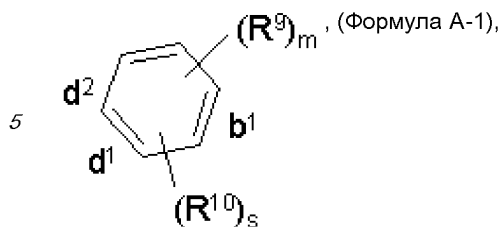
19. Сполука Формули (II-GG):



де:



є Формулою A-1:

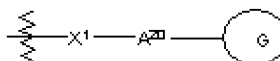


10 де Формула А-1 є приєднана боком b1 до L² кільця формули (II-GG);

R⁹ є незалежно вибраним з групи, що складається з алкоксигрупи, алкілу, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідроксигрупи, -N(алкіл)C(=O)алкілу, N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкіл), -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, нітрогрупи, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -SO₂алкілу, тіогрупи та тіогрупи алкілу;

L² є зв'язувальною групою, вибраною з групи, що складається із -(CH₂)₁₋₄-, -CH(R¹⁰⁰)-, -C(=R¹⁰⁰)-, -C(R¹⁰⁰)₂-; де R¹⁰⁰ є вибраним з алкілу, гідроксигрупи, арилу, алкоксигрупи, оксогрупи, -NH₂-, -NH(алкілу), -N(алкілу)₂, =N(OH) або -NH₂OH,

20 R¹⁰ є незалежно вибраним з групи, що складається з



та -X¹-A²⁰-Y¹-A²¹;

де кожний з X¹ та Y¹ є незалежно відсутнім або вибраним з групи, що складається з (алкіл)C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)N(алкілу)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -N(алкілу)-, -N(алкіл)C(=O)-, -N(алкіл)C(=O)NH-, -N(алкіл)C(=O)O-, -N(алкіл)SO₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)N(алкілу)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -NHSO₂-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(алкілу)-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(алкілу)- та -SO₂NH-;

A²⁰ є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу; та

A²¹ є вибраним з алкілу, алкенілу або H;

30 де, коли A²⁰ або A²¹ є алкілом або алкенілом, алкіл або алкеніл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого -SO₂алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідроксигрупи, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)NH₂, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, -NHC(=O)алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -OC(=O)алкілу, -OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)NHалкілу, -OC(=O)Оалкілу, -SO₂алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

35 G є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,



40 гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкоксигрупи, алкіламіногрупи, -NHC(=O)алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу або діалкіламіногрупи, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHалкілу, -N(алкіл)C(=O)NHалкілу, -OC(=O)NHалкілу, -NHC(=O)Оалкілу, -N(алкіл)C(=O)Оалкілу, -NHSO₂алкілу, -N(алкіл)SO₂алкілу, тіогрупи алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, -SO₂алкілу, галогенованого -SO₂алкілу, -NHC(=O)N(алкілу)₂, -N(алкіл)C(=O)N(алкілу)₂ або -OC(=O)N(алкілу)₂;

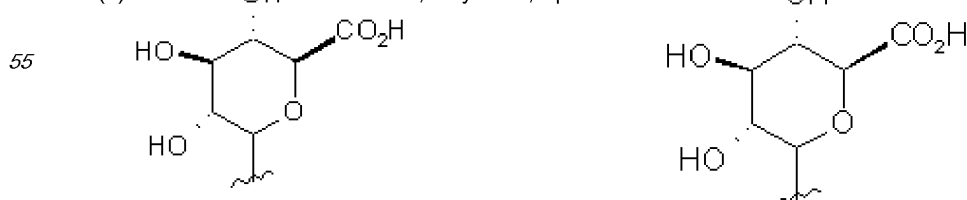
s є цілим числом від 0 до 2;

m є цілим числом від 0 до 4; за умови, що сума m та s є цілим числом від 0 до 4;

50 R⁶ та R⁷ є незалежно вибраними з групи, що складається з

(a) H;

(b) ; за умови, що R⁴ не є



60 (c) алкілу,

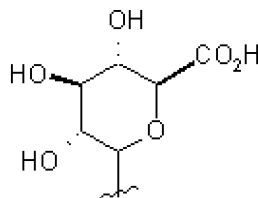
(d) -C(=O)алкілОН та

(e) -C(=O)CH₂Оалкоксигрупи;

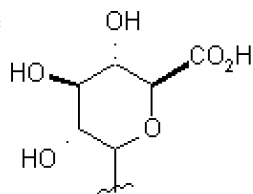
за умови, що, коли R⁶ є присутнім, R⁷ є відсутнім; та за умови, що, коли R⁷ є присутнім, R⁶ є відсутнім;

65

R^4 є вибраним з групи, що складається з H та ; за умови, що,



коли один з R^6 та R^7 є , R^4 є H;

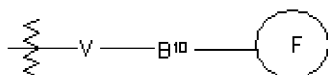


L^3 є відсутнім;
є арилом;



r є цілим числом від 0 до 4; та

R^5 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкілу, алкіламіногрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)O$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-CH_2OH$, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованого алкілу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого SO_2 -алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідроксигрупи, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N$ алкілу, $-N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітрогрупи, $OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)N$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, $-SO_2NH_2$, тіогрупи, тіоалкілу, та $-V-B^{10}-W-B^{20}$;



де

кожний з V та W є незалежно відсутнім або вибраним з групи, що складається з $-C(=O)$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$ та $-SO_2NH-$;

B^{10} є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу;

B^{20} є відсутнім або вибраним з алкілу, алкенілу або H;

де, коли B^{10} або B^{20} є алкілом або алкенілом, алкільна або алкенільна група необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідроксі- $N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)N$ алкілу, $N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N$ алкілу, $-OC(=O)N$ алкілу, $-OC(=O)O$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу; та

F є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

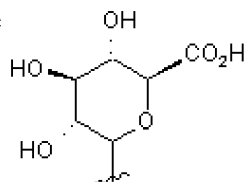
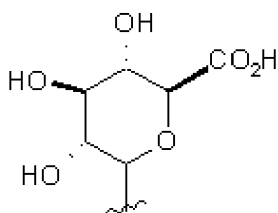


гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого алкілу, галогенованого SO_2 алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гетероарилу, гідроксигрупи, гідроксіалкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)N$ алкілу, $N(алкіл)C(=O)O$ алкілу, $-N(алкіл)SO_2$ алкілу, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N$ алкілу, $-NHC(=O)O$ алкілу, $-NHSO_2$ алкілу, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)N$ алкілу, $-SO_2$ алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;

або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

20. Сполука за п. 19, яка відрізняється тим, що R^7 є відсутнім та R^6 є вибраним з групи, що складається з (a) H;

(b) ; за умови, що R^4 не є



- (с) метилу;
(d) $-C(=O)CH_2OH$ та
(е) $-C(=O)CH_2Oметокси$.

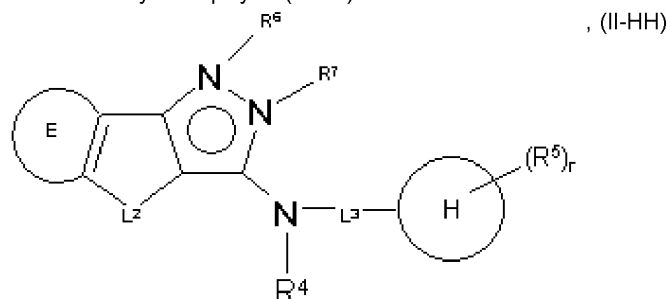
21. Сполука за п. 20, яка відрізняється тим, що R^6 є метилом.

22. Сполука за п. 21, яка відрізняється тим, що R^6 є алкілоксигрупою або галогеном; R^9 є алкоксигрупою; та R^{10} є $-X^1-A^{20}-Y^1-A^{21}$, де

X^1 та Y^1 є $-O-$; та

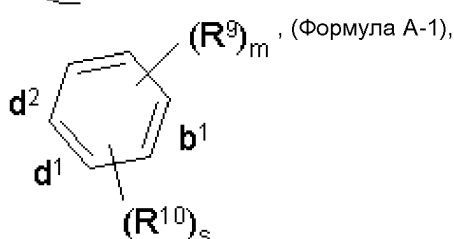
A^{20} та A^{21} є H.

23. Сполука Формули (II-HH):



де:

є Формулою A-1:

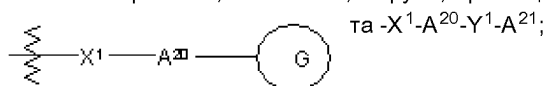


де Формула A-1 є приєднана боком b^1 до L^2 кільця формули (II-HH);

R^9 є незалежно вибраним з групи, що складається із: алкокси, алкілу, алкіламіно, аміно, ціано, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкілу, галогенованого алкілокси, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, гідрокси, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Oалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, нітро, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіогрупи та тіоалкілу;

L^2 являє собою зв'язувальну групу, що вибирається із групи, котра складається із $-(CH_2)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$ та $-O-$, за умови, що, коли L^2 являє собою $-O-$, ні R^6 , ані R^7 не є $-CH_3$;

R^{10} вибирається, незалежно, із групи, що складається із



де кожний із X^1 та Y^1 є незалежно відсутнім або вибраним з групи, що складається з (алкіл) $C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)N(алкілу)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-N(алкілу)-$, $-N(алкіл)C(=O)-$, $-N(алкіл)C(=O)NH-$, $-N(алкіл)C(=O)O-$, $-N(алкіл)SO_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)N(алкілу)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(алкілу)-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(алкілу)-$ та $-SO_2NH-$;

A^{20} є відсутнім або вибраним з алкілу або алкенілу; та

A^{21} є вибраним з алкілу, алкенілу або H;

де, коли A^{20} або A^{21} є алкілом або алкенілом, алкіл або алкеніл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2$ алкілу, галогенованого тіоалкілу, гідроксигрупи, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(алкіл)C(=O)N(алкілу)_2$, $-N(алкіл)C(=O)NH_2$, $-N(алкіл)C(=O)NHалкілу$, $-N(алкіл)C(=O)Oалкілу$, $-N(алкіл)SO_2алкілу$, $-NHC(=O)алкілу$, $-NHC(=O)N(алкілу)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHалкілу$, $-NHC(=O)Oалкілу$, $-NHSO_2алкілу$, $-OC(=O)алкілу$, $-OC(=O)N(алкілу)_2$, $-OC(=O)NHалкілу$, $-OC(=O)Oалкілу$, $-SO_2алкілу$, тіогрупи або тіоалкілу;



є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкілу, частково ненасиченого карбоциклу,

гетероарилу, гетероциклоалкілу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкілу та дев'яти-десятичленного

бензозлитого гетероциклоалкілу; де арил, циклоалкіл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкіл, бензозлитий циклоалкіл або бензозлитий гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників незалежно вибраних з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, тіогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, галогенованого алкілу, алкоксигрупи, галогенованої алкоксигрупи, алкіламіногрупи, $\text{NHC}(=\text{O})$ алкілу, $\text{-N(алкіл)C}(=\text{O})$ алкілу або діалкіламіногрупи, $\text{-NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-NHC}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $\text{-N(алкіл)C}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $\text{-OC}(=\text{O})\text{NHалкілу}$, $\text{NHC}(=\text{O})$ Оалкілу, $\text{-N(алкіл)C}(=\text{O})$ Оалкілу, -NHSO_2 алкілу, -N(алкіл)SO_2 алкілу, тіогрупи алкілу, галогенованої тіогрупи алкілу, -SO_2 алкілу, галогенованого -SO_2 алкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})\text{N(алкілу)}_2$, $\text{-N(алкіл)C}(=\text{O})\text{N(алкілу)}_2$ або $\text{-OC}(=\text{O})\text{N(алкілу)}_2$;

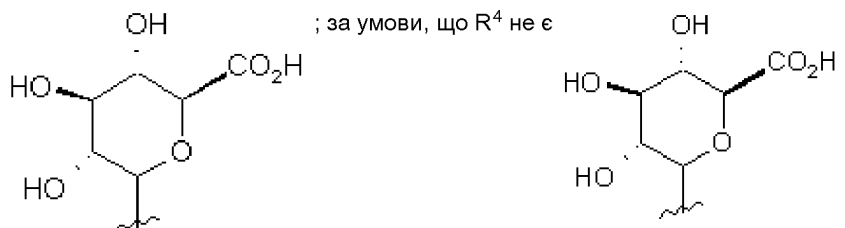
s є цілим числом від 0 до 2;

m є цілим числом від 0 до 4; за умови, що сума m та s є цілим числом від 0 до 4;

R^6 та R^7 є незалежно вибраними з групи, що складається з

(a) H;

(b) ; за умови, що R^4 не є



(c) $\text{-CH}_2\text{-}$, заміщеної однією з груп, вибраних з -H, метилу, -Оалкілу, $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)OH}$, -O(C=O)алкілу , -(C=O)OH , -(C=O)Оалкілу , -(C=O)Оарилу , $\text{-(C=O)Огетероарилу}$, -(C=O)NH_2 , -(C=O)NHалкілу , -(C=O)N(алкілу)_2 , -(C=O)алкілу , -феніл- OCH_3 або -феніл- $\text{OC}(=\text{O})$ алкілу;

(d) $\text{-(C=O)(CH}_2\text{CH}_2\text{O-)}_{1-10}$, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(e) $\text{-(C=O)CH}_2\text{O(CH}_2\text{CH}_2\text{O-)}_{1-10}$, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(f) -(C=O)алкілу або $\text{-(C=O)(C}_{3-6}\text{)циклоалкілу}$, де -(C=O)алкіл та $\text{-(C=O)(C}_{3-6}\text{)циклоалкіл}$ необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу або $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу;

(g) $\text{-(C=O)(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арилу, -(C=O)арилу , $\text{-(C=O)(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарилу або -(C=O)гетероарилу , де $\text{-(C=O)(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арил, -(C=O)арил , $\text{-(C=O)(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарил та -(C=O)гетероарил можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу, галогену, нітрилу або $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу;

(h) $\text{-(C=O)(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{C}(=\text{O-})$, що закінчується метилом, етилом, -OH, -Оалкілом, -NH_2 , -NHалкілом, -N(алкілом)_2 або гетероциклоалкілом;

(hh) $\text{-(C=O)алкілOC}(=\text{O})$ алкілу-, що закінчується -OH, -Оалкілом, -NH_2 , -NHалкілом, -N(алкілом)_2 або гетероциклоалкілом;

(i) $\text{-(C=O)O(CH}_2\text{CH}_2\text{O-)}_{1-10}$, що закінчується H, метилом, етилом або бензилом;

(j) -(C=O)Оалкілу або $\text{-(C=O)O(C}_{3-6}\text{)циклоалкілу}$, де -(C=O)Оалкіл та $\text{-(C=O)O(C}_{3-6}\text{)циклоалкіл}$ необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу, $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу, -(C=O)OH , -(C=O)Оалкілу , -(C=O)NH_2 , -(C=O)Оалкілу або -(C=O)N(алкілу)_2 ;

(k) $\text{-(C=O)O(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арилу, -(C=O)Оарилу , $\text{-(C=O)O(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарилу або $\text{-(C=O)Огетероарилу}$, де $\text{-(C=O)O(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арил, -(C=O)Оарил , $\text{-(C=O)O(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарил або -(C=O)Огетероарил можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу, галогену, нітрилу або $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу;

(l) $\text{-(C=O)NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O-)}_{1-10}$, що закінчується -H, метилом, етилом, бензилом, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHалкілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(алкілом)}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піролідинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піперидинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-4-морфолінілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піперазинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-(4-CH}_3\text{)-піперазинілом}$ або $\text{C}(=\text{O})$ алкілом;

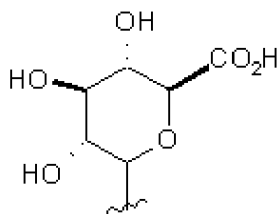
(m) -(C=O)NH_2 , $\text{-(C=O)NH(C}_{1-20}\text{)алкілу}$, $\text{-(C=O)NH(C}_{3-6}\text{)циклоалкілу}$ або -(C=O)N(алкілу)_2 , де $\text{-(C=O)NH(C}_{1-20}\text{)алкіл}$, $\text{-(C=O)NH(C}_{3-6}\text{)циклоалкіл}$ та -(C=O)N(алкіл)_2 необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу, $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу, $\text{-OC}(=\text{O})$ алкенілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ арилу, -(C=O)OH , $\text{C}(=\text{O})$ Оалкілу, -(C=O)NH_2 , -(C=O)NHалкілу або -(C=O)N(алкілу)_2 ; та де арильна частина $\text{-NHC}(=\text{O})$ арилу необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , галогену або нітрилу;

(n) $\text{-(C=O)NH(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арилу, -(C=O)NHарилу , $\text{-(C=O)NH(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарилу або $\text{-(C=O)NHгетероарилу}$, $\text{-(C=O)NH(CH}_2\text{)}_{1-3}$ арил, -(C=O)NHарил , $\text{-(C=O)NH(CH}_2\text{)}_{1-3}$ гетероарил та $\text{-(C=O)NHгетероарил}$ можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , гетероциклоалкілу, $\text{-NHC}(=\text{O})$ алкілу, -NHSO_2 алкілу, галогену, нітрилу або $\text{-OC}(=\text{O})$ алкілу;

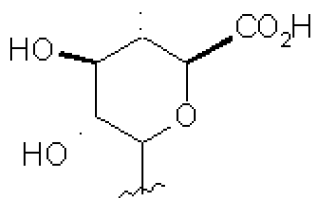
(o) $\text{-(C=O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH(CH}_2\text{CH}_2\text{NH-)}_{0-3}$, що закінчується H, метилом, етилом, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHалкілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(алкілом)}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піролідинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піперидинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-4-морфолінілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-піперазинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-(4-CH}_3\text{)-піперазинілом}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ алкілом, або $\text{C}(=\text{O})$ арилу; де арильна частина групи -(C=O)арил необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, -OH, -Оалкілу, -NH_2 , -NHалкілу, -N(алкілу)_2 , галогену або нітрилу;

- (p) $-C(=S)NH_2$;
 (q) $-C(=S)N\text{Накїлу}$;
 (r) $-C(=S)N(\text{алкїлу})_2$;
 (s) $-SO_2NH_2$;
 (t) $-SO_2N\text{Накїлу}$;
 (u) $-SO_2N(\text{алкїлу})_2$;
 (v) $-P(=O)(OCH_3)_2$ та
 (w) $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$;

за умови, що, коли R^6 є присутнім, R^7 є відсутнім; та за умови, що, коли R^7 є присутнім, R^6 є відсутнім;
 R^4 є вибраним з групи, що складається з H та



, R^4 є H;

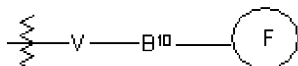


L^3 є відсутнім;
 є арилом;



r є цілим числом від 0 до 4; та

R^5 є незалежно вибраним з групи, що складається з алкїлу, алкіламіногрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)O\text{алкїлу}$, $-C(=O)OH$, $-CH_2OH$, ціаногрупи, діалкіламіно, галогену, галогенованого алкїлу, галогенованої алкілоксигрупи, галогенованого SO_2 -алкїлу, галогенованої тіогрупи алкїлу, гідроксигрупи, гідроксіалкїлу, $-N(\text{алкїл})C(=O)\text{алкїлу}$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N\text{Накїлу}$, $-N(\text{алкїл})C(=O)O\text{алкїлу}$, $-N(\text{алкїл})SO_2\text{алкїлу}$, $NHC(=O)\text{алкїлу}$, $-NHC(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N\text{Накїлу}$, $-NHC(=O)O\text{алкїлу}$, $-NHSO_2\text{алкїлу}$, нітрогрупи, $-OC(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-OC(=O)N\text{Накїлу}$, $-SO_2\text{алкїлу}$, $-SO_2NH_2$, тіогрупи, тіоалкїлу, та $V-B^{10}-W-B^{20}$;



де

кожний з V та W є незалежно відсутнім або вибраним з групи, що складається з $-C(=O)$, $-C(=O)N(\text{алкїлу})$, $-C(=O)NH$, $-C(=O)O$, $-N(\text{алкїлу})$, $-N(\text{алкїл})C(=O)$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N(\text{алкїлу})$, $-N(\text{алкїл})C(=O)NH$, $N(\text{алкїл})C(=O)O$, $-N(\text{алкїл})SO_2$, $-NH$, $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)N(\text{алкїлу})$, $-NHC(=O)NH$, $-NHC(=O)O$, $-NHSO_2$, $-O$, $-OC(=O)$, $-OC(=O)N(\text{алкїлу})$, $-OC(=O)NH$, $-OC(=O)O$, $-S$, $-SO$, $-SO_2$, $-SO_2N(\text{алкїлу})$ та $-SO_2NH$;

B^{10} є відсутнім або вибраним з алкїлу або алкенїлу;

B^{20} є відсутнім або вибраним з алкїлу, алкенїлу або H;

де, коли B^{10} або B^{20} є алкїл або алкенїл, алкїльна або алкенїльна група необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого $-SO_2\text{алкїлу}$, галогенованого тіоалкїлу, гідроксі- $N(\text{алкїл})C(=O)\text{алкїлу}$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-N(\text{алкїл})C(=O)NH_2$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N\text{Накїлу}$, $-N(\text{алкїл})C(=O)O\text{алкїлу}$, $-N(\text{алкїл})SO_2\text{алкїлу}$, $-NHC(=O)\text{алкїлу}$, $-NHC(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N\text{Накїлу}$, $-NHC(=O)O\text{алкїлу}$, $-NHSO_2\text{алкїлу}$, $-OC(=O)\text{алкїлу}$, $-OC(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-OC(=O)N\text{Накїлу}$, $-OC(=O)O\text{алкїлу}$, $-SO_2\text{алкїлу}$, тіогрупи або тіогрупи алкїлу; та



є вибраним з групи, що складається з арилу, циклоалкїлу, частково ненасиченого карбоциклу,

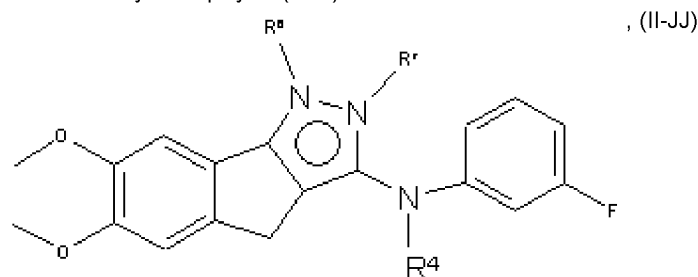
гетероарилу, гетероциклоалкїлу, дев'яти-десятичленного бензозлитого циклоалкїлу та дев'яти-десятичленного бензозлитого гетероциклоалкїлу; де арил, циклоалкїл, частково ненасичений карбоцикл, гетероарил, гетероциклоалкїл, бензозлитий циклоалкїл або бензозлитий гетероциклоалкїл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з алкоксигрупи, алкіламіногрупи, аміногрупи, ціаногрупи, діалкіламіногрупи, галогену, галогенованої алкоксигрупи, галогенованого алкїлу, галогенованого $-SO_2\text{алкїлу}$, галогенованої тіогрупи алкїлу, гетероарилу, гідроксигрупи, гідроксіалкїлу, $-N(\text{алкїл})C(=O)\text{алкїлу}$, $N(\text{алкїл})C(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-N(\text{алкїл})C(=O)N\text{Накїлу}$, $-N(\text{алкїл})C(=O)O\text{алкїлу}$, $-N(\text{алкїл})SO_2\text{алкїлу}$, $-NHC(=O)\text{алкїлу}$, $NHC(=O)N(\text{алкїлу})_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N\text{Накїлу}$, $-NHC(=O)O\text{алкїлу}$, $-NHSO_2\text{алкїлу}$, нітрогрупи,

-OC(=O)N(алкілу)₂, -OC(=O)N(алкілу), -SO₂алкілу, тіогрупи або тіоалкілу;
або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

24. Сполука за п. 23, яка відрізняється тим, що L² є зв'язувальною групою, вибраною з групи, що складається

з -(CH₂)_n-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-

25. Сполука Формули (II-JJ):



де

R⁶ та R⁷ вибираються, незалежно, із групи, що складається із:

(a) H;

(b) ; за умови, що R⁴ не є ;

(c) -CH₂-, заміщеної однією із груп, що вибирається із: -H, метилу, -Оалкілу, -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -О(С=О)алкілу, -(ОО)ОН, -С(=О)Оалкілу, -С(=О)Оарилу, -С(=О)Огетероарилу, -С(=О)NH₂, -С(=О)NHалкілу, -С(=О)N(алкілу)₂, -С(=О)алкілу, -феніл-ОСН₃ або -феніл-ОС(=О)алкілу;

(d) -С(=О)(CH₂CH₂О-) ₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(e) -С(=О)CH₂О(CH₂CH₂О-) ₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(f) -С(О)алкілу або -С(О)(С₃₋₆)циклоалкілу, де -С(=О)алкіл та -С(О)(С₃₋₆)циклоалкіл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -Оалкіларилу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу або -ОС(=О)алкілу;

(g) -С(=О)(CH₂)₁₋₃арилу, -С(=О)арилу, -С(=О)(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -С(=О)гетероарилу, де -С(=О)(CH₂)₁₋₃арил, -С(=О)арил, -С(=О)(CH₂)₁₋₃гетероарил та -С(=О)гетероарил можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу або -ОС(=О)алкілу;

(h) -С(=О)(CH₂)₁₋₆С(=О)-, що закінчується метилом, етилом, -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂ або гетероциклоалкілом;

(hh) -С(=О)алкілОС(=О)алкілу-, що закінчується -ОН, -Оалкілом, -NH₂, -NHалкілом, -N(алкілом)₂ або гетероциклоалкілом;

(i) -С(=О)О(CH₂CH₂О-) ₁₋₁₀, що закінчується Н, метилом, етилом або бензилом;

(j) -С(=О)Оалкілу або -С(=О)О(С₃₋₆)циклоалкілу, де -С(=О)Оалкіл та -С(=О)О(С₃₋₆)циклоалкіл необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу, -ОС(=О)алкілу, -С(=О)ОН, -С(=О)Оалкілу, -С(=О)NH₂, -С(=О)NHалкілу або -С(=О)N(алкілу)₂;

(k) -С(=О)О(CH₂)₁₋₃арилу, -С(=О)Оарилу, -С(=О)О(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -С(=О)Огетероарилу, де -С(=О)О(CH₂)₁₋₃арил, -С(=О)Оарил, -С(=О)О(CH₂)₁₋₃гетероарил та -С(=О)Огетероарил можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу або -ОС(=О)алкілу;

(l) -С(=О)NH(CH₂CH₂О-) ₁₋₁₀, що закінчується -Н, метилом, етилом, бензилом, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHалкілом, -CH₂CH₂N(алкілом)₂, -CH₂CH₂-1-піролідинілом, -CH₂CH₂-1-піперидинілом, -CH₂CH₂-4-морфолінілом, -CH₂CH₂-1-піперазинілом, -CH₂CH₂-1-(4-СН₃)-піперазинілом або С(=О)алкілом;

(m) -С(=О)NH₂, -С(=О)NH(С₁₋₂₀)алкілу, -С(=О)NH(С₃₋₆)циклоалкілу або -С(=О)N(алкілу)₂, де -С(=О)NH(С₁₋₂₀)алкіл, -С(=О)NH(С₃₋₆)циклоалкіл та -С(=О)N(алкіл)₂ необов'язково можуть бути заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу, -ОС(=О)алкілу, -ОС(=О)алкенілу, -NHC(=О)арилу, -С(=О)ОН, -С(=О)Оалкілу, -С(=О)NH₂, -С(=О)NHалкілу або -С(=О)N(алкілу)₂; та де арильна частина -NHC(=О)арилу необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп незалежно вибраних з алкілу, -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, галогену або нітрилу;

(n) -С(=О)NH(CH₂)₁₋₃арилу, -С(=О)NHарилу, -С(=О)NH(CH₂)₁₋₃гетероарилу або -С(=О)NHгетероарилу, де -С(=О)NH(CH₂)₁₋₃арил, -С(=О)NHарил, -С(=О)NH(CH₂)₁₋₃гетероарил та -С(=О)NHгетероарил можуть бути необов'язково заміщеними однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з -ОН, -Оалкілу, -NH₂, -NHалкілу, -N(алкілу)₂, гетероциклоалкілу, -NHC(=О)алкілу, -NHSO₂алкілу, галогену, нітрилу або -ОС(=О)алкілу;

(o) $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-})_{0-3}$, що закінчується Н, метилом, етилом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ алкілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (алкілом) $_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піролідинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-піперидинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -4-морфолінілом, CH_2CH_2 -1-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-(4- CH_3)-піперазинілом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ алкілом, або $-\text{C}(=\text{O})$ арилом; де арильна частина групи $-\text{C}(=\text{O})$ арил необов'язково може бути заміщеною однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з алкілу, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}$ алкілу, $-\text{N}$ (алкілу) $_2$, галогену або нітрилу;

(p) $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$;

(q) $-\text{C}(=\text{S})\text{N}$ алкілу;

(r) $-\text{C}(=\text{S})\text{N}$ (алкілу) $_2$;

(s) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

(t) $-\text{SO}_2\text{N}$ алкілу;

(u) $-\text{SO}_2\text{N}$ (алкілу) $_2$;

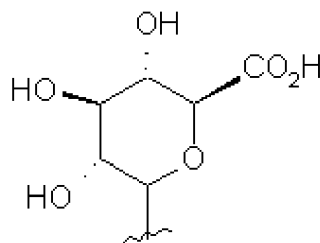
(v) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ та

(w) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$;

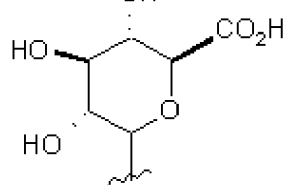
за умови, що, коли R^6 є присутнім, R^7 є відсутнім; та за умови, що, коли R^7 є присутнім, R^6 є відсутнім;

R^4 є вибраним з групи, що складається з Н та

; за умови, що, коли один з R^6 та

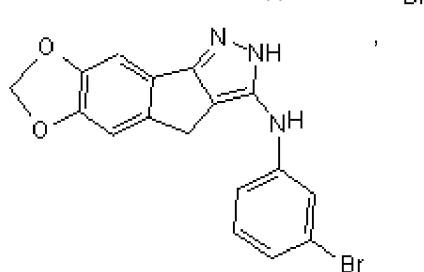
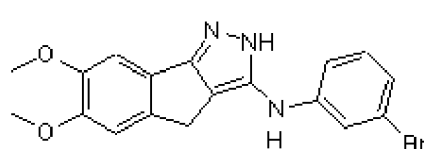
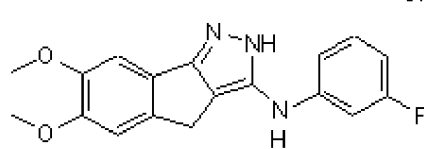
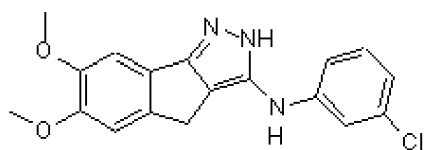


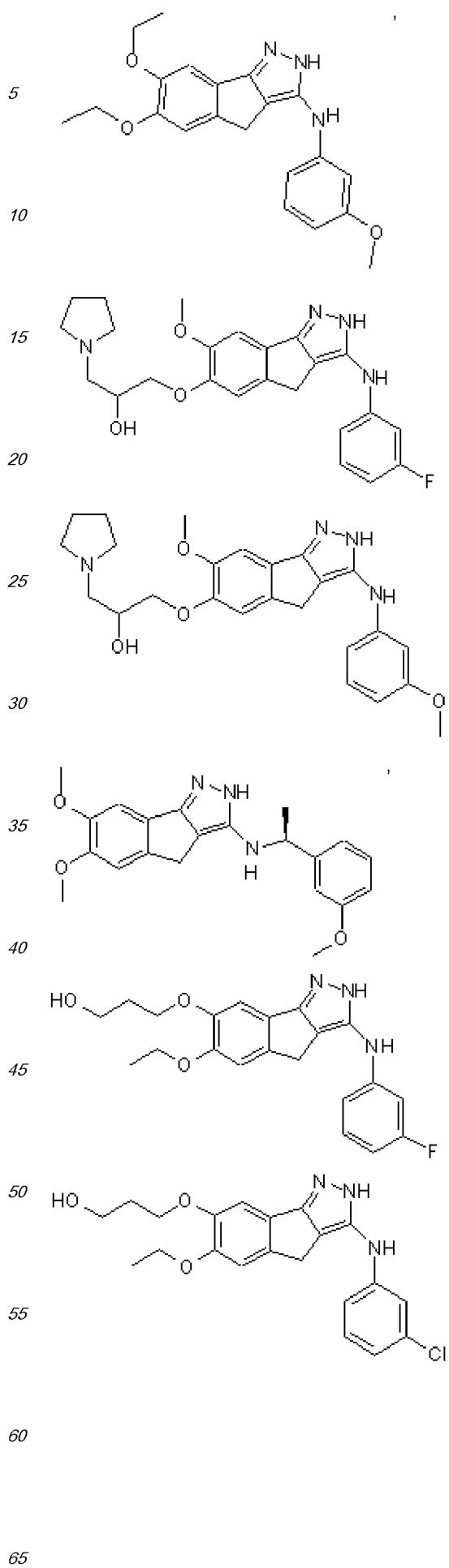
R^7 є , R^4 є Н;

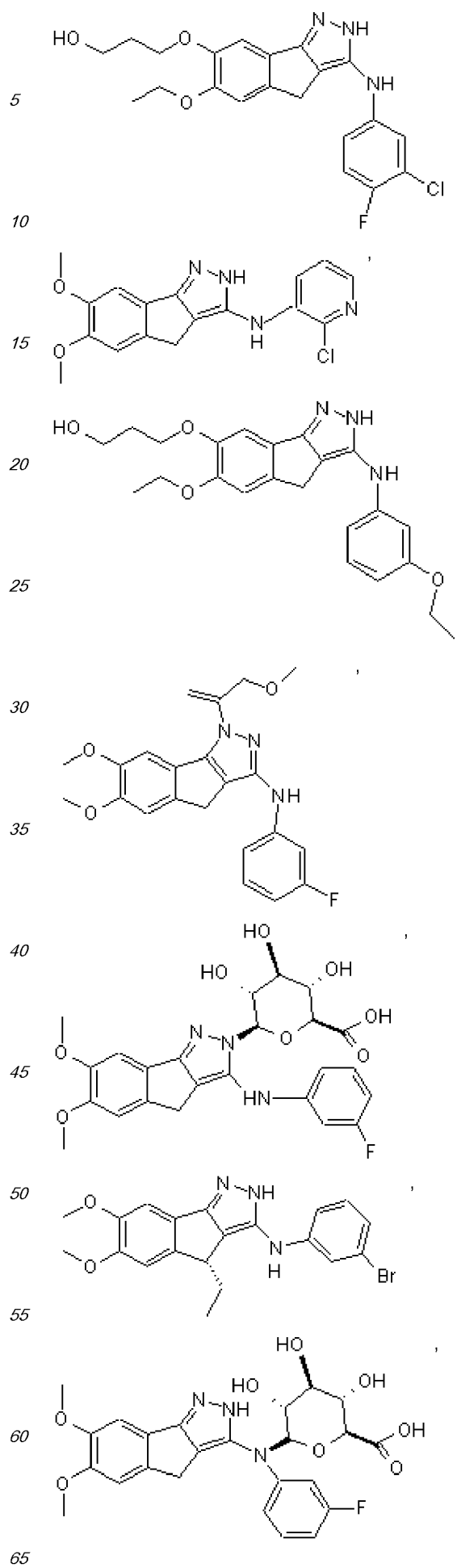


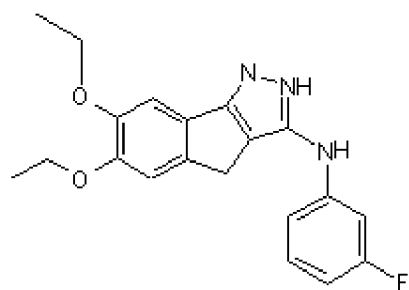
або її оптичні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати або фармацевтично прийнятні солі.

26. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

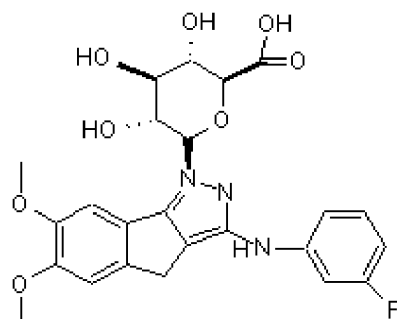
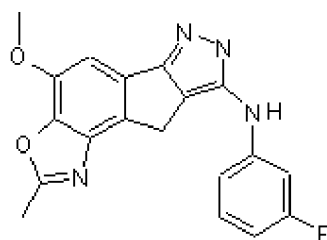




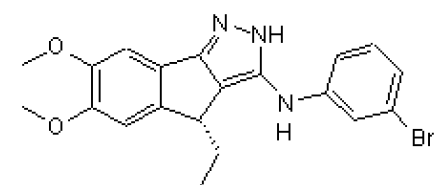
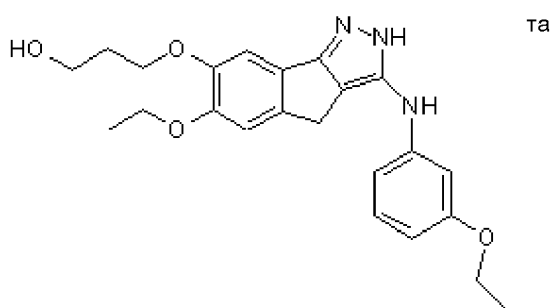
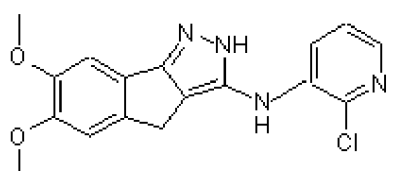
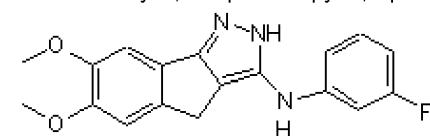




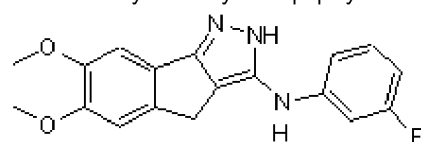
та



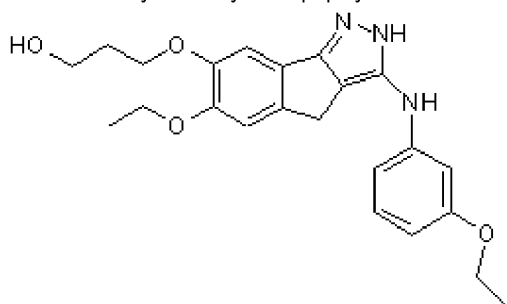
27. Сполука, вибрана з групи, що складається з



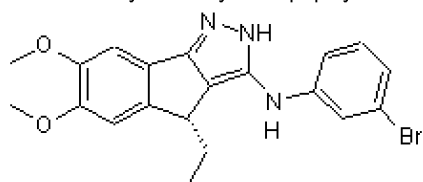
28. Сполука наступної формули



29. Сполука наступної формули



30. Сполука наступної формули



31. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 1.
32. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 7.
33. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 14.
34. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 16.
35. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 25.
36. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 26.
37. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 27.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 18, 12.11.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.