



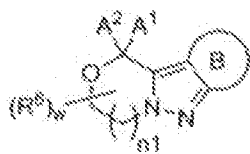
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123262** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**C07D 498/04** (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61P 25/00НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2017 08954	(72) Винахідник(и): Читіл Майлан (US), Енгель Шарон (US), Гананія Талін Дж. (US), Александров Вадим (US), Лігі Емер (US)
(22) Дата подання заявки: 11.02.2016	(73) Володілець (володільці): СУНОВІОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., 84 Waterford Drive, Marlborough, Massachusetts 01752-7010, United States of America (US), ПІДЖИАЙ ДРАГ ДИСКАВЕРІ ЕЛЕЛСІ, 215 College Road, Paramus, NJ 07652, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.03.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/115,043	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/067248 A1, 10.05.2013 WO 2007/120594 A1, 25.10.2007 JP 2014 214130 A, 17.11.2014 WO 2013/192346 A1, 27.12.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.02.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2018, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.03.2021, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2016/017527, 11.02.2016	

(54) ЗШИТІ ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[5,1-с][1,4]ОКСАЗІНІЛОВІ СПОЛУКИ І АНАЛОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦНС**(57) Реферат:**

Описані сполуки формули (I)



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, де цикл В, А¹, А², R⁶, w і n1 визначені і описані у наданому описі; їх композиції і способи їх застосування. Такі сполуки є застосовними для лікування множини неврологічних і психіатричних розладів, таких, як описані у наданому описі.

UA 123262 C2

Попередній рівень техніки

Захворювання центральної нервової системи вражають широкий діапазон популяції з різним ступенем тяжкості. Неврологічні і психіатричні розлади включають велику депресію, шизофренію, біполярний розлад, obsесивно-компульсивний розлад (ОКР (OCD)), панічний розлад, і посттравматичний стресовий розлад (ПТСР (PTSD)), серед інших. Такі розлади впливають на думки, поведінку і соціальні взаємодії пацієнта і можуть істотно впливати на щоденне функціонування. Див., наприклад, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5").

Біполярний розлад являє собою серйозний психіатричний розлад, який має частоту приблизно 2% популяції, і вражає обидві статі однаково. Він є зворотно-ремісивним захворюванням, що характеризується циклічністю між підвищеним (тобто маніакальним) і подавленим настроєм, що відрізняє його від інших розладів, таких як великий депресивний розлад і шизофренія. Біполярний розлад I визначають за розвитком повного маніакального епізоду, хоча більшість пацієнтів відчувають достовірну депресію. Симптоми манії включають підвищений або роздратований настрій, гіперактивність, ідеї величч, знижену потребу у сні, стрибки ідей і у деяких випадках, психоз. Депресивні епізоди характеризуються ангедонією, сумним настроєм, безвихіддю, заниженою самооцінкою, порушеною концентрацією і летаргією. Біполярний розлад II визначають, як розвиток великого депресивного епізоду і гіпоманіакального (менш тяжкої манії) епізоду, хоча пацієнти проводять значно більше часу у депресивному стані. Інші пов'язані стани включають циклотимічний розлад.

Шизофренія є психопатичним розладом невідомого походження, який звичайно розвивається вперше у молодому віці і відзначений характеристиками, такими як психотичні симптоми, фазичне прогресування і розвиток і/або погіршення соціальної поведінки і професійної здатності. Характерними психотичними симптомами є розлади мислення за змістом (наприклад, множинний, фрагментарний, незв'язний, неправдоподібний або просто ілюзорний зміст або ідеї переслідування) і психіки (наприклад, втрата асоціації, гра уяви, непослідовність аж до незбагненності), а також розладу сприйняття (наприклад, галюцинації), емоцій (наприклад, поверхневі або неадекватні емоції), самовідчуття, намірів, імпульсів і/або міжлюдських взаємодій і психомоторні розлади (наприклад, кататонія). Інші симптоми також асоційовані з вказаним розладом.

Шизофренія класифікується на підгрупи: параноїдний тип, що характеризується ілюзіями і галюцинаціями і відсутністю порушень мислення, дезорганізованою поведінкою і емоційною тупістю; дезорганізований тип, що також називається "гебефренічна шизофренія", під час якої разом є присутніми розлади мислення і сплоснення емоцій; кататонічний тип, під час якого очевидними є виражені психомоторні розлади, і симптоми можуть включати кататонічний ступор і воскову гнучкість; і недиференційований тип, під час якого є присутніми психотичні симптоми, але критеріям параноїдних, дезорганізованих або кататонічних типів не відповідають. Симптоми шизофренії звичайно проявляються самі по собі у трьох великих категоріях: позитивні, негативні і когнітивні симптоми. Позитивними симптомами є такі, які відображають "надлишок" звичайних відчуттів, таких як галюцинації і ілюзії. Негативними симптомами є такі, коли пацієнт страждає від відсутності звичайних відчуттів, такі як ангедонія і відсутність соціальних взаємодій. Когнітивні симптоми належать до когнітивних порушень у шизофреніків, таких як відсутність стійкої уваги і утруднення у прийнятті рішення.

Неврологічні і психіатричні розлади можуть проявляти множину симптомів, включаючи когнітивні порушення, депресивні розлади і тривожні розлади.

Когнітивні порушення включають зниження когнітивних функцій або когнітивних доменів, наприклад, робочої пам'яті, уваги і неспання, вербального навчання і пам'яті, візуального навчання і пам'яті, аргументації і вирішення проблем (наприклад, виконуючих функцій, швидкості обробки і/або соціального пізнання). Зокрема, когнітивні порушення можуть являти собою дефіцит уваги, дезорганізоване мислення, повільне мислення, труднощі у розумінні, погану концентрацію, порушення вирішення проблем, погану пам'ять, труднощі у вираженні думок, і/або труднощі у інтеграції думок, почуттів і поведінки, або труднощі у припиненні недоречних думок.

Депресивні розлади включають великий депресивний розлад і дистимію, і асоційовані з подавленим настроєм (смуток), поганою концентрацією, безсонням, стомлюваністю, розладами апетиту, надлишковим почуттям провини і думками про самогубство.

Тривожні розлади являють собою розлади, що характеризуються страхом, занепокоєнням і незручністю, звичайно генералізованими і несфокусованими, як надлишкова реакція на ситуацію. Тривожні розлади відрізняються по ситуаціях або типах об'єктів, які викликають страх,

тривогу або поведінку уникнення, і асоційоване когнітивне мислення. Тривога відрізняється від страху у тому, що тривога являє собою емоційну відповідь на очікуване майбутнє, тоді як страх асоційований з загрозою, що відчувається, або реальною безпосередньою погрозою. Вони також відрізняються по змісту асоційованих думок або уявлень.

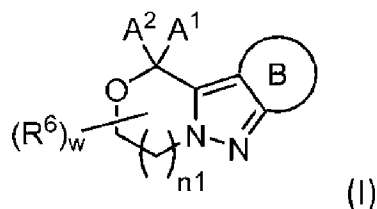
5 Суть винаходу

Тоді як існують препарати для деяких аспектів таких захворювань, залишається необхідність у ефективному лікуванні різних неврологічних і психіатричних розладів, включаючи розлади настрою, такі як біполярні і зв'язані розлади, психоз і шизофренію. Наприклад, тоді як стабілізатори настрою, такі як літій і вальпроат, антидепресанти і антипсихотичні лікарські засоби використовують для лікування розладів настрою, необхідні більш ефективні лікарські

10 препарати. Існуючі антипсихотики можуть бути успішними у лікуванні позитивних симптомів шизофренії, але є менш ефективними відносно негативних і когнітивних симптомів. Крім того, існуючі антидепресанти є звичайно ефективними тільки для частини пацієнтів, що страждають від депресії.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу наданий винахід включає представлення, що

сполуки формули (I):



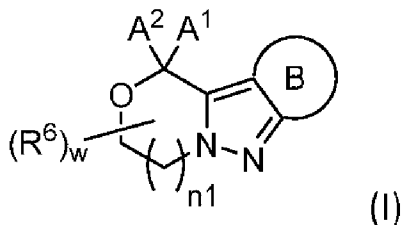
і її фармацевтично прийнятні солі, де цикл B, A¹, A², R⁶, w і n₁ визначені і описані у наданому описі, є застосовними для лікування множини неврологічних і психіатричних розладів, таких як

20 описані у наданому описі. Також у наданому описі забезпечують способи для лікування множини неврологічних і психіатричних розладів з використанням сполук і композицій, наведених у наданому описі.

Докладний опис визначених варіантів здійснення винаходу

1. Загальний опис сполук за винаходом:

25 У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує сполуку формули (I):



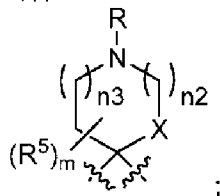
або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

30 Цикл B являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃; або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1-3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;

A¹ являє собою -H або C₁₋₃ алкіл; і

A² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰;

35 або A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють;

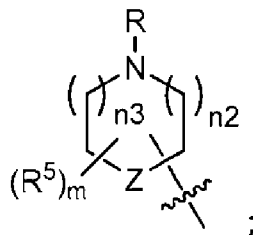


m становить 0, 1 або 2;

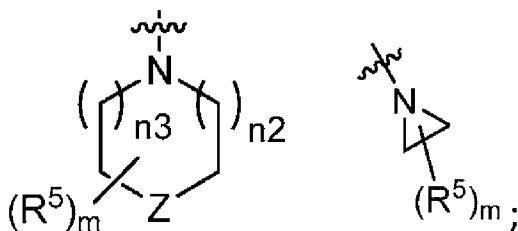
n₁ становить 1 або 2;

n₂ становить 0 або 1;

- n_3 становить 0 або 1;
 p становить 0 або 1;
 R являє собою -H або C_1 - C_3 алкіл; або R являє собою $-CH_2-(X)$, $-CH_2CH_2-(X)$, $-CH_2-(Z)$ або $-CH_2CH_2-(Z)$;
 5 кожний варіант R^5 незалежно являє собою галоген, $-CH_3$ або етил;
 кожний варіант R^6 незалежно являє собою галоген або $-CH_3$;
 R^7 являє собою -H або C_1 - C_3 алкіл;
 R^8 являє собою -H або C_1 - C_3 алкіл, який є незаміщеним або заміщеним C_3 - C_6 циклоалкілом;
 R^9 являє собою -H, C_1 - C_4 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл; і
 10 R^{10} являє собою -H або C_1 - C_3 алкіл;
 або R^9 і R^8 , разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють (тобто, R^9 і R^8 , разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють цикл, так що
 $-C(R^7)(R^8)-(CH_2)_p-N(R^9)R^{10}$ являє собою



- 15 або R^9 і R^{10} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



або

- w дорівнює 0, 1 або 2;
 X являє собою CH або CH_2 ; і
 Z являє собою CH, CH_2 або O.

- 20 2. Сполуки і визначення:

Сполуки за наданим винаходом включають такі, у загальному описані вище, і додатково проілюстровані класами, підкласами і видами, описаними у наданому описі. Як використовується у наданому описі, наступні визначення застосовуються, якщо не вказано інакше. Для цілей наданого винаходу хімічні елементи визначають згідно з періодичною

- 25 таблицею елементів (Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані у M. Loudon, Organic Chemistry, 5th Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, CO: 2009; and M.B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7th Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013, повний зміст яких таким чином включений у вигляді посилання.

- 30 Як використовується у наданому описі, термін "галоген" або "гало" означає F, Cl, Br, або I.

- Як використовується у наданому описі, термін "алкілен" належить до двовалентної алкільної групи. "Алкіленовим ланцюгом" є поліметиленова група, тобто, $-(CH_2)_n-$, де n є позитивним цілим числом, переважно від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2, або від 2 до 3. Заміщений алкіленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, в якій один або більше атомів водню метилу замінені замісником. Придатні замісники включають такі, описані у наданому описі

- 35 для заміщеної аліфатичної групи.
- Як використовується у наданому описі, терміни "гетероарил" і "гетероар-", що використовуються окремо або як частина більшого фрагмента, наприклад, "гетероаралкіл," або "гетероаралкокси," належать до груп, що мають від 5 до 10 атомів циклу, переважно 5, 6, 9 або
- 40 10 атомів циклу; що мають 6, 10, або 14 електронів, що беруть участь у циклічному розташуванні; і що мають, на додаток до атомів вуглецю, від одного до п'яти гетероатомів циклу. Гетероарильні групи включають тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл і птеридиніл.

Гетероарильна група може бути одноциклічною або біциклічною. Термін "гетероарил" може бути використаний взаємозамінно з термінами "гетероарильний цикл", "гетероарильна група", "або "гетероароматичний", " будь-який з вказаних термінів включає цикли, які є необов'язково заміщеними. Термін "гетероаралкіл" належить до алкільної групи, заміщеної гетероарилом, де

5 алкільна і гетероарильна частини незалежно є необов'язково заміщеними.

Як використовується у наданому описі терміни "гетероцикл", " "гетероцикліл", " "гетероциклічний радикал", і "гетероциклічний цикл" використовують взаємозамінно і належать до стабільного 5-7-членного моноциклічного або 7-10-членного біциклічного гетероциклічного фрагмента, який є або насиченим або частково ненасиченим, і має, на додаток до атомів

10 вуглецю циклу, від одного до чотирьох гетероатомів циклу. Під час використання відносно атома циклу гетероциклу, термін "азот" включає заміщений азот. Як приклад, у насиченому або частково ненасиченому циклі, що має 0-3 гетероатомів, що вибираються з кисню, сірки і азоту, азотом може бути N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі), або +NR (як у N-заміщеному піролідинілі).

15 Гетероциклічний цикл може бути прикріплений до його бічної групи на будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що призводить до стабільної структури, і будь-який з атомів циклу може бути необов'язково заміщеним. Приклади таких насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів включають тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл піролідиніл, піперидиніл, піролініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл,

20 оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл, і квінуклідиніл. Терміни "гетероцикл", " "гетероцикліл", " "гетероциклічний цикл", " "гетероциклічна група", " "гетероциклічний фрагмент", " і "гетероциклічний радикал", " використовуються взаємозамінно у наданому описі. Гетероциклічна група може бути одноциклічною або біциклічною. Термін "гетероцикліалкіл" належить до алкільної групи, заміщеної

25 гетероциклілом, де алкільна і гетероциклічна частини незалежно є необов'язково заміщеними.

Як використовується у наданому описі, термін "ненасичений", " як використовується у наданому описі, означає, що фрагмент має один або більше блоків ненасиченості.

Як використовується у наданому описі, термін "частково ненасичений" належить до циклічного фрагмента, який включає щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок. Термін

30 "частково ненасичений" охоплює цикли, що мають множину сайтів ненасиченості, але не включає арильний або гетероарильний фрагменти, як визначено у наданому описі.

Як використовується у наданому описі, термін "гетероатом" означає один або більше з кисню, сірки, азоту, фосфору або кремнію (включаючи будь-яку окиснену форму азоту, сірки, фосфору, бору або кремнію; четвертинну форму будь-якого основного азоту або; заміщений азот гетероциклічного циклу, наприклад N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі)

35 або +NR (як у N-заміщеному піролідинілі).

Як використовується у наданому описі, термін "арил", що використовується окремо або як частина більшого фрагмента, як у "аралкіл", "аралкокси", або "арилоксіалкіл", належить до карбоциклічної системи ароматичних циклів, що має всього від шести до чотирнадцяти атомів

40 циклу. Термін "арил" може бути використаний взаємозамінно з терміном "арильний цикл". Приклади "арильних" груп включають феніл, нафтил, антрацил і подібні, які можуть бути необов'язково заміщеними.

Як використовується у наданому описі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" належить до таких солей, які є, у рамках озвученого медичного судження, придатними для застосування у

45 контакті з тканинами людей і нижчих тварин, без небажаної токсичності, подразнення, алергійної відповіді і подібного, і відповідають прийнятному співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі у галузі техніки. Наприклад, S. M. Berge et al. докладно описує фармацевтично прийнятні солі у J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включеного у наданий опис у вигляді посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук за наданим винаходом включають такі, одержані з придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних адитивних солей кислот є солі аміногрупи, утвореної з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, виннокам'яна кислота,

50 лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або шляхом використання інших методів, що використовуються в галузі техніки, таких як іонообмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають солі адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат,

60 гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2 гідрокси-

етансульфонат, лактобінат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталансульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і подібні.

5 Солі, одержані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію і $N^+(C_{1-4} \text{ алкілу})_4$. Характерні солі лужних або лужноземельних металів включають натрій, літій, калій, кальцій, магній і подібні. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, коли необхідно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію і аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галоїд, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

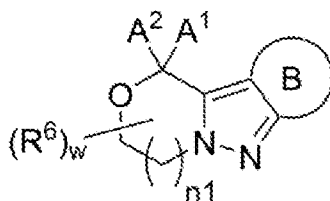
10 Якщо не вказано інакше, структури, наведені у наданому описі, також включають усі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні)) форми структури; наприклад, R і S конфігурації для кожного асиметричного центру, Z і E ізомери подвійного зв'язку, і Z і E конформаційні ізомери. Отже, одиночні стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні) суміші наданих сполук знаходяться у рамках винаходу. Якщо не вказано інакше, усі таутомерні форми сполук за винаходом знаходяться у рамках винаходу. Додатково, якщо не вказано інакше, структури, наведені у наданому описі, також включають сполуки, які відрізняються тільки за присутністю одного або більше атомів, збагачених ізотопами. Наприклад, сполуки, що мають надані структури, включаючи заміну водню дейтерієм або тритієм, або заміну вуглецю на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений вуглець, знаходяться у рамках винаходу. Такі сполуки є застосовними, наприклад, як аналітичні засоби, як зонди у біологічних аналізах, або як терапевтичні засоби згідно з наданим винаходом.

20 Якщо не вказано інакше, слово "включає" (або будь-які його варіації, наприклад, "включати", "включаючи", і ін.) є нічим не обмеженим. Наприклад, "A включає 1, 2 і 3" означає, що A включає, без обмеження 1, 2 і 3.

Якщо не вказано інакше, фраза "такий як" є нічим не обмеженою. Наприклад, "A може бути галогеном, таким як хлор або бром", означає, що A може бути, без обмеження, хлором або бромом.

30 3. Опис деяких варіантів здійснення винаходу:

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує сполуку формули (I):



(I),

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

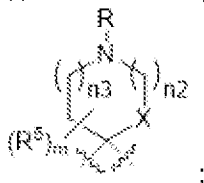
35 цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і

-CF₃; або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1-3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, такий цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;

40 A¹ являє собою -H або C₁₋₃ алкіл; і

A² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰;

або A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють



m становить 0, 1 або 2;

n₁ становить 1 або 2;

n₂ становить 0 або 1;

n₃ становить 0 або 1;

р становить 0 або 1;

R являє собою -H або C₁-C₃ алкіл; або R являє собою -CH₂-(X), -CH₂CH₂-(X), -CH₂-(Z) або -CH₂CH₂-(Z);

кожним варіантом R⁵ незалежно є галоген, -CH₃ або етил;

5 кожним варіантом R⁶ незалежно є галоген або -CH₃;

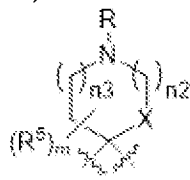
R⁷ являє собою -H або C₁-C₃ алкіл;

R⁸ являє собою -H або C₁-C₃ алкіл, який є незаміщеним або заміщеним C₃-C₆ циклоалкілом;

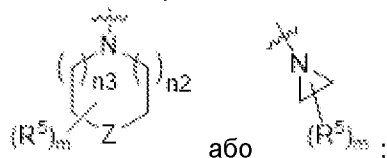
R⁹ являє собою -H, C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл; і

R¹⁰ являє собою -H або C₁-C₃ алкіл;

10 або R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють (тобто, R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють цикл, такий як -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰ являє собою)



або R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



15

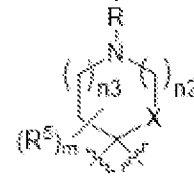
w становить 0, 1 або 2;

X являє собою CH або CH₂; і

Z являє собою CH, CH₂ або O.

20 Таку сполуку (включаючи фармацевтично прийнятні солі) називають у наданому описі як "встановлена сполука". Встановлені сполуки також описані у заявці США No. 62/115043, поданій 11 лютого 2015, яка таким чином включена у наданий опис повністю.

Коли R являє собою "-CH₂-(X)" або "-CH₂CH₂-(X)", це означає, що атом азоту, що несе R, прикріплений до атома вуглецю, представленого X, -CH₂- або -CH₂CH₂-, відповідно. Наприклад,



25

коли A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють ("AA"), якщо n₂ становить 1, n₃ становить 1 і m становить 0:

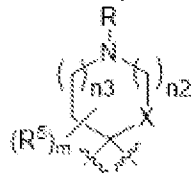


якщо R являє собою -CH₂-(X), тоді AA являє собою , і якщо R являє собою -CH₂CH₂-

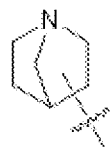


(X), тоді AA являє собою . Коли R являє собою -H або C₁-C₃ алкіл, тоді X являє собою CH₂.

30 Коли R являє собою "-CH₂-(Z)" або "-CH₂CH₂-(Z)", це означає, що атом азоту, що несе R, прикріплений до атома вуглецю, представленого Z, -CH₂- або -CH₂CH₂-, відповідно. Наприклад, коли R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють



("R98"), якщо n₂ становить 1, n₃ становить 1 і m становить 0:

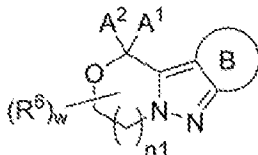


якщо R являє собою $-\text{CH}_2-(\text{Z})$, тоді R98 являє собою , і якщо R являє собою -



$\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{Z})$, тоді R98 являє собою . Коли R являє собою -H або C_1-C_3 алкіл, тоді Z являє собою CH_2 або O.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує сполуку формули (I):



5

(I),

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

цикл B являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і

10

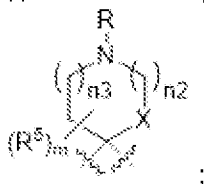
-CF₃; або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1-3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;

A¹ являє собою -H або C_1-C_3 алкіл; і

A² являє собою $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$;

15

або A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють



m становить 0, 1 або 2;

n₁ становить 1 або 2;

n₂ становить 0 або 1;

20

n₃ становить 0 або 1;

p становить 0 або 1;

R являє собою -H або C_1-C_3 алкіл; або R являє собою $-\text{CH}_2-(\text{X})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{X})$, $-\text{CH}_2-(\text{Z})$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{Z})$;

кожний варіант R⁵ незалежно являє собою галоген, -CH₃ або етил;

25

кожний варіант R⁶ незалежно являє собою галоген або -CH₃;

R⁷ являє собою -H або C_1-C_3 алкіл;

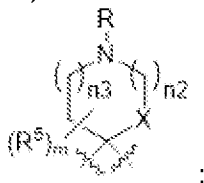
R⁸ являє собою -H або C_1-C_3 алкіл, який є незаміщеним або заміщеним C_3-C_6 циклоалкілом;

R⁹ являє собою -H, C_1-C_4 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл; і

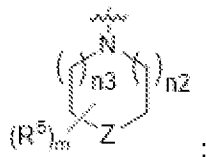
R¹⁰ являє собою -H або C_1-C_3 алкіл;

30

або R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють (тобто, R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють цикл, так що $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ являє собою)



або R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



в становить 0, 1 або 2;

Х являє собою СН або CH_2 ; і

Z являє собою CH , CH_2 або O .

Як визначено вище, цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃; або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має від 1 до 3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. Вказаний опис циклу В включає 2 атоми вуглецю з піразоловим фрагментом формули (I).

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 замісником, що вибирається з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, цикл В являє собою незаміщений 6-членний ароматичний цикл.

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має від 1 до 3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. Коли одержана сполука є стабільною, атом N циклу може бути заміщеним -CH₃.

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 5-членний гетероароматичний цикл, що має від 1 до 3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 5-членний гетероароматичний цикл, що має 1 або 2 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 5-членний гетероароматичний цикл, що має 1 гетероатом циклу, що вибирається з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃.

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 5-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 5-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 замісником, що вибирається з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 5-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним.

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний гетероароматичний цикл, що має від 1 до 3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з О, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1 або 2 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з О, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1 гетероатом циклу, що вибирається з О, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃.

У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 6-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -ОН, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 6-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1 замісником, що вибирається з галогену, -ОН, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃. У деяких варіантах здійснення винаходу цикл В являє собою будь-який 6-членний гетероароматичний цикл, описаний у попередньому параграфі, вказаний цикл є незаміщеним.

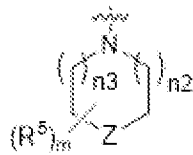
Як визначено вище, у деяких варіантах здійснення винаходу, А¹ являє собою -Н або С₁₋₃ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, А¹ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, А¹ являє собою -Н.

Як визначено вище, n₁ становить 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, n₁ дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, n₁ дорівнює 2.

Як визначено вище, w становить 0, 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, w становить 0 або 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, w становить 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, w становить 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, w становить 1.

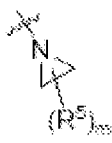
Як визначено вище, кожний варіант R⁶ незалежно являє собою галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний варіант R⁶ незалежно являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний варіант R⁶ незалежно являє собою -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний варіант R⁶ незалежно являє собою -CH₃.

Як визначено вище, у деяких варіантах здійснення винаходу, А² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰. У деяких варіантах здійснення винаходу, p становить 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁷ являє собою -Н або -CH₃; і R⁸ являє собою Н або незаміщений С₁-С₃ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁷ являє собою -Н; і R⁸ являє собою Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ являє собою -Н, С₁-С₃ алкіл, циклопропіл або циклобутил; і R¹⁰ являє собою -Н або С₁-С₂ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ являє собою -Н або С₁-С₃ алкіл; і R¹⁰ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, p дорівнює 0; R⁷ являє собою -Н або -CH₃; R⁸ являє собою Н або незаміщений С₁-С₃ алкіл; R⁹ являє собою -Н, С₁-С₃ алкіл, циклопропіл або циклобутил; і R¹⁰ являє собою -Н або С₁-С₂ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, p дорівнює 0; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою Н або -CH₃; R⁹ являє собою -Н або С₁-С₃ алкіл; і R¹⁰ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені,



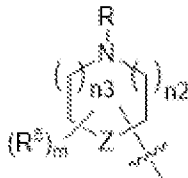
утворюють (R⁵)_m-Z. У деяких варіантах здійснення винаходу, один з n₂ і n₃ дорівнює 0 і інший дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n₂ і n₃ дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, m становить 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁵ являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁵ являє собою -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁵ являє собою -CH₃ або етил. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁵ являє собою -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою СН або СН₂. У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою О. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n₂ і n₃ дорівнює 1; і Z являє собою О.

Як визначено вище, у деяких варіантах здійснення винаходу, А² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰. У деяких варіантах здійснення винаходу, p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁷ являє собою -Н або -CH₃; і R⁸ являє собою Н або незаміщений С₁-С₃ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁷ являє собою -Н; і R⁸ являє собою Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ являє собою -Н, С₁-С₃ алкіл, циклопропіл або циклобутил; і R¹⁰ являє собою -Н або С₁-С₂ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ являє собою -Н або С₁-С₃ алкіл; і R¹⁰ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, p дорівнює 0; R⁷ являє собою -Н або -CH₃; R⁸ являє собою Н або незаміщений С₁-С₃ алкіл; R⁹ являє собою -Н, С₁-С₃ алкіл, циклопропіл або циклобутил; і R¹⁰ являє собою -Н або С₁-С₂ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, p дорівнює 0; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою Н або -CH₃; R⁹ являє собою -Н або С₁-С₃ алкіл; і R¹⁰ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені,



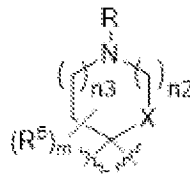
утворюють $(R^5)_m$. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃ або етил. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R^9 і R^8 , разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють (тобто, R^9 і R^8 , разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють цикл, так що -



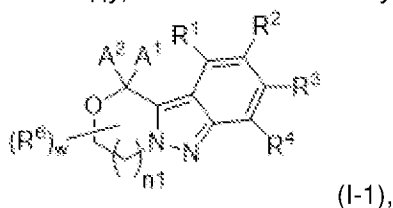
$C(R^7)(R^8)-(CH_2)_p-N(R^9)R^{10}$ являє собою $(R^8)_m$. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n_2 і n_3 дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃ або етил. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H або C₁-C₃ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₂-(Z) або -CH₂CH₂-(Z). У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₂-(Z). У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₂CH₂-(Z). У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою CH або CH₂. У деяких варіантах здійснення винаходу, Z являє собою O. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; і Z являє собою O.

Як визначено вище, у деяких варіантах здійснення винаходу або A¹ і A², разом з атомом



вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють $(R^8)_m$. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний з n_2 і n_3 дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, m дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃ або етил. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^5 являє собою -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H або C₁-C₃ алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₂-(X) або -CH₂CH₂-(X). У деяких варіантах здійснення винаходу, R являє собою -CH₂-(X).

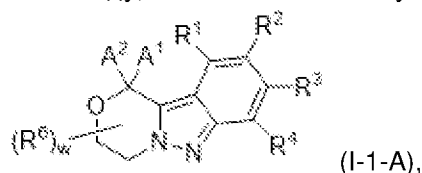
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-1):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , n_1 , R^6 і w є, як визначено у варіантах здійснення формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення у наданому описі, і окремо у комбінації; і R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.

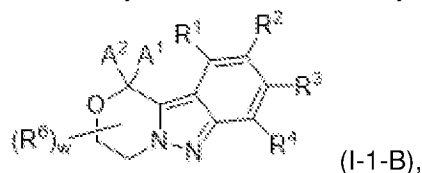
- 5 У деяких варіантах здійснення винаходу, щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, щонайменше три з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; і R^2 являє собою -H, галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; і R^2 являє собою H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; і R^3 являє собою -H, галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; і R^3 являє собою H, -F або -Cl.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-1-A):



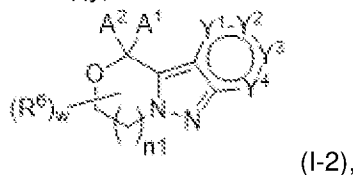
- 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-1), вище, або описані у варіантах здійснення винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-1-B):



- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-1), вище, або описані у варіантах здійснення винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-2):



- 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , n_1 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації;

- 35 Y^1 являє собою N або CR^{1'};
 Y^2 являє собою N або CR^{2'};
 Y^3 являє собою N або CR^{3'}; і
 Y^4 являє собою N або CR^{4'};
де 1-3 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N; і
 R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.

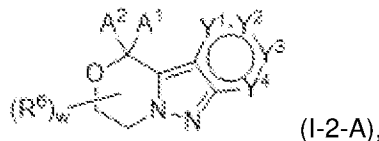
- 40 У деяких варіантах здійснення винаходу, R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

- 45 У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N; і R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і

Y^4 являють собою N; і R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N; і щонайменше 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою CH.

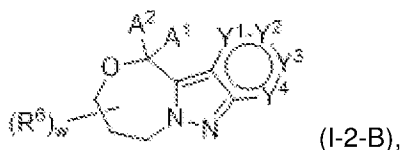
У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою N. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою N; і R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою N; і R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою N; і щонайменше 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^2 являє собою N; і R^1 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^2 являє собою N; і R^1 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^3 являє собою N; і R^1 , R^2 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^3 являє собою N; і R^1 , R^2 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-2-A):



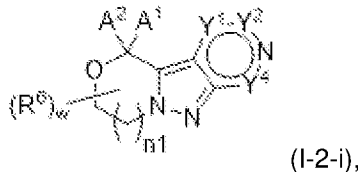
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w , є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-2), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-2-B):



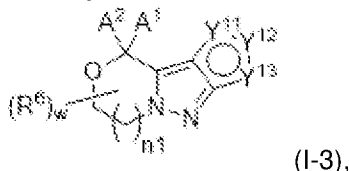
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-2), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-2-i):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , n_1 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^1 , Y^2 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-2), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , n_1 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації;

Y^{11} являє собою CR^{11} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{11} ;

Y^{12} являє собою CR^{12} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{12} ; і

Y^{13} являє собою CR^{13} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{13} ;

де щонайменше один з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом;

$R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃; і R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою незалежно -H або -CH₃.

У деяких варіантах здійснення винаходу, $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, галоген, або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми; і $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, галоген, або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми; і $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми; і 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою CH.

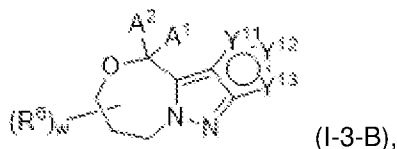
У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом; і $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, галоген, або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом; і $R^{1'}$, $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом; і щонайменше 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^{11} являє собою гетероатом. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^{11} являє собою гетероатом; і $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, галоген, або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^{11} являє собою гетероатом; і $R^{2'}$ і $R^{3'}$ являють собою незалежно -H, -F або -Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу, Y^{11} являє собою гетероатом; і щонайменше 1 з Y^{12} і Y^{13} являє собою CH.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3-A):



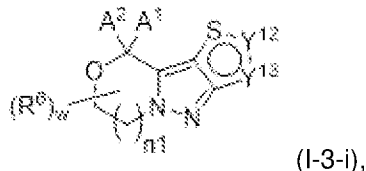
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-3), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3-B):



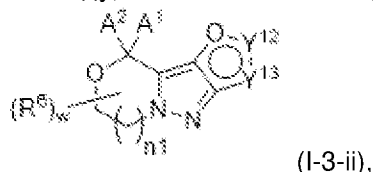
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-3), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3-i):



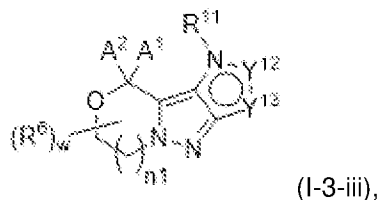
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , $n1$, R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-3), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3-ii):



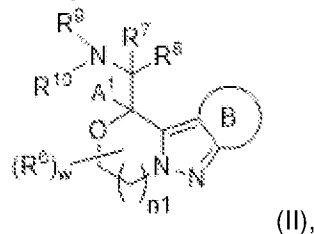
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , $n1$, R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-3), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

5 У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (I-3-iii):



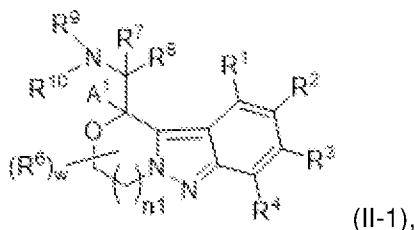
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , A^2 , $n1$, R^6 і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-3), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^{11} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з циклу B, A^1 , $n1$, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II-1):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , $n1$, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і w є, як описано у варіантах здійснення для формули (I), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення для формули (I-1), вище, або описані у варіантах здійснення наданого винаходу, або окремо або у комбінації.

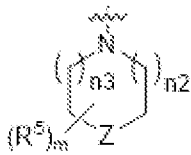
У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з R^1 і R^4 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^7 являє собою -H; і R^8 являє собою -H або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; і R^8 являє собою -H або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, A^1 являє собою -H або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; R^3 являє собою галоген; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; R^3 являє собою -F або -Cl; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^2 являє собою галоген; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^2 являє собою -F або -Cl; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення

винаходу, в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; R^3 являє собою галоген; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; R^3 являє собою -F або -Cl; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^2 являє собою галоген; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^2 являє собою -F або -Cl; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 являє собою 1; w являє собою 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; R^7 являє собою -H; R^8 являє собою -H або -CH₃; і A^1 являє собою -H.

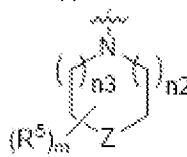
У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R² і R⁴ являє собою -H; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R² і R⁴ являє собою -H; R³ являє собою галоген; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R² і R⁴ являє собою -H; R³ являє собою -F або -Cl; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R³ і R⁴ являє собою -H; R² являє собою галоген; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R³ і R⁴ являє собою -H; R² являє собою -F або -Cl; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H. У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 2; w дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; R⁷ являє собою -H; R⁸ являє собою -H або -CH₃; і A¹ являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R^9 і R^{10} , разом з атомом азоту, до якого вони



прикріплені, утворюють

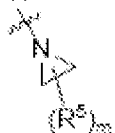
. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^9 і R^{10} , разом



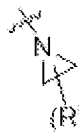
35 з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють $(R^1)_m Z$; і (a) w дорівнює 0; (b) кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (c) w дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (d) A^1 являє собою -H або $-CH_3$; (e) w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; і A^1 являє собою -H; (f) m дорівнює 0; (g) w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (h) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m являє собою 0; (i) 40 w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (j) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (k) один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (l) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; і один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (m) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; один з n_2 і n_3 45 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; і Z являє собою CH_2 ; (n) кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; (o) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; і кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; або (p) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; і Z являє собою O.

У деяких варіантах здійснення винаходу, R^9 і R^{10} , разом з атомом азоту, до якого вони

прикріплені, утворюють



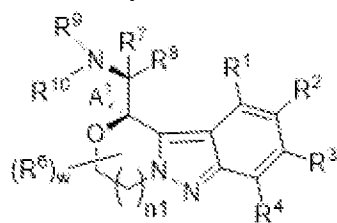
. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^9 і R^{10} , разом з



атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють

$(R^5)_m$; і (a) в дорівнює 0; (b) кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (c) в дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (d) A^1 являє собою -H або $-CH_3$; (e) в являє собою 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; і A^1 являє собою -H; (f) m дорівнює 0; (g) в дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (h) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (i) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; або (j) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0.

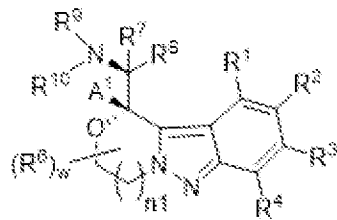
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II-1a):



(II-1a),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , $n1$, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і w є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (II-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (II-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

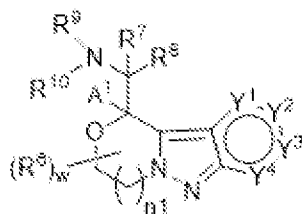
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II-1b):



(II-1b),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , $n1$, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і w є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (II-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (II-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II-2):



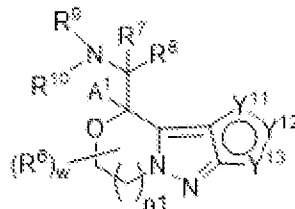
(II-2),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , $n1$, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і w є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-2), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з Y^1 і Y^4 являє собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, w дорівнює 0; і кожний з Y^1 і Y^4 являє собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, R^7 являє собою -

Н; і R⁸ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹ і Y⁴ являє собою CH; і R⁸ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, A¹ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹ і Y⁴ являє собою CH; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою -Н або -CH₃; і A¹ являє собою -Н. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹, Y² і Y⁴ являє собою CH; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою -Н або -CH₃; і A¹ являє собою -Н. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹, Y² і Y⁴ являє собою CH; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою -Н або -CH₃; A¹ являє собою -Н; і n1 дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (II-3):

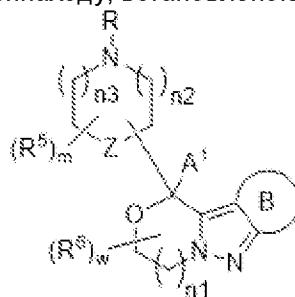


(II-3),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A¹, n1, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і w є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з Y¹¹, Y¹² і Y¹³ є, як описано у варіантах здійснення формули (I-3), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення винаходу, кожний з Y¹² і Y¹³ являє собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; і кожний з Y¹² і Y¹³ являє собою CH. У деяких варіантах здійснення винаходу, R⁷ являє собою -Н; і R⁸ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹² і Y¹³ являє собою CH; і R⁸ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, A¹ являє собою -Н або -CH₃. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹² і Y¹³ являє собою CH; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою -Н або -CH₃; і A¹ являє собою -Н. У деяких варіантах здійснення винаходу, в дорівнює 0; кожний з Y¹² і Y¹³ являє собою CH; R⁷ являє собою -Н; R⁸ являє собою -Н або -CH₃; A¹ являє собою -Н; і n1 дорівнює 1.

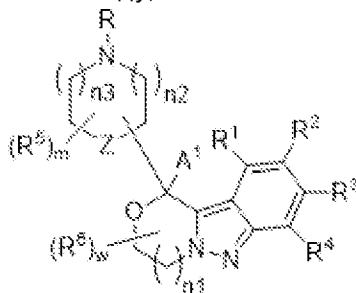
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III):



(III),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з циклу B, A¹, m, n1, n2, n3, R, R⁵, R⁶, w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III-1):



(III-1),

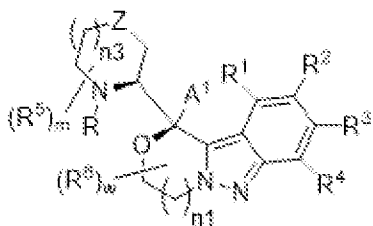
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A¹, m, n1, n2, n3, R, R⁵, R⁶, w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R¹, R², R³ і R⁴ є, як описано у

варіантах здійснення формули (I-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, (а) в дорівнює 0; (b) кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (c) в дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (d) A^1 являє собою -H або $-CH_3$; (e) в дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; і A^1 являє собою -H; (f) m дорівнює 0; (g) в дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (h) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (i) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (j) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; і m дорівнює 0; (k) R являє собою -H або $-CH_3$; (l) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; і R являє собою -H або $-CH_3$; (m) один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (n) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або $-CH_3$; і один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (o) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або $-CH_3$; один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; і Z являє собою CH або CH_2 ; (p) кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; (q) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m являє собою 0; R являє собою -H або $-CH_3$; і кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; (r) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або $-CH_3$; кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; і Z являє собою CH або CH_2 ; або (s) в дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; A^1 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або $-CH_3$; кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; і Z являє собою O.

У деяких варіантах здійснення винаходу, n1 дорівнює 1; і (a) в дорівнює 0; (b) кожний з R¹ і R⁴ являє собою -H; (c) в дорівнює 0; і кожний з R¹ і R⁴ являє собою -H; (d) A¹ являє собою -H або -CH₃; (e) в дорівнює 0; кожний з R¹ і R⁴ являє собою -H; і A¹ являє собою -H; (f) т дорівнює 0; (g) в дорівнює 0; кожний з R¹ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; і т дорівнює 0; (h) в дорівнює 0; кожний з R¹, R² і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; і т дорівнює 0; (i) в дорівнює 0; кожний з R¹, R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; і т дорівнює 0; (j) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; і т дорівнює 0; (k) R являє собою -H або -CH₃; (l) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т являє собою 0; і R являє собою -H або -CH₃; (m) один з n2 і n3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (n) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; і один з n2 і n3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (o) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; один з n2 і n3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; і Z являє собою CH або CH₂; (p) кожний з n2 і n3 дорівнює 1; (q) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; і кожний з n2 і n3 дорівнює 1; (r) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т являє собою 0; R являє собою -H або -CH₃; кожний з n2 і n3 дорівнює 1; і Z являє собою CH або CH₂; або (s) в дорівнює 0; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -H; A¹ являє собою -H; т дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; кожний з n2 і n3 дорівнює 1; і Z являє собою O.

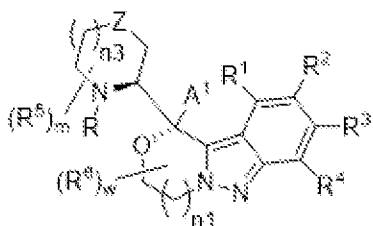
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III-1a):



(III-1a),

45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , n^1 , n^3 , R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

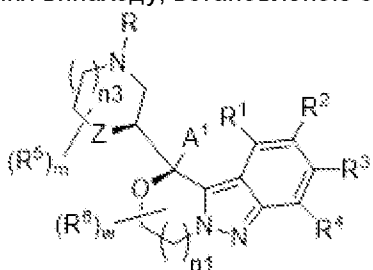
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленої сполукою є сполука формули (III-1b):



(III-1b),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , $n1$, $n3$, R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

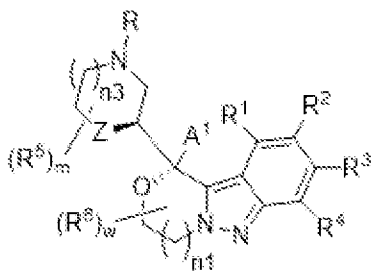
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III-1c):



(III-1c),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , $n1$, $n3$, R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

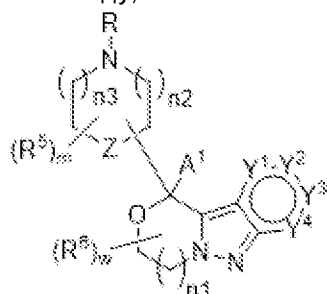
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III-1d):



(III-1d),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , $n1$, $n3$, R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-1) або (III-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

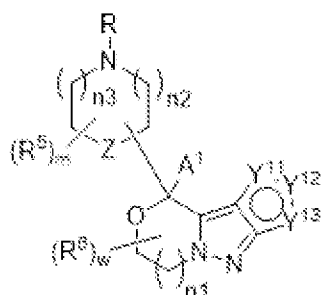
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (III-2):



(III-2),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , $n1$, $n2$, $n3$, R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-2), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

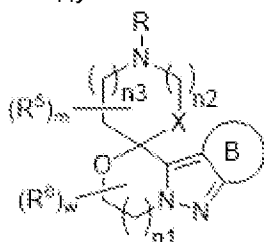
У деяких варіантах здійснення винаходу, сполукою, що забезпечується, є сполука формули (III-3):



(III-3),

5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з A^1 , m , n_1 , n_2 , n_3 , R , R^5 , R^6 , w і Z є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} є, як описано в варіантах здійснення формули (I-3), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

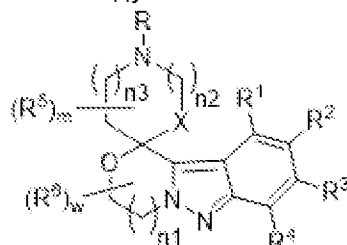
У деяких варіантах здійснення винаходу встановленою сполукою є сполука формули (IV):



(IV),

10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з циклу B, m , n_1 , n_2 , n_3 , R , R^5 , R^6 , w і X є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу встановленою сполукою є сполука формули (IV-1):



(IV-1),

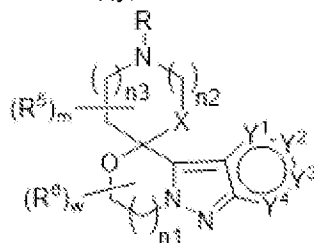
15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з m , n_1 , n_2 , n_3 , R , R^5 , R^6 , w і X є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; і кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є, як описано в варіантах здійснення формули (I-1), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

20 У деяких варіантах здійснення винаходу, (a) w дорівнює 0; (b) кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (c) w дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (d) m дорівнює 0; (e) w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (f) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (g) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (h) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (i) R являє собою -H або -CH₃; (j) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; і R являє собою -H або -CH₃; (k) кожний з n_2 і n_3 являє собою 0; (l) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; і кожний з n_2 і n_3 дорівнює 0; (m) один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (n) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; і один з n_2 і n_3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (o) кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1; або (p) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; і кожний з n_2 і n_3 дорівнює 1.

30 У деяких варіантах здійснення винаходу, n_1 дорівнює 1; і (a) w дорівнює 0; (b) кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (c) w дорівнює 0; і кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; (d) m дорівнює 0; (e) w дорівнює 0; кожний з R^1 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (f) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 і R^4 являє собою -H; і m дорівнює 0; (g) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^3 і R^4 являє собою -H; і m

дорівнює 0; (h) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; i m дорівнює 0; (i) R являє собою -H або -CH₃; (j) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; i R являє собою -H або -CH₃; (k) кожний з n2 і n3 дорівнює 0; (l) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; i кожний з n2 і n3 дорівнює 0; (m) один з n2 і n3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (n) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; i один з n2 і n3 дорівнює 0 і інший дорівнює 1; (o) кожний з n2 і n3 дорівнює 1; або (p) w дорівнює 0; кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являє собою -H; m дорівнює 0; R являє собою -H або -CH₃; i кожний з n2 і n3 дорівнює 1.

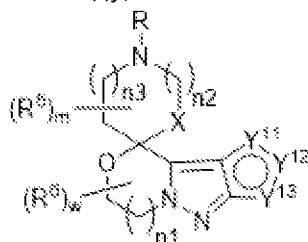
У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (IV-2):



(IV-2),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з m, n1, n2, n3, R, R^5 , R^6 , w і X є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; i кожний з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 є, як описано у варіантах здійснення формули (I-2), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, встановленою сполукою є сполука формули (IV-3):



(IV-3),

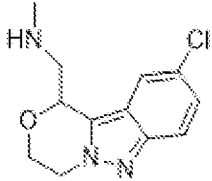
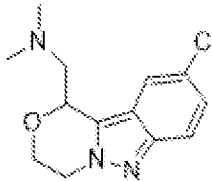
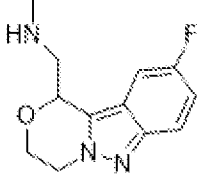
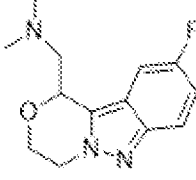
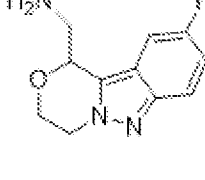
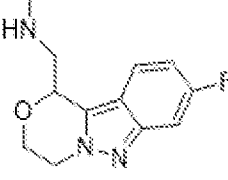
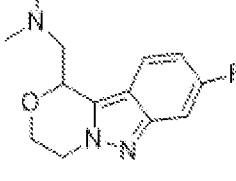
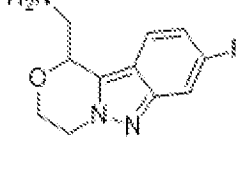
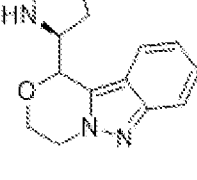
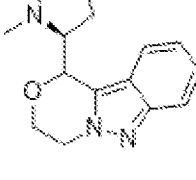
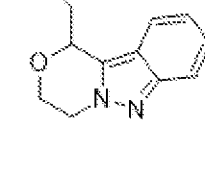
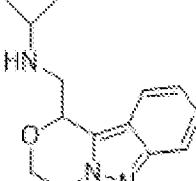
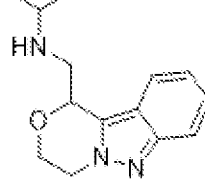
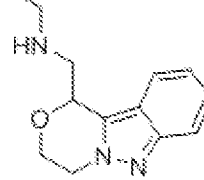
або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з m, n1, n2, n3, R, R^5 , R^6 , w і X є, як описано у варіантах здійснення формули (I), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації; i кожний з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} є, як описано у варіантах здійснення формули (I-3), вище, або описано у варіантах здійснення винаходу у наданому описі, або окремо або у комбінації.

Приклади сполуки формули (I) наведені в таблиці 1, нижче.

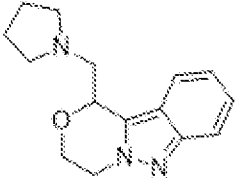
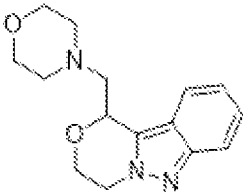
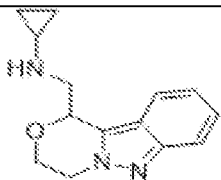
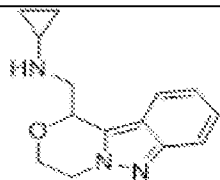
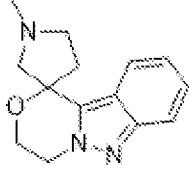
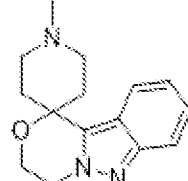
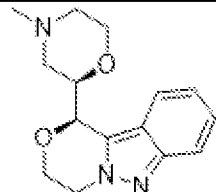
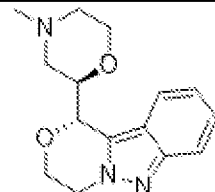
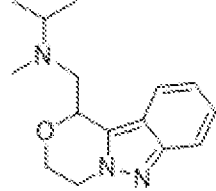
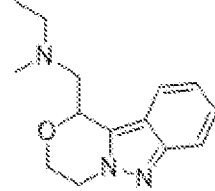
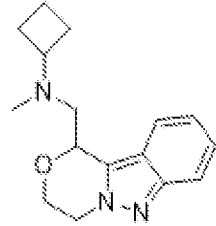
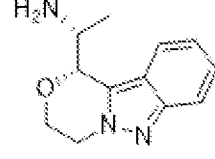
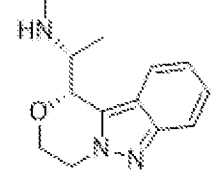
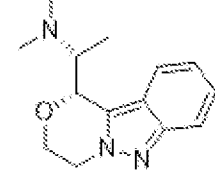
Таблиця 1

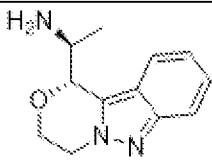
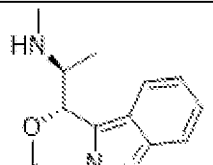
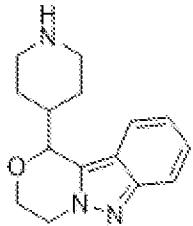
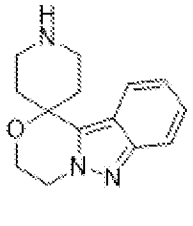
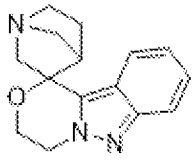
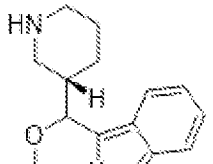
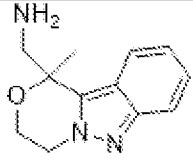
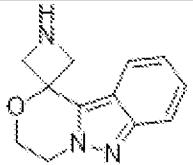
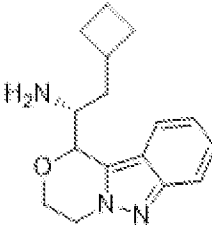
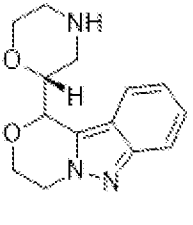
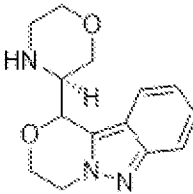
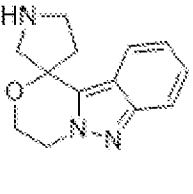
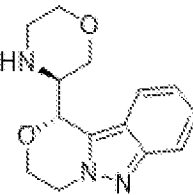
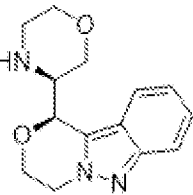
1	2
3	4

Продовження таблиці 1

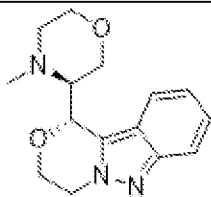
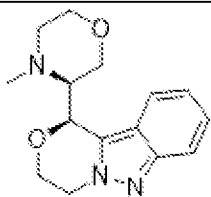
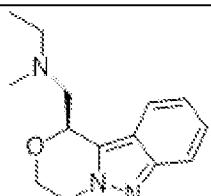
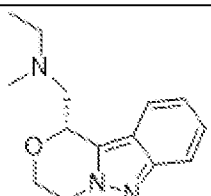
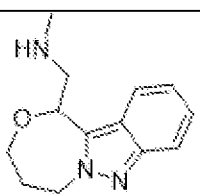
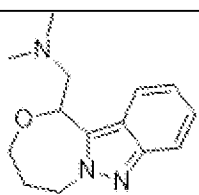
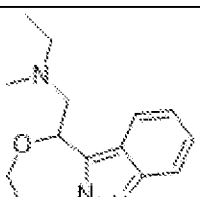
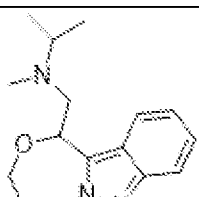
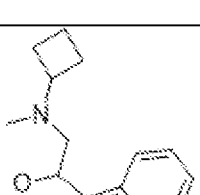
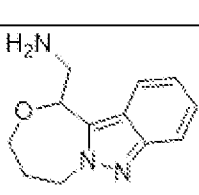
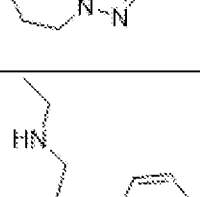
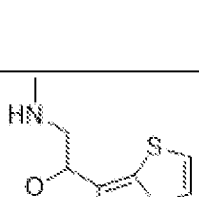
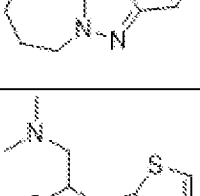
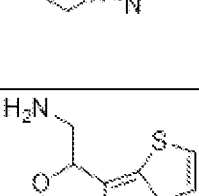
5 	6 
7 	8 
9 	10 
11 	12 
13 	14 
15 	16 
17 	18 

Продовження таблиці 1

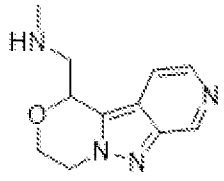
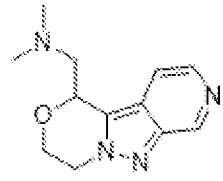
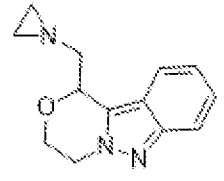
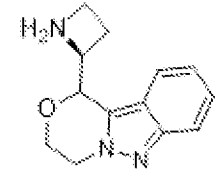
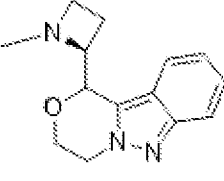
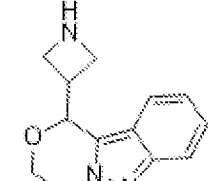
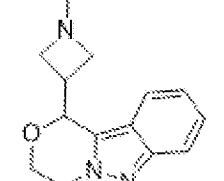
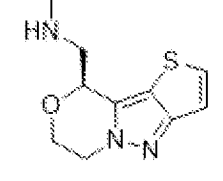
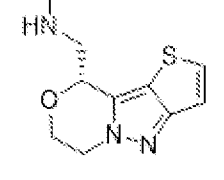
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33 	34 
35 	36 
37 	38 
39 	40 
41 	42 
43 	44 
45 	46 

Продовження таблиці 1

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

Продовження таблиці 1

 61	 62
 63	 64
 65	 66
 67	 68
 69	

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує сполуку, що вибирається з зображеної в таблиці 1, вище або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятною сілью є сіль гідрохлорид.

4. Застосування, композиція і введення і фармацевтично прийнятні композиції

Згідно з іншим варіантом здійснення винахід забезпечує композицію, що включає сполуку за наданим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або сіль складного ефіру, і фармацевтично прийнятний носій, домішку або основу. У деяких варіантах здійснення винаходу кількість сполуки в композиціях за наданим винаходом є такою, що вона є ефективною для лікування, профілактики і/або ведення різних неврологічних і/або психіатричних розладів і/або симптомів у пацієнта. У деяких варіантах здійснення композицію за наданим винаходом рецептують для введення пацієнту, що потребує такої композиції. У деяких варіантах здійснення, композицію за наданим винаходом рецептують для перорального введення пацієнту.

Термін "пацієнт, " як використовується у наданому описі, означає тварину, переважно ссавця, і найбільш переважно людину.

Термін "фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основа" належить до нетоксичного носія, ад'юванта або основи, які не порушують фармакологічну активність сполуки, з яким її рецептують. Фармацевтично прийнятні носії, домішки або основи, які можуть бути використані у композиціях за наданим винаходом, включають іонообмінні речовини, галун, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки, такі як людський альбумін сироватки, буферні речовини, такі як

фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамін сульфат, гідрофосфат динатрію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, воски, блок полімери поліетилену поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

"Фармацевтично прийнятна похідна" означає будь-яку нетоксичну сіль, складний ефір або іншу похідну сполуки за наданим винаходом, яка, під час введення реципієнту, здатна забезпечувати або безпосередньо або опосередковано, сполуку за наданим винаходом або її активний метаболіт або залишок.

Композиції за наданим винаходом можуть бути введені перорально, парентерально, за допомогою інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою резервуара, що імплантується. Термін "парентеральний", як використовується у наданому описі, включає підшкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, інтра-синовіальну, внутрішньочерепну ін'єкційну або інфузійну методику. Переважно композиції вводять перорально, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Стерильні ін'єкційні форми композицій за наданим винаходом можуть бути водними або масляними суспензіями. Такі суспензії можуть бути рецептовані згідно з методиками, відомими у галузі техніки, з використанням придатних диспергуючих або зволожувальних агентів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат також може бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, знаходиться вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла звичайно використовуються як розчинник або суспендує середовище.

Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є застосовними у одержанні ін'єкційних препаратів, як натуральні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або рицинова олія, особливо у їх поліоксидетильованих версіях. Такі масляні розчини або суспензії також можуть містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібний диспергуючий агент, які звичайно використовуються у рецептуванні придатних лікарських форм, включаючи емульсії і суспензії. Інші звичайно використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tween, Span і інші емульгуювальні агенти або підсилювачі біодоступності, які звичайно використовують у одержанні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можуть бути використані для цілей рецептування.

Фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом можуть бути введені перорально у будь-який перорально прийнятний лікарській формі, включаючи капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У випадку таблеток для перорального застосування використовувані носії включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, також звичайно додають. Для перорального введення у формі капсул застосовні розріджувачі включають лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії потрібні для перорального застосування, активний інгредієнт комбінують з емульгуювальними і суспендуючими агентами. За бажанням також можуть бути додані визначені підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

Альтернативно, фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом можуть бути введені у формі супозиторіїв для ректального введення. Вони можуть бути одержані шляхом змішування агента з придатною не подразливою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі, але рідкою при ректальній температурі і, отже, тане у прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають олію какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

Фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом також можуть вводитися місцево, особливо, коли ціль лікування включає ділянки або органи, легко доступні за допомогою місцевого застосування, включаючи захворювання ока, шкіри або нижнього кишкового тракту. Придатні місцеві композиції легко одержують для кожної з цих ділянок або органів.

Місцеве застосування для нижніх відділів кишкового тракту може бути здійснено у композиції ректального супозиторія (див. вище) або у формі придатної клізми. Місцево також можуть бути використані трансдермальні пластири.

Для місцевого застосування встановлені фармацевтично прийнятні композиції можуть бути рецептовані у придатній мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений у одному або більше носіїв. Носії для місцевого застосування сполук за наданим винаходом включають мінеральне масло, вазелінову олію, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксіетилен, поліоксипропіленову сполуку, емульгувальний віск і воду. Альтернативно, забезпечувані фармацевтично прийнятні композиції можуть бути рецептовані у придатному лосьйоні або кремі, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені у одному або більше фармацевтично прийнятних носіях. Придатні носії включають мінеральне масло, моностеарат сорбіту, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

Для офтальмологічного застосування встановлені фармацевтично прийнятні композиції можуть бути рецептовані у вигляді мікронізованих суспензій у ізотонічному стерильному розчині з встановленим рН, або, переважно у вигляді розчинів у ізотонічному стерильному розчині з встановленим рН, або з або без консерванту, такого як хлорид бензалконію. Альтернативно, для офтальмологічного застосування фармацевтично прийнятні композиції можуть бути рецептовані у мазі, такий як вазелін.

Фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом також можуть бути введені за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції одержують згідно з методиками, добре відомими в галузі техніки фармацевтичних композицій, і можуть бути одержані у вигляді розчинів у сольовому розчині, з використанням бензинового спирту або інших придатних консервантів, підсилювачів абсорбції для посилення біодоступності, фторовуглецю і/або інших розчинювальних або диспергуючих агентів.

Найбільше переважно фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом рецептують для перорального введення. Такі композиції можна вводити з або без їжі. У деяких варіантах здійснення винаходу, фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом вводять без їжі. В інших варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом вводять з їжею.

Кількість сполук за наданим винаходом, яка може бути змішана з матеріалами носіями для одержання композиції у стандартній лікарській формі, варіюється залежно від множини факторів, включаючи організм, який лікують і визначений шлях введення. Переважно, встановлені композиції мають бути рецептовані так, щоб пацієнту, що одержує такі композиції, можна було ввести дозування між 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу сполуки за наданим винаходом.

Також необхідно розуміти, що специфічне дозування і схема лікування для будь-якого визначеного пацієнта буде залежати від множини факторів, включаючи активність специфічної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, харчування, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і думку лікаря і тяжкість визначеного захворювання, яке лікують. Кількість сполуки за наданим винаходом у композиції також буде залежати від визначеної сполуки в композиції.

5. Застосування сполук і фармацевтично прийнятних композицій

Як використовується у наданому описі терміни "лікування", "лікувати", і "терапія" належать до зворотного розвитку, полегшення, відстрочки розвитку і інгібування прогресування захворювання або розладу, або одного або більше його симптомів, як описано у наданому описі. У деяких варіантах здійснення винаходу лікування можна проводити після розвитку одного або більше симптомів. В інших варіантах здійснення винаходу лікування можна проводити під час відсутності симптомів. Наприклад, лікування можна вводити схильній особі до розвитку симптомів (наприклад, у світлі анамнезу симптомів і/або у світлі генетичних або інших сприятливих факторів). Лікування також може бути продовжено після вирішення симптомів, наприклад, для відвернення або відстрочки їх рецидиву.

Сполуки і композиції згідно зі способом наданого винаходу, можуть бути введені з використанням будь-якої кількості і будь-якого шляху введення, ефективного для лікування неврологічного або психіатричного розладу.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки і композиції згідно зі способом наданого винаходу, можна вводити з використанням будь-якої кількості і будь-якого шляху введення, ефективного для лікування неврологічного і/або психіатричного розладу у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічний або психіатричний розлад вибирають з психозу, включаючи шизофренію (параноїдну, дезорганізовану, кататонічну або недиференційовану), шизофреніформний розлад, шизоафективний розлад, маячний розлад, короткочасний психотичний розлад, психотичний розлад через загальний медичний стан і індукований речовинами або індукований лікарськими засобами (фенциклідин, кетамін і інші дисоціативні анестетики, амфетамін і інші психостимулятори і кокаїн) психозо-психотичний

розлад, психоз, асоційований з афективними розладами, короткий реактивний психоз, шизоафективний психоз, розлади "шизофренічного спектра" такі як шизоїдний розлад або шизотиповий розлад особистості, або захворювання, асоційовані з психозом (такі як велика депресія, маніакально депресивний (біполярний) розлад, хвороба Альцгеймера і посттравматичний стресовий синдром), включаючи і позитивні, і негативні і когнітивні симптоми шизофренії і інших психозів; когнітивні розлади, включаючи деменцію (асоційовану з хворобою Альцгеймера, ішемією, мультиінфарктною деменцією, травмою, судинними проблемами або інсультом, ВІЛ інфекцією, хворобою Паркінсона, хворобою Геттінгтона, синдромом Дауна, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба, перинатальною гіпоксією, іншими медичними станами або зловживаннями лікарськими речовинами); делірій, амнестичні розлади або когнітивне зниження, пов'язане з віком; тривожні розлади, включаючи гострий стресовий розлад, агорафобію, генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, панічну атаку, посттравматичний стресовий розлад, тривожний розлад, викликаний розлукою, специфічну фобію, тривожний розлад, індукований речовинами і тривожність через загальний медичний стан; розлади, пов'язані з речовинами і адиктивна поведінка (включаючи делірій, індукований речовинами, персистувальну деменцію, персистувальний амнестичний розлад, психотичний розлад і тривожний розлад; толерантність, залежність або відмова від речовин, включаючи алкоголь, амфетаміни, марихуану, кокаїн, галюциногени, інгаляційні речовини, нікотин, опіоїди, фенциклідин, седативні, снотворні і анксіолітики); ожиріння, нервова булімія і компульсивні харчові розлади; біполярні розлади, розлади настрою, включаючи депресивні розлади; депресію, включаючи уніполярну депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, передменструальний синдром (ПМС) і передменструальний дисфоричний розлад (PDD), розлади настрою через загальний медичний стан і розлади настрою, індуковані речовинами; порушення навчання, загальний розлад розвитку, включаючи аутистичний розлад, розлади уваги, включаючи синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) і розлад поведінки; розлади, такі як аутизм, депресія, сприятлива безпам'ятність, дитячі розлади навчання і закриті травми голови; рухові розлади, включаючи акінезію і акінетико-ригідний синдром (включаючи хворобу Паркінсона, паркінсонізм, індукований лікарськими засобами, постенцефалітичний паркінсонізм, прогресуючий над'ядерний параліч, множинна системна атрофія, кортикобазальна дегенерація, комплекс Паркінсонізму-ALS деменції і кальцифікація базальних гангліїв), паркінсонізм, індукований лікарськими препаратами (такий як паркінсонізм, індукований нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, гостра дистонія, індукована нейролептиками, гостра акатизія, індукована нейролептиками, пізня дискінезія, індукована нейролептиками і постуральний тремор, індукований нейролептиками), синдром Жіля де ла Туретта, епілепсія, м'язові спазми і розлади, асоційовані з м'язовою спастичністю і слабкістю, включаючи тремори; дискінезії {включаючи лікарський, наприклад Л-ДОПА-індукований дискінетичний тремор (такий як тремор спокою, постуральний тремор, інтенційний тремор), хорея (така як хорея Сіденгама, хвороба Хантінгтона, доброякісна спадковий хорея, нейроакантоцитоз, симптоматична хорея, хорея, індукована лікарськими засобами і гемібалізм), міоклонія (включаючи генералізовану міоклонію і фокальну міоклонію), тики (включаючи прості тики, комплексні тики і симптоматичні тики), і дистонія (включаючи генералізовану дистонію, такі як ідіопатична дистонія, дистонія, індукована лікарськими засобами і пароксизмальна дистонія і фокальна дистонія, така як блефароспазм, оромандибулярна дистонія, спастична дисфонія, спастична кривошия, осьова дистонія, дистонічний писальний спазм геміплегічна дистонія}}; нетримання сечі; нервові ушкодження, включаючи ушкодження очей, ретинопатію або макулярну дегенерацію ока, шум у вухах, порушення і втрата слуху, і набряк головного мозку; блювання; і розлади сну, включаючи безсоння і нарколепсію.

У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, депресія, когнітивні порушення, інсульт, шизофренія, синдром Дауна або алкогольний синдром плода. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є хвороба Альцгеймера. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є хвороба Паркінсона. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є депресія. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є когнітивне порушення. У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивним порушенням є когнітивна дисфункція, асоційована з депресією, наприклад, великим депресивним розладом. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є інсульт. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є шизофренія. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним

або психіатричним розладом є синдром Дауна. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічним або психіатричним розладом є алкогольний синдром плода.

У деяких варіантах здійснення винаходу, неврологічний або психіатричний розлад включає дефіцит пізнавальних здатностей (пізнавальних доменів, як визначено по DSM-5 є: комплексна увага, організуюча функція (виконуюча функція), навчання і пам'ять, мова, перцептивно-моторне, соціальне пізнання). У деяких варіантах здійснення винаходу, неврологічний або психіатричний розлад асоційований з дефіцитом передачі сигналу допаміну. У деяких варіантах здійснення винаходу, неврологічний або психіатричний розлад асоційований з дисфункцією базальних гангліїв. У деяких варіантах здійснення винаходу, неврологічний або психіатричний розлад асоційований з розрегульованою руховою активністю. У деяких варіантах здійснення винаходу, неврологічний або психіатричний розлад асоційований з розрегульованою руховою активністю з порушеннями функцій префронтальної кори.

У деяких варіантах здійснення винаходу, наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів неврологічного і/або психіатричного розладу вказаного у наданому описі. Такі розлади включають розлади настрою, включаючи біполярний розлад I, біполярний розлад II, біполярну депресію, манію, циклотимічний розлад, біполярні і пов'язані розлади, індуковані речовинами/препаратами, біполярні і пов'язані розлади через інший медичний стан, інші специфічні біполярні і пов'язані розлади; психотичні розлади, включаючи шизофренію, розлади шизофренічного спектра, гостру шизофренію, хронічну шизофренію, NOS шизофренію, шизоїдний розлад особистості, шизотиповий розлад особистості, маячний розлад, психотичний розлад, короточасний психотичний розлад, психотичний розлад через загальний медичний стан, психоз, індукований лікарськими засобами (наприклад, кокаїном, спиртом, амфетаміном), шизоафективний розлад, агресія, делірій, психоз Паркінсона, збудливий психоз, синдром Туретта, і органічний або NOS психоз; депресивні розлади, включаючи руйнівний розлад порушення регуляції настрою, великий депресивний розлад (MDD) (включаючи великий депресивний епізод), дистимію, персистувальний депресивний розлад (дистимія), депресію, резистентну до лікування, передменструальний дисфоричний розлад, депресивний розлад, індукований речовинами/лікарськими препаратами, депресивний розлад через інший медичний стан, інший встановлений депресивний розлад, і невстановлений депресивний розлад; тривожні розлади, включаючи тривожний розлад розлуки, селективний мутизм, специфічні фобії, соціальний тривожний розлад (соціальна фобія), панічний розлад, уточнені панічні атаки, агорафобію, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, індукований речовинами/лікарськими препаратами, тривожний розлад через інший медичний стан, інший встановлений тривожний розлад; розлади, пов'язані зі стресом, включаючи реактивний розлад прихильності, розлад розгальмованих соціальних функцій, посттравматичний стресовий розлад (PTSD), гострий стресовий розлад і порушення адаптації; і інші розлади, включаючи зловживання або залежність від речовин (наприклад, нікотин, алкоголь, кокаїн), залежність, харчові розлади, розлади поведінки, пароксизм, запаморочення, епілепсію, збудження, агресію, нейродегенеративне захворювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, дискінезію, хворобу Хантінгтона, деменцію, передменструальну дисфорию; і розлад дефіциту уваги (ADD) і порушення нервово-психічного розвитку, включаючи розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), аутизм, розлад аутистичного спектра, obsесивно-компульсивний розлад, біль (наприклад, нейропатичний біль, сенсibiliзацію, що супроводжує нейропатичний біль, і запальний біль), фіброміалгію, мігрень, когнітивні порушення, рухові розлади, синдром неспокійних ніг (RLS), розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, рухові розлади розсіяного склерозу, розлади сну, синдром нічного апное, нарколепсію, надмірну денну сонливість, синдром зміни годинних поясів, снотворні побічні ефекти лікарських препаратів, безсоння, сексуальну дисфункцію, гіпертонію, блювання, хворобу Леше-Ніхана, хворобу Вільсона, і хорею Хантінгтона. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічні і/або психіатричні розлади включають порушення і агресію. У деяких варіантах здійснення винаходу порушення і агресія асоційовані з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або аутизмом. У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічні і/або психіатричні розлади являють собою obsесивно-компульсивний розлад і пов'язані розлади (наприклад, дисморфобія, патологічне накопичування, трихотиломанія, ексцоріаційний розлад,). У деяких варіантах здійснення винаходу неврологічні і/або психіатричні розлади являють собою руйнівні, імпульсивні і поведінкові розлади, включаючи зухвалий опозиційний розлад, інтермітуючий експлозивний розлад, розлад поведінки, розлад антисоціальної особистості, піроманію, клептоманію, інші встановлені руйнівні, імпульсивні розлади поведінки і розлади поведінки, невстановлені руйнівні, імпульсивні і поведінкові розлади.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів, що включають депресію (наприклад, великий депресивний епізод або дистимію); біполярний розлад, сезонний афективний розлад; когнітивний дефіцит; розлади, пов'язані зі сном (наприклад, синдром нічного апное, безсоння, нарколепсія, каталепсія), включаючи такі розлади сну, які розвиваються у результаті психіатричних станів; синдром хронічної втоми; тривожність (наприклад, загальний тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад); obsесивно-компульсивний розлад; постменопаузальні вазомоторні симптоми (наприклад, припливи, нічна пітливість); нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера і аміотрофічний бічний склероз); маніакальний розлад; дистимічний розлад; і ожиріння.

У деяких варіантах здійснення винаходу депресивний розлад асоційований з гострою суїцидальністю або суїцидальними ідеями. United States Food and Drug Administration прийняли попередження "чорного ящика", що підтверджує, що антидепресанти можуть збільшувати ризик суїцидальних думок і поведінки у деяких дітей, підлітків і молодих дорослих (до віку 24) з депресивним розладом, таким як MDD. У деяких варіантах здійснення винаходу, встановлена сполука не збільшує ризик суїцидальних думок і/або поведінки у дітей, підлітків і/або молодих дорослих з депресивним розладом, наприклад, з MDD. У деяких варіантах здійснення винаходу, наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів депресивного розладу (наприклад, MDD) у дітей, підлітків і/або молодих дорослих без збільшення ризику суїцидальних думок і/або поведінки.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів, що включають сенільну деменцію, деменцію типу Альцгеймера, пізнавальні здатності, втрата пам'яті, амнезія/амнестичний синдром, розлади свідомості, кому, зниження уваги, розлад мови, синдром Леннокса, і гіперкінетичний синдром.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів нейропатичного болю, включаючи постгерпетичну (або після оперізуючого герпесу) невралгію, рефлекторну симпатичну дистрофію/каузалгію або травму нерва, фантомні болі у кінцівках, синдром карпального каналу і периферичну нейропатію (таку як діабетична нейропатія або нейропатія у результаті хронічного використання алкоголю).

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів, включаючи ожиріння; мігрень або мігренозний головний біль; і сексуальну дисфункцію, у чоловіків або жінок, включаючи без обмеження сексуальну дисфункцію, викликану психологічними і/або фізіологічними факторами, еректильну дисфункцію, передчасну еякуляцію, сухість піхви, відсутність сексуального збудження, нездатність одержувати оргазм, і психо-сексуальну дисфункцію, включаючи без обмеження подавлене сексуальне бажання, подавлене сексуальне збудження, подавлений жіночий оргазм, подавлений чоловічий оргазм, функціональну диспареунію, функціональний вагінізм, і атипичну психосексуальну дисфункцію.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб пригнічення швидкого руху очей (REM) під час сну і денного еквівалента.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб пригнічення або усунення патологічного або надлишкового REM під час нічного або денного еквівалента.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування одного або більше симптомів, включаючи каталепсію (раптові мимовільні транзиторні приступи м'язової слабості або паралічу у свідомості); нічні розлади сну/фрагментацію сну, асоційовану з нарколепсією або іншими станами; сонний параліч, асоційований з нарколепсією або іншими станами; гіпнагонічні і гіпнопомпні галюцинації, асоційовані з нарколепсією або іншими станами; і надлишкову денну сонливість, асоційовану з нарколепсією, синдром нічного апное або розлад змінної роботи і інші медичні стани, такі як рак, синдром хронічної втоми і фібротріалгію.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує спосіб лікування неврологічного і/або психіатричного розладу, описаного у наданому описі, що включає введення сполуки за винаходом у комбінації з одним або більше фармацевтичними агентами. Придатні фармацевтичні агенти, які можуть бути використані у комбінації зі сполуками за наданим винаходом, включають анти-Паркінсонічні лікарські засоби, засоби для лікування хвороби Альцгеймера, антидепресанти, антипсихотики, антиішемічні засоби, засоби, що приглушують ЦНС, антихолінергічні засоби і ноотропи. У деяких варіантах здійснення винаходу придатними фармацевтичними агентами є транквілізатори.

Придатні засоби для лікування хвороби Паркінсона включають замісну терапію допаміном (наприклад, Л-ДОПА, карбідopa, інгібітори СОМТ, такі як ентакапон), агоністами допаміну (наприклад, агоністи D1, агоністи D2, змішані агоністи D1/D2; бромокриптин, перголід,

каберголін, ропінірол, праміпексол, або апоморфін у комбінації з домперидоном), H2 антагоністами гістаміну, і інгібіторами моноаміноксидази, такими як селегідін і транілципромін.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за винаходом можуть бути використані у комбінації з леводопою (з або без селективного інгібітору позамозкової декарбоксілази, такого як карбідоба або бенсеразид), антихолінергічними засобами, такими як біпериден (необов'язково у вигляді його солі гідрохлориду або лактату) і тригексифенідил(бензгексил)гідрохлоридом, інгібіторами COMT, такими як ентакапон, інгібіторами MAO A/B, антиоксидантами, антагоністами рецептора аденозину A2a, холінергічними агоністами, антагоністами рецептора NMDA, антагоністами рецепторів серотоніну і агоністами рецепторів допаміну, такими як алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лісурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Розуміють, що агоніст допаміну може знаходитися у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад, алентемолу гідробромід, бромокриптину мезилат, фенолдопам мезилат, наксаголіду гідрохлорид і перголіду мезилат. Лісурид і праміпексол звичайно використовують у несольовій формі.

Придатні лікарські засоби проти хвороби Альцгеймера включають інгібітори бета-секретази, інгібітори гамма-секретази, інгібітори HMG-CoA редуктази, НПЗЗ, включаючи ібупрофен, вітамін E, і антиамілоїдні антитіла. У деяких варіантах здійснення винаходу засобом від хвороби Альцгеймера є мемантин.

Придатні антидепресанти і протитривожні засоби включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (включаючи трициклічні антидепресанти третинні аміни і трициклічні антидепресанти вторинні аміни), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітори моноаміноксидази (MAOI), оборотні інгібітори моноаміноксидази (RIMA), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропін-релізінг фактора (CRF), антагоністи адренорецептора, антагоністи рецептора нейрокінін-1, атипіві антидепресанти, бензодіазепіни, агоністи або антагоністи 5-HT1A, особливо часткові агоністи 5-HT1A, і антагоністи кортикотропін релізінг фактора (CRF).

Специфічні придатні антидепресантні і протитривожні засоби включають амітриптилін, кломіпрамін, доксе́пін, іміпрамін, триміпрамін; амокса́пін, дезипра́мін, цитало́прам, есцитало́прам, мапротилі́н, нортриптилі́н і протриптилі́н; флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертра́лін; ізокарбоксамід, фенелзін, транілципромін і селегідін; мклобемід; венлафаксин; дезвенлафаксин, дулоксетин; апрепітант; бупропіон, вілазодон, міртазапін, літій, нефазодон, тразодон і вілосказин; альпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам; буспірон, флезиноксан, гепірон і іпсапірон, і їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах здійснення винаходу придатними антидепресантами і протитривожними засобами є тіанептин або його фармацевтично прийнятні солі.

Придатні антипсихотичні засоби і засоби, що стабілізують настрій, включають антагоністи D2, антагоністи 5HT2A, атипіві антипсихотичні засоби, літій, і протисудомні засоби.

Специфічні придатні антипсихотичні засоби і стабілізатори настрою включають хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисульприд, хлорпромазин, перфеназин, тіоридазин, трифторперазин, арипіпразол, азенапін, клозапін, оланзапін, паліперидон, кветіапін, рисперидон, зипразидон, луразидон, флупентиксол, левомепромазин, періціазин, перфеназин, пімозид, прохлорперазин, зуклопентиксол, оланзапін і флуоксетин, літій, карбамазепін, ламотригін, вальпроєву кислоту і їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за винаходом можуть бути використані у комбінації з іншим лікуванням. Придатна терапія включає психотерапію, когнітивну поведінкову терапію, електросудомну терапію, транскраніальну магнітну стимуляцію, стимуляцію блукаючого нерва і глибоку стимуляцію головного мозку.

Точна необхідна кількість варіюється від пацієнта до пацієнта, залежно від виду, віку і загального стану пацієнта, тяжкості інфекції, визначеного агента, його шляху введення, і подібного. Сполуки за винаходом переважно рецептують у стандартній лікарській формі для простоти введення і однорідності дозування. Вираз "стандартна лікарська форма", як використовується у наданому описі, належить до фізично окремої одиниці агента, придатної для пацієнта, що одержує лікування. Необхідно розуміти, однак, що загальне добове дозування сполук і композицій за наданим винаходом визначається лікарем, що спостерігає, у рамках озвученого медичного судження. Специфічний ефективний рівень дози для будь-якого визначеного пацієнта або організму буде залежати від множини факторів, включаючи розлад, який лікують і тяжкості розладу; активності специфічної використовуваної сполуки; специфічної використовуваної композиції; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі і харчування пацієнта; часу введення, шляху введення і швидкості екскреції специфічної використовуваної

сполуки; тривалості лікування; лікарських засобів, що використовуються у комбінації або супутньої зі специфічною використовуваною сполукою і подібних факторів, добре відомих у галузі техніки медицини.

Фармацевтично прийнятні композиції за наданим винаходом можна вводити людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (наприклад, у вигляді порошків, мазей або крапель), букально, у вигляді перорального або назального спрею, або подібного, залежно від тяжкості інфекції, яку лікують. У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за винаходом можна вводити перорально або парентерально у дозі від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг і переважно від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг, маси тіла пацієнта на добу, один або більше разів на добу, для одержання бажаного терапевтичного ефекту.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що звичайно використовуються у галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, що розчиняють засоби і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародків пшениці, оливкова, рицинова і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколи і складні ефіри сорбіту і жирних кислот, і їх суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні композиції також можуть включати домішки, такі як зволожувальні засоби, емульгувальні і суспендуючі засоби, підсолоджувачі, ароматизатори і віддушки.

Ін'єкційні препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії можуть бути рецептовані згідно з відомою галуззю техніки, з використанням придатних диспергуючих або зволожувальних агентів і суспендуючих агентів. Стерильним ін'єкційним препаратом також може бути стерильний ін'єкційний розчин, суспензія або емульсія у нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. Серед придатних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, знаходиться вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла звичайно використовують як розчинник або суспендуюче середовище. З цією метою може бути використано будь-яке слабке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у одержанні ін'єкційних препаратів використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єкційні композиції можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації за допомогою фільтра, що утримує бактерії, або шляхом включення засобів, що стерилізують, у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані у стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі перед застосуванням.

З метою пролонгації ефекту сполуки за наданим винаходом, часто бажано уповільнити абсорбцію сполуки з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути здійснено шляхом застосування рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції сполуки тоді залежить від її швидкості розчинення, яка, у свою чергу може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Альтернативно, відкладена абсорбція форми сполуки, що парентерально вводиться, здійснюється шляхом розчинення або суспендування сполуки у масляному носії. Ін'єкційні депо форми одержують шляхом одержання мікроінкапсульованих матриць сполуки у полімерах, що біорозкладаються, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення сполуки до полімеру і природи визначеного використовуваного полімеру, швидкість вивільнення сполуки може регулюватися. Приклади інших полімерів, що біорозкладаються, включають полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні депо препарати також одержують шляхом захоплення сполуки у ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можуть бути одержані шляхом змішування сполук за наданим винаходом з придатними не подразливими допоміжними речовинами або носіями, такими як олія какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла і, отже, тануть у порожнині прямої кишки або піхви і вивільняють активну сполуку.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують з щонайменше однією інертною, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію і/або а) наповнювачами або агентами, що

модифікують, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, b) в'язкими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік, c) зволожувальними засобами, такими як гліцерин, d) дезінтегровальними речовинами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіока крохмаль, альгінова кислота, визначені силікати і карбонат натрію, e) засобами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, g) зволожувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерилмоностеарат, h) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, і i) змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пілюль лікарська форма також може включати буферні агенти.

Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких допоміжних речовин, як високомолекулярні поліетиленгліколі і подібні. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можуть бути одержані з оболонками і капсулами, такими як кишковорозчинні оболонки і інші оболонки, добре відомі у галузі техніки рецептування композицій. Вони можуть необов'язково містити засоби, що замутнюють, і також можуть знаходитися у композиції, яка тільки вивільняє тільки активний інгредієнт(и), або переважно, у визначеній частині кишкового тракту, необов'язково відстрочено. Приклади захоплюючих композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски. Тверді композиції подібного типу також можуть використані як наповнювачі у м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах з використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і подібні.

Активні сполуки також можуть знаходитися у мікроінкапсульованій формі з однією або більше допоміжними речовинами, як зазначено вище. Тверді лікарські форми таблеток, драже, пілюль і гранул можуть бути одержані з оболонками і капсулами, такими як кишковорозчинні оболонки, оболонки, що контролюють вивільнення, і інші оболонки, добре відомі у галузі техніки фармацевтичних композицій. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана з щонайменше одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть включати, як у звичайній практиці, додаткові речовини, інші ніж інертні розріджувачі, наприклад, змащувальні речовини, що таблетують, і інші таблетувальні домішки, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пілюль, лікарські форми також можуть містити буферні агенти. Вони можуть необов'язково містити засоби, що замутнюють, і також можуть мати композицію, яка вивільняє тільки активний інгредієнт(и), або переважно у визначеній частині кишкового тракту, необов'язково, відкладеним чином. Приклади захоплюючих композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполук за наданим винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятори або пластири. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами і буферами, як може знадобитися. Офтальмологічні композиції, вушні краплі і очні краплі також передбачаються, як такі, що знаходяться в рамках наданого винаходу. Додатково наданий винахід передбачає застосування трансдермальних пластрів, які мають додаткову перевагу забезпечення контрольованої доставки сполуки у організм. Такі лікарські форми можуть бути одержані шляхом розчинення або диспергування сполуки у відповідному середовищі. Підсилювачі абсорбції також можуть бути використані для збільшення течії сполук через шкіру. Швидкість можна контролювати або шляхом забезпечення мембрани, що контролює мембрану або шляхом диспергування сполуки у полімерній матриці або гелі.

Залежно від визначеного стану або захворювання, яке лікують, додаткові терапевтичні засоби, які звичайно вводять для лікування такого стану, можна вводити у комбінації зі сполуками і композиціями наданого винаходу. Як використовується у наданому описі, додаткові терапевтичні засоби, які звичайно використовують для лікування визначеного захворювання або стану, відомі як "відповідні для захворювання або стану, який лікують".

У деяких варіантах здійснення винаходу комбінація 2 або більше терапевтичних засобів можуть вводитися разом зі сполуками за винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу комбінацію 3 або більше терапевтичних засобів можна вводити зі сполуками за винаходом.

Інші приклади засобів, з якими сполуки за наданим винаходом також можуть бути скомбіновані, включають: вітаміни і додаткові харчові домішки, протиблювотні (наприклад, антагоністи рецептора 5-HT₃, антагоністи допаміну, антагоністи рецептора NK1, антагоністи

рецептора гістаміну, канабіоїди, бензодіазепіни або антихолінергічні засоби), засоби для лікування розсіяного склерозу (РС), такі як бета інтерферон (наприклад, Авонекс і Ребіф), Копаксон, і мітоксантрон; препарати для лікування астми, такі як альбутерол і Сингуляр; протизапальні засоби, такі як кортикостероїди, блокатори TNF, IL-1 RA, азатіоприн, і сульфасалазин; імуномодуючі і імуносупресивні засоби, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолат мофетил, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатіоприн, і сульфасалазин; нейротрофічні фактори, такі як інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори МАО, інтерферони, протисудомні, блокатори іонних каналів, рилузол, засоби для лікування серцево-судинного захворювання, такі як бета-блокатори, інгібітори АПФ, діуретики, нітрати, блокатори кальцієвих каналів і статини, фібрати, інгібітори абсорбції холестерину, секвестранти жовчних кислот і ніацин; засоби для лікування хвороб печінки, такі як кортикостероїди, колестирамін, інтерферони і противірусні засоби; засоби для лікування захворювань крові, такі як кортикостероїди, протилейкозні засоби і фактори росту; засоби для лікування імунодефіцитних розладів, такі як гамма глобулін; і протидіабетичні засоби, такі як бігуаніди (метформін, фенформін, буформін), тіазолідиніони (розіглітазон, піоглітазон, троглітазон), препарати сульфонілсечовини (толбутамід, ацетогексамід, толазамід, хлорпропамід, гліпізид, глібурид, гліметірид, гліклазид), меглітиніди (репаглінід, натеглінід), інгібітори альфа-глюкозидази (міглітол, акарбоза), інкретиноміметики (екзенатид, ліраглутид, таспоглутид), аналоги шлункового інгібуючого пептиду, інгібітори DPP-4 (вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин), аналоги аміліну (прамліпін), і інсулін і аналоги інсуліну.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку за наданим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у комбінації з антисмисловим агентом, моноклональним або поліклональним антитілом або терапевтичною siRNA.

Такі додаткові засоби можна вводити окремо від композиції, що містить сполуку за винаходом, як частину комбінованої схеми. Альтернативно, такі засоби можуть бути частиною єдиної лікарської форми, змішані разом зі сполукою за наданим винаходом в одній композиції. Під час введення у вигляді частини множинної схеми введення, два активні засоби можна давати одночасно, послідовно або протягом періоду часу один від іншого, через п'ять годин один від одного.

Як використовується у наданому описі термін "комбінація, " "комбіновані, " і пов'язані терміни належать до одночасного або послідовного введення терапевтичних засобів згідно з наданим винаходом. Наприклад, сполуку за наданим винаходом можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно у окремих стандартних лікарських формах або разом в одній стандартній лікарській формі. Відповідно, наданий винахід забезпечує стандартну лікарську форму, що включає сполуку за формулою I, або її фармацевтично прийнятну сіль, додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій, домішку або основу.

Кількість обох, сполуки за винаходом і додаткового терапевтичного засобу (у таких композиціях, які включають додатковий терапевтичний засіб, як описано вище), які можуть бути скомбіновані з матеріалами носіями для одержання стандартної лікарської форми, буде варіюватися залежно від організму, який лікують, і визначеного шляху введення. Переважно, композиції за наданим винаходом повинні рецептуватися так, щоб було можна вводити дозування 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу сполуки за винаходом.

У таких композиціях, які включають додатковий терапевтичний засіб, такий додатковий терапевтичний засіб і сполука за наданим винаходом можуть діяти синергічно. Отже, кількість додаткового терапевтичного засобу у таких композиціях буде менше, ніж така, що необхідна у монотерапії, з використанням тільки терапевтичного засобу. У таких композиціях може бути введено дозування 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу додаткового терапевтичного засобу.

Кількість додаткового терапевтичного засобу, що є присутнім у композиціях за наданим винаходом, становить не більше кількості, яку звичайно вводять у композиції, що включає такий терапевтичний засіб у вигляді єдиного активного агента. Переважно, кількість додаткового терапевтичного засобу у наданих описаних композиціях варіюється від приблизно 50 % до 100 % кількості, звичайно присутньої у композиції, що включає такий засіб як єдиний терапевтично активний засіб.

У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує лікарський препарат, що включає щонайменше одну сполуку за формулою I, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, домішку або основу.

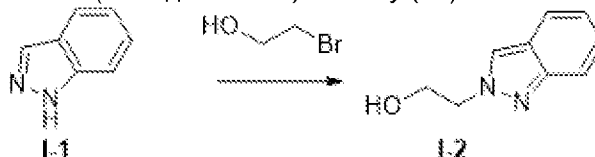
У деяких варіантах здійснення наданий винахід забезпечує застосування сполуки за формулою I, або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні лікарського препарату для лікування неврологічного і/або психіатричного розладу.

Приклади

Приклад 1. Сполуки.

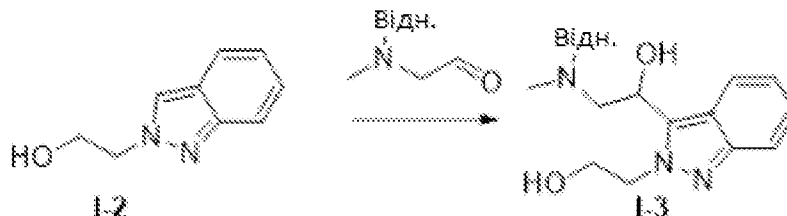
Як описано у прикладах нижче в деяких варіантах здійснення винаходу сполуки одержували згідно з наступними методиками. Розуміють, що хоча загальні способи відображають синтез визначених сполук за наданим винаходом, наступні методи і інші методи, відомі фахівцю у галузі техніки, можуть застосовуватися до всіх сполук і підкласів і видів кожної з них, як описано у наданому описі.

Приклад 1.A. Одержання 2-(2H-індазол-2-іл)етанолу (I-2).



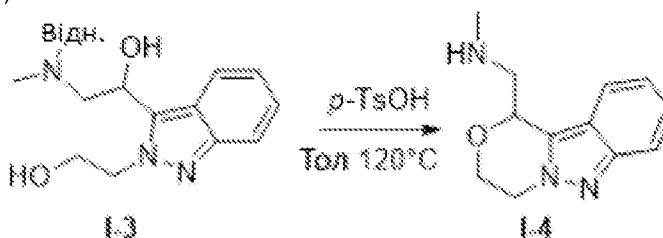
Суміш 1H-індазолу (100 г 847 ммоль) у 2-брометанолі (420 г 3,39 моль) перемішували при 140°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували і концентрували. Осад очищали хроматографією з випарною колонкою на силікагелі (етилацетат у петролейному ефірі, 1/4 об/об) для одержання бажаного проміжного продукту I-2 (120 г, 87 %); МС (EI): м/з 163 [M+H]⁺.

Приклад 1.B. Одержання трет-бутил 2-гідрокси-2-(2-(2-гідроксietил)-2H-індазол-3-іл)етил(метил)карбамату (I-3).



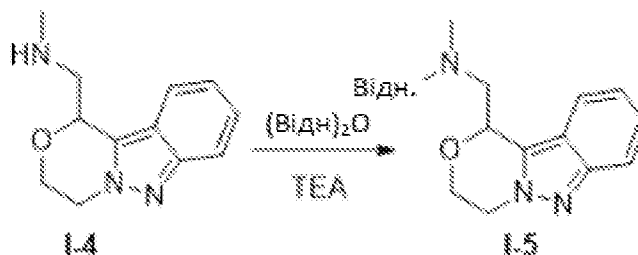
До розчину проміжного продукту I-2 (60 г, 0,37 моль) у THF (300 мл) при -78°C по краплях додавали LDA (296 мл, 2,5M, 0,74 моль) протягом 40 хвилин, підтримуючи температуру нижче -78°C. Розчину дозволяли прийти до -15 °C, після чого трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамат (128 г, 0,74 моль) у THF (100 мл) додавали по краплях протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру нижче -78°C. Суміші дозволяли прийти до кт протягом ночі і вливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом (3250 мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (2200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий проміжний продукт I-3 використовували на наступній стадії без очищення (120 г, 65 %); МС (EI): м/з 336 [M+H]⁺.

Приклад 1.C. Одержання (3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну (I-4).



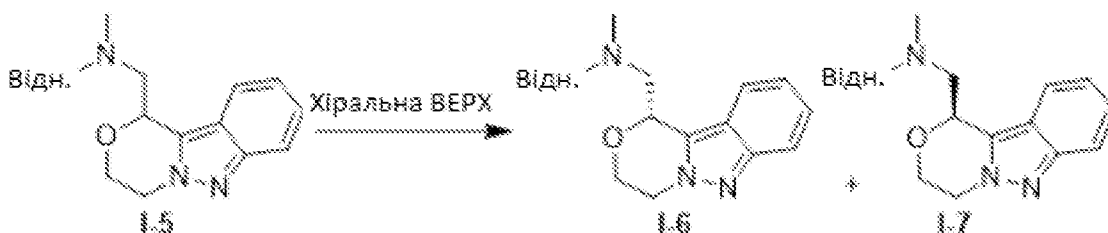
До розчину проміжного продукту I-3 (120 г, 358 ммоль) у толуолі (400 мл) додавали 4-метилбензолсульфонову кислоту (123 г, 716 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин, потім перемішували при 120°C протягом 16 годин. Після завершення суміш промивали водою (3200 мл), потім концентрували і очищали колонковою хроматографією (дихлорметан:метанол=1:20) для одержання проміжного продукту I-4 (26 г, 33 %) у вигляді жовтого масла. МС (EI): м/з 218 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68-7,65 (м, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,29-5,27 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 2H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).

Приклад 1.D. Одержання трет-бутил(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил(метил)карбамату (I-5).



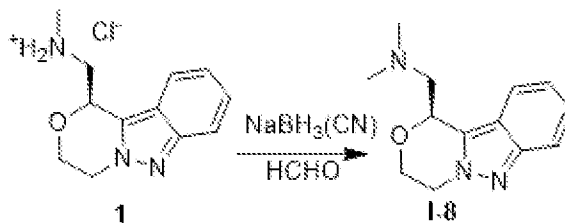
До розчину проміжного продукту 1-4 (26 г, 120 ммоль) у дихлорметані (250 мл) додавали триетиламін (24,2 г, 240 ммоль) і ди-трет-бутил дикарбонат (52,3 г, 240 ммоль) при 0°C, реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали водою (3200 мл), потім концентрували і очищали колонковою хроматографією (етил ацетат/петролейний ефір=1:20) для одержання проміжного продукту 1-5 (32 г, 80 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (EI): м/з 280 [M-56+H]⁺.

Приклад 1.Е. Одержання трет-бутил(R)-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)(метил)карбамату (1-6) і трет-бутил(S)-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)(метил)карбамату (1-7).



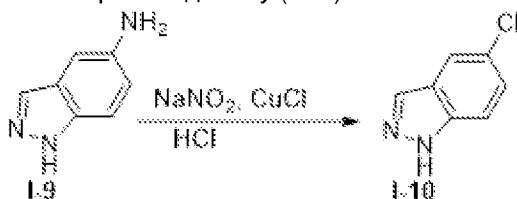
Проміжний продукт 1-5 (17 г, 50,7 ммоль) розділяли на його енантіомери 1-6 і 1-7 за допомогою хіральної ВЕРХ з використанням колонки CHIRALPAK IC 30*250мм 5 мкм (Daicel) і рухомої фази CO₂/метанол=70/30. Швидкість течії складала 160 г/хв, протитиск склав 100 Бар і період циклу набірних ін'єкцій склав 4,2 хв. Проміжний продукт 1-6 (7,0 г, 41 %, час утримання 3,96 хв) одержували у вигляді жовтого масла і проміжний продукт і проміжний продукт 1-7 (6,5 г, 38 %, час утримання 4,56 хв) одержували у вигляді жовтого масла.

Приклад 1.Ф. Одержання 5-8-(S)-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну (1-8).



До розчину сполуки 1 (1,2 г, 4,74 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали параформальдегід (284,4 мг, 9,48 ммоль) і NaBH₃CN (597,2 мг, 9,48 ммоль) і суміш перемішували при 40°C протягом 2 годин, додавали воду (100 мл), екстрагували дихлорметаном (3100 мл), комбінували, сушили і потім очищали препаративною ВЕРХ у 0,01 % аміаку для одержання проміжного продукту 1-8 (1,01 г, 92 %); МС (EI): м/з 232 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 6H),

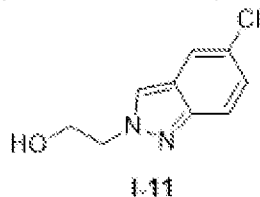
Приклад 1.Г. Одержання 5-хлор-2H-індазолу (1-10).



5-аміно-1H-індазол 1-9 (15,41 г, 116 ммоль) суспендували у суміші води (250 мл), льоду (250 г), і концентрованої HCl (100 мл). Суміш охолоджували у льодяній сольовій бані до внутрішньої температури -5 °C. До одержаної суміші додавали розчин нітриту натрію (8,78 г, 127 ммоль) у

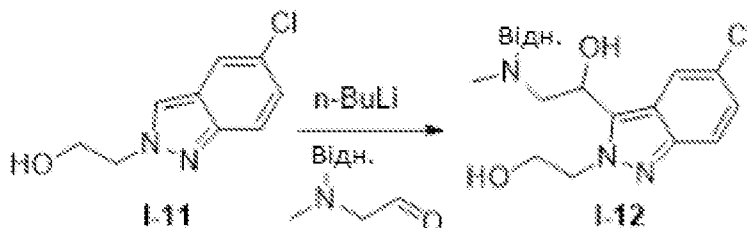
воді (75 мл), який був охолоджений до 0°C. Одержаний розчин діазонію перемішували протягом 15 хвилин при -5°C. Розчин хлориду міді (I) (14,9 г, 151 ммоль) у концентрованій HCl (150 мл) охолоджували до 0°C і потім додавали до розчину діазонію по краплях, викликаючи утворення жовтогогарячого осаду. Охолодну баню вилучали для можливості реакційної суміші нагрітисся до кімнатної температури. Виділення газу починалося при 10°C внутрішньої температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, виділення газу стихало. Потім колбу нагрівали до 60°C протягом 30 хвилин, охолоджували до ~15°C до утворення коричневого осаду. Осад збирали фільтрацією відсмоктуванням і сушили у вакуумній сушарці над гідроксидом натрію протягом 16 годин для одержання сирого проміжного продукту I-10 (25,6 г) у вигляді коричневого порошку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном:метанолом 20:1 для одержання проміжного продукту I-10 (8,0 г, 45 %); МС (EI): м/з 153 [M+H]⁺.

Приклад 1.H. Одержання 2-(5-хлор-2H-індазол-2-іл)етанолу (I-11).



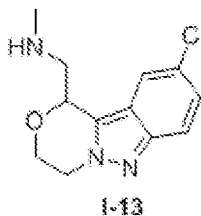
Проміжний продукт I-11 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, описаної для проміжного продукту I-2, але з використанням проміжного продукту I-10 замість проміжного продукту I-1 в методиці 1.A. (5,4 г, біла тверда речовина, 55 %); МС (EI): м/з 197 [M+H]⁺.

Приклад 1.I. Одержання трет-бутил(2-(5-хлор-2-(2-гідроксіетил)-2H-індазол-3-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамату (I-12).



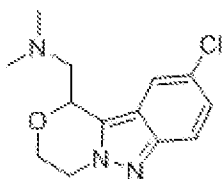
Розчин 2,5 М бутиллітію у гексані (5,4 мл, 13,53 ммоль) додавали до розчину проміжного продукту I-11 (1,21 г, 6,15 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) при -78°C. Розчин перемішували при -78°C протягом 30 хв і потім додавали трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамат (2,13 г, 12,13 ммоль), реакційну суміш нагрівали повільно до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин, додавали H₂O (15 мл), водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл) двічі, органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄, розчинник вилучали у вакуумі і залишок очищали хроматографією на колонці з оберненою фазою для одержання проміжного продукту I-12 (880 мг чорного масла, чистота: 62 %, 214 нм, 24 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EI): м/з 370 [M+H]⁺.

Приклад 1.J. Одержання 1-(9-хлор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміду (I-13).



Проміжний продукт I-13 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням проміжного продукту I-12 замість проміжного продукту I-3 в методиці прикладу 1.C. як вихідний матеріал. (435 мг, безбарвне масло), МС (EI): м/з 252 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,60 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 5,23 (дд, J=7,9, 2,9 Гц, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 4,06 (ддд, J=12,0, 9,8, 3,6 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=13,0, 3,1 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=12,8, 8,0 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H),

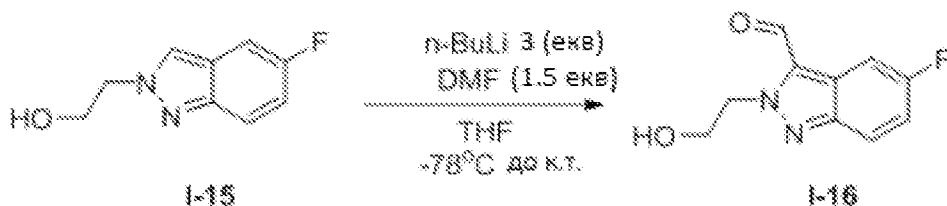
Приклад 1.K. Одержання 1-(9-хлор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміду (I-14).



I-14

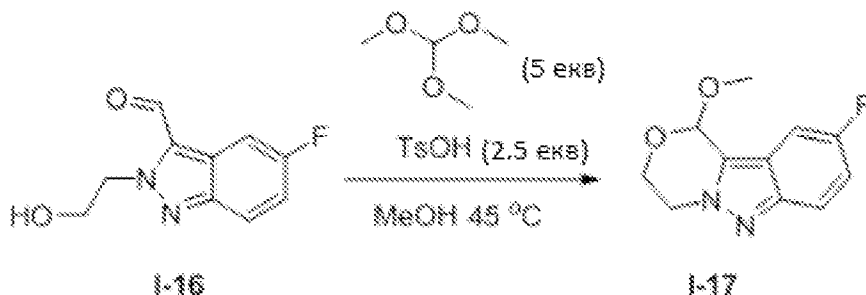
Проміжний продукт I-14 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-8, але з використанням сполуки 5 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. як вихідний матеріал. (120 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 265 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,21 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=8,3, 3,4$ Гц, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 4,42 (тд, $J=5,3, 2,7$ Гц, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 2,95 (дд, $J=13,4, 3,6$ Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=13,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,44 (с, 6H).

Приклад 1.L. Одержання 5-фтор-2-(2-гідроксіетил)-2H-індазол-3-карбальдегіду (I-16).



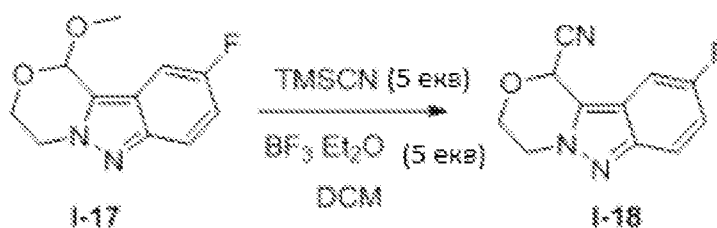
До розчину проміжного продукту I-15 (1,9 г, 10,6 ммоль, одержаного з використанням методики, аналогічної до такої, описаної для проміжного продукту I-2, але з використанням 5-фтор-1H-індазолу замість проміжного продукту I-1 в методиці прикладу 1.A. у тетрагідрофурані (100 мл) при $-78^\circ C$, н-бутиллітій (13,2 мл, 31,7 ммоль) додавали по краплях. Одержану суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 30 хв, потім нагрівали до $-20^\circ C$ протягом 0,5 години і розчин N, N-диметилформаміду (1,15 г, 15,9 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали по краплях. Одержану суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години. Після завершення реакційну суміш нейтралізували за допомогою насиченого розчину хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3100 мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл), розчинник вилучали для одержання проміжного продукту I-16 (2,2 г) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EI): m/z 209 $[M+H]^+$.

Приклад 1.M. Одержання 9-фтор-1-метокси-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу (I-17).



До розчину проміжного продукту I-16 (2,2 г, 10,6 ммоль) і триметоксиметану (5,6 г, 53,0 ммоль) у метанолі (50 мл), додавали п-толуолсульфову кислоту (5,0 г, 26,5 ммоль) частинами. Одержану суміш перемішували при $45^\circ C$ протягом 1,5 години. По завершенню реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном (380 мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (150 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували і очищали хроматографією з випарною колонкою на силікагелі (дихлорметан/петролейний ефір, 1/1 об/об) для одержання бажаного проміжного продукту I-17 (1,4 г, 60 %) у вигляді жовтого масла. МС (EI): m/z 223 $[M+H]^+$.

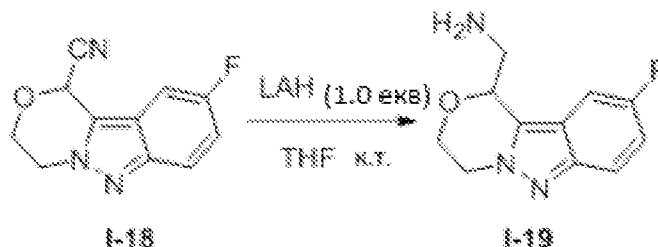
Приклад 1.N. Одержання 9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-карбонітрилу (I-18).



До розчину проміжного продукту I-17 (1,4 г, 6,3 ммоль) і триметилсилиціаніду (3,9 мл, 31,5 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при -78°C додавали трифторидетерат борону (3,9 мл, 31,5 ммоль) по краплях протягом 10 хв. Одержану суміш перемішували при 30°C протягом 1,5 годин.

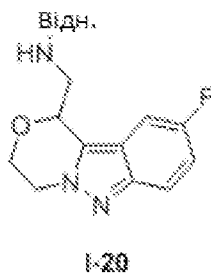
Після завершення реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном (360 мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали хроматографією з випарною колонкою на силікагелі (дихлорметан/метанол, 100/5 об/об) для одержання проміжного продукту I-18 (0,40 г, 29 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (EI): m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.О. Одержання (9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метанаміну (I-19).



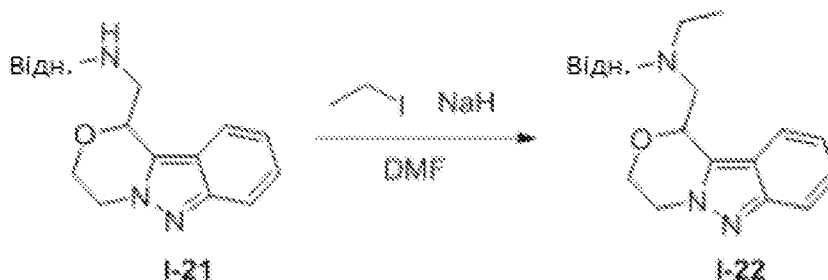
До розчину проміжного продукту I-18 (0,40 г, 1,84 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали тетрагідроалюмінат літію (0,11 г, 2,76 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і нагрівали до кімнатної температури, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Після завершення реакцію гасили водою (30 мл), розводили дихлорметаном (330 мл) і промивали сольовим розчином (330 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі для одержання проміжного продукту I-19 (0,3 г, жовте масло), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EI): m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.Р. Одержання трет-бутил (9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метилкарбамату (I-20).



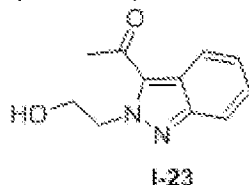
Проміжний продукт I-20 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-19 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.D. (0,20 г, жовте масло); МС (EI): m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.Q. Одержання трет-бутил ((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)(етил)карбамату (I-22).



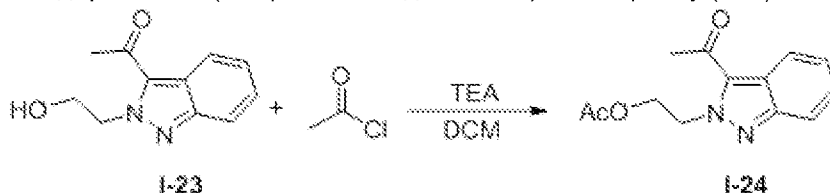
До розчину проміжного продукту I-21 (319 мг, 1,05 ммоль, одержаного з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-20, але з використанням проміжного продукту I-2 замість проміжного продукту I-15 в методиці прикладу 1.L) у N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідрид натрію (60 % у маслі, 63 мг, 1,58 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Додавали йодетан (164 мг, 1,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Додавали насичений водний бікарбонат натрію (50 мл) і етилацетат (60 мл) і органічну фазу промивали водою (230 мл) і сольовим розчином (360 мл). Комбіновані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі для одержання проміжного продукту I-22 (256 мг, бурштинове масло, 74 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EI): м/з 332 [M+H]⁺.

Приклад 1.R. Одержання 1-(2-(2-гідроксіетил)-2H-індазол-3-іл)етанону (I-23).



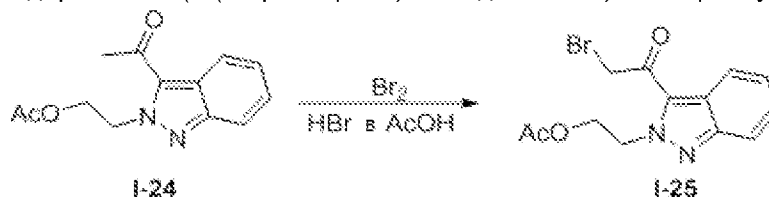
Проміжний продукт I-23 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-12, але з використанням проміжного продукту I-2 замість проміжного продукту I-11 і етилацетату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.I. (6,1 г, коричнєве масло); МС (EI): м/з 205 [M+H]⁺.

Приклад 1.S. Одержання 2-(3-ацетил-2H-індазол-2-іл)етил ацетату (I-24).



До розчину проміжного продукту I-23 (6,1 г, 29,87 ммоль) у дихлорметані (200,0 мл) додавали ацетилхлорид (1,88 г, 23,9 ммоль) в одній частині при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали триетиламін (3,02 г, 29,87 ммоль) по краплях у азоті при 0°C протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували протягом 1,0 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл ×3). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (70 мл ×3) і сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску для одержання сирого продукту, який очищали через силікагель. (петролейний ефір:етил ацетат=5:1) для одержання проміжного продукту I-24 (0,9 г 31 %) у вигляді коричневого масла. МС (EI): м/з 247 [M+H]⁺.

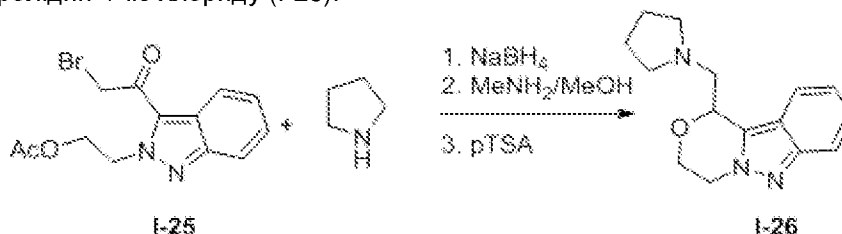
Приклад 1.T. Одержання 2-(3-(2-бромацетил)-2H-індазол-2-іл)етилацетату (I-25).



До розчину проміжного продукту I-24 (0,72 г, 2,92 ммоль) у суміші льодяної оцтової кислоти (2,5 мл) і HBr/льодяної оцтової кислоти (2,5 мл) додавали бром (0,51 г, 3,21 ммоль) по краплях у

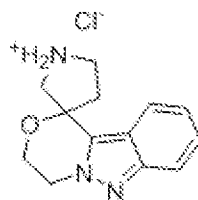
атмосфері азоту при 0°C протягом 10 хв і реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 1,0 години. Реакційну суміш вливали у 150 г льоду і нейтралізували твердим карбонатом натрію до pH=7. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл ×3). Комбіновані органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл ×3), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску для одержання проміжного продукту I-25 (0,95 г, 100 %) у вигляді коричневої твердої речовини. МС (EI): m/z 325, 327 [M+H]⁺.

Приклад 1.U. Одержання 1-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)піроролідин-1-ію хлориду (I-26).



До розчину проміжного продукту I-25 (0,652 г, 2,00 ммоль) у ацетонітрилі (50 мл) додавали піроролідин (4,9 мл, 60,0 ммоль) по краплях при -50°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,0 годин і потім розводили 25 мл метанолу. До реакційної суміші додавали борогідрид натрію (0,304 г, 8,0 ммоль) частинами при кімнатній температурі. Через 1,0 годину реакційну суміш гасили 50,0 мл насич. NH₄Cl розчином і сиру суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у етилацетаті (150 мл), промивали сольовим розчином (50 мл ×3), органічну фазу сушили над сульфатом натрію, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у розчині метиламіну у метанолі (40,0 мл, 30 %) при кімнатній температурі і розчин перемішували при 70 °C протягом 3,0 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. 4-метил бензолсульфонову кислоту (1,548 г, 9,0 ммоль) додавали до розчину осаду у толуолі (35,0 мл) у одній порції при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш вливали у насичений водний розчин карбонату натрію (80,0 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (80,0 мл ×3). Органічну фазу промивали сольовим розчином (70,0 мл ×3) і концентрували при зниженому тиску для одержання сирого продукту, який очищали через силікагель. (Дихлорметан:метанол=30:1) для одержання проміжного продукту I-26 (87 мг, 17 %) у вигляді коричневої твердої речовини. МС (EI): m/z 258 [M+H]⁺.

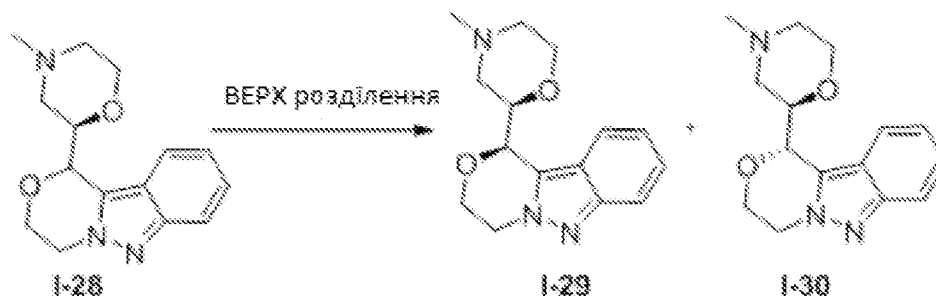
Приклад 1.V. Одержання 3,4-дигідроспіро[[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1,3'-піроролідин]-1'-ію хлориду (I-27).



I-27

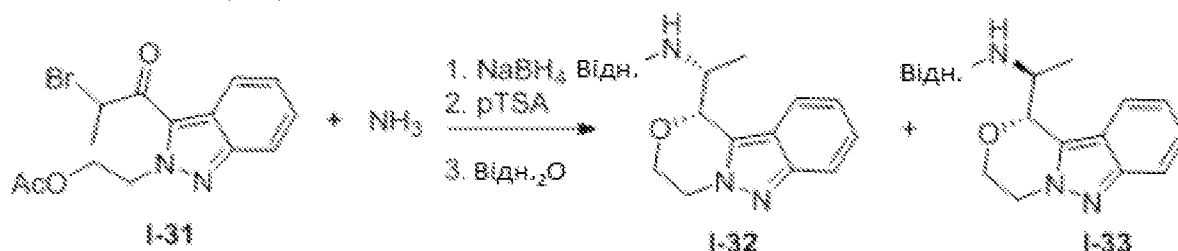
Проміжний продукт I-27 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 5, але з використанням проміжного продукту I-2 замість проміжного продукту I-11 і трет-бутил 3-окспіролідин-1-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.I (740 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (EI): m/z 230 [M+H]⁺.

Приклад 1.W. Одержання (R)-1-((R)-4-метилморфолін-2-іл)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу (I-29) і (S)-1-((R)-4-метилморфолін-2-іл)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу (I-30).



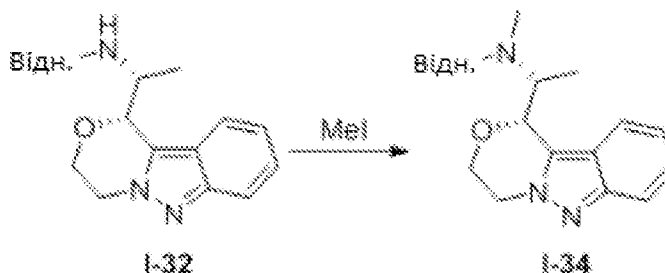
Проміжний продукт I-28 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 24, але з використанням (R)-трет-бутил 2-формілморфолін-4-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.І. Два діастереомери I-29 і I-30 розділяли препаративно ВЕРХ для одержання проміжного продукту I-29 (340 мг) і проміжного продукту I-30 (420 мг).

Приклад 1.X. Одержання (+/-)-((R)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)етил)карбамату (I-32) і (+/-)-трет-бутил((S)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)етил)карбамату (I-33).



До розчину проміжного продукту I-31 (3,91 г, 11,53 ммоль, одержаного з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-25, але з використанням проміжного продукту I-2 замість проміжного продукту I-11 і метилпропіонату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.І) у суміші ацетонітрилу (50,0 мл) і метанолу (10,0 мл) додавали розчин NH_3 у метанолі (20,0 М) (80,0 мл) по краплях при -78°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,0 ч. Натрію тетрагідроборат (1,1 г, 29,0 ммоль) додавали частинами до реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 5,0 хв. Через 1 годину реакцію гасили водою (50,0 мл) і концентрували при зниженому тиску. Осад розчиняли у толуолі (250,0 мл) і до одержаного розчину додавали 4-метилбензолсульфонову кислоту (19,4 г, 112,5 ммоль) у одній частині при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 годин, концентрували при зниженому тиску, осад розчиняли у метанолі (300 мл) і нейтралізували твердим карбонатом натрію (11,93 г, 112,5 ммоль). До одержаної суміші додавали триетиламін (0,96 г, 9,5 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (3,69 г, 16,95 ммоль) у одній частині при кімнатній температурі, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і концентрували при зниженому тиску. Осад розчиняли у дихлорметані (500,0 мл), промивали сольовим розчином (150,0 мл $\times 3$), органічну фазу концентрували при зниженому тиску для одержання сирого продукту, який очищали через силікагель. (дихлорметан:метанол=50:1) і потім препаративною ТРХ (дихлорметан:метанол=30:1) для одержання проміжного продукту I-32 низької полярності (677 мг, жовта тверда речовина, 18 %), МС (ЕІ): m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ і проміжного продукту I-33 високої полярності (360 мг, жовта тверда речовина, 10 %), МС (ЕІ): m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

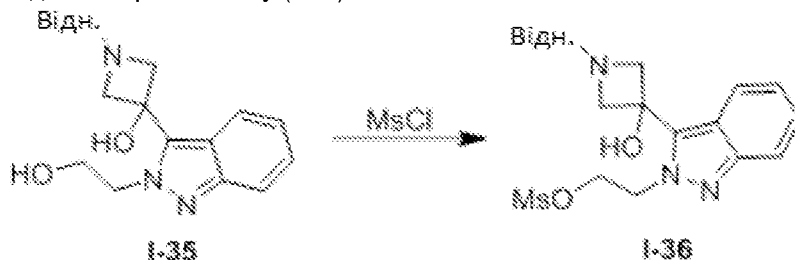
Приклад 1.Y. Одержання (+/-)-трет-бутил ((R)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)етил)(метил)карбамату (I-34).



До розчину проміжного продукту I-32 (550,0 мг, 1,73 ммоль) у суміші N, N-диметилформаміду (5,0 мл) і тетрагідрофурану (5,0 мл) додавали гідрид натрію (60 % у маслі, 0,139 г, 3,47 ммоль) і йодметан (0,22 мл, 3,47 ммоль) у одній частині при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,0 години. Реакційну суміш

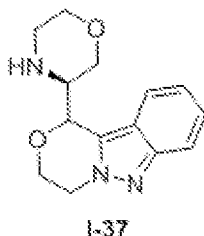
гасили водним розчином NH_4Cl (10 мл), розводили дихлорметаном (50 мл) і промивали сольовим розчином (30 мл $\times 3$). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску для одержання проміжного продукту I-34 (0,574 г, 100 %) у вигляді коричневої твердої речовини. МС (EI): м/з 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.Z. Одержання трет-бутил 3-гідрокси-3-(2-(2-(метилсульфонілокси)етил)-2H-індазол-3-іл)азетидин-1-карбоксилату (I-36).



До розчину проміжного продукту I-35 (одержаного з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-3, але з використанням трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B. (420 мг, 1,26 ммоль) у етилацетаті (20 мл) додавали триетиламін (0,48 г, 4,72 ммоль) і розчин охолоджували до 0°C . Метансульфонілхлорид (0,14 г, 1,26 ммоль) додавали у декількох частинах, реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і гасили 30 мл води. Сиру реакційну суміш екстрагували етилацетатом (330 мл), комбіновані органічні фази сушили над сульфатом натрію і тверду речовину вилучали фільтрацією. Фільтрат концентрували у вакуумі для одержання проміжного продукту I-36 (440 мг, 68 %, біла тверда речовина). МС (EI): м/з 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

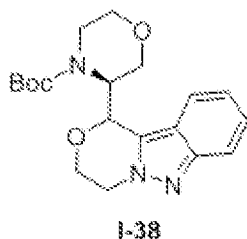
Приклад 1.AA. Одержання (+/-)-1-((S)-морфолін-3-іл)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу (I-37).



Проміжний продукт I-37 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням (S)-трет-бутил 3-формілморфолін-4-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B. (1,09 г, коричневе масло); МС (EI): м/з 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

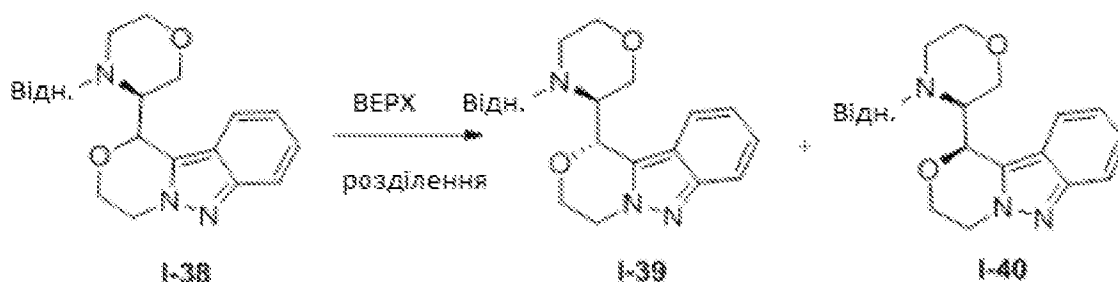
Приклад 1.AB. Одержання трет-бутил (+/-)-(3S)-3-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)морфолін-4-карбоксилату (I-38).

Відн.



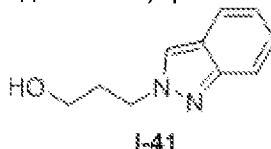
Проміжний продукт I-38 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, яка описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-37 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.D. (0,72 г, безбарвне масло); МС (EI): м/з 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.AC. Одержання трет-бутил (+/-)-(S)-3-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)морфолін-4-карбоксилату (I-39) і трет-бутил (+/-)-(S)-3-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)морфолін-4-карбоксилату (I-40).



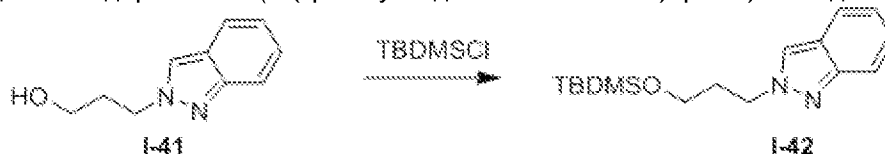
Цис/транс діастереомери проміжного продукту I-38 розділяли ВЕРХ для одержання проміжного продукту I-39 (0,3 г, безбарвне масло) і проміжного продукту I-40 (0,21 г, безбарвне масло).

5 Приклад 1.АД. Одержання 3-(2Н-індазол-2-іл)пропан-1-олу (І-41).



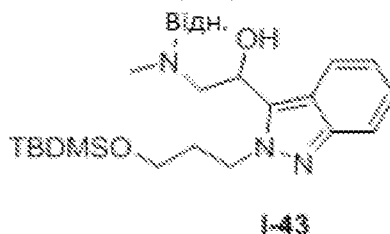
Проміжний продукт І-41 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту І-2, але з використанням 3-бромпропан-1-олу замість 2-брометанолу в методиці прикладу 1.А. (51,4 г, коричневе масло); МС (ЕІ): m/z 177 $[M+H]^+$.

Приклад 1. АЕ. Одержання 2-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-2H-індазолу (I-42).



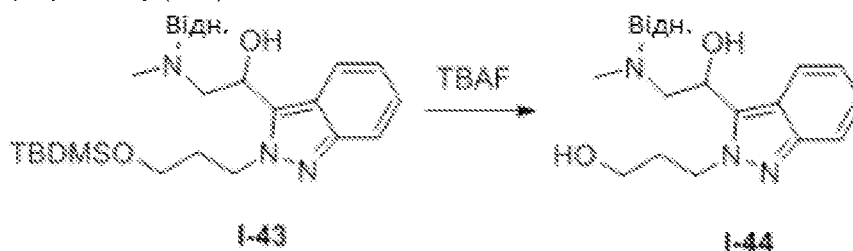
До розчину проміжного продукту І-41 (30 г, 170 ммоль) у N, N-диметилформаміді (400 мл) додавали трет-бутилхлордиметилсилан (38,4 г, 255 ммоль) і 1Н-імідазол (23,1 г, 340 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрували у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc 9:1) для одержання проміжного продукту І-42. (39,7 г, 81 %, жовтогаряче масло); МС (EI): m/z 291 [M+H]⁺.

Приклад 1.АФ. Одержання трет-бутил 2-(2-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-2Н-індазол-3-іл)-2-гідроксietил(метил)карбамату (I-43).



Проміжний продукт І-43 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту І-12, але з використанням проміжного продукту І-42 замість проміжного продукту І-11 в методиці прикладу 1.І. (11 г, жовтогаряче масло); МС (EI): м/з 464 $[M+H]^+$.

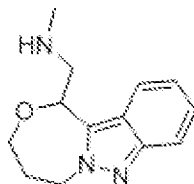
Приклад 1. AG. Одержання трет-бутил 2-гідрокси-2-(2-(3-гідроксипропіл)-2H-індазол-3-іл)етил(метил)карбамату (I-44).



До розчину проміжного продукту І-43 (1,0 г, 2,16 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл) додавали тетрабутиламонію фторид (0,52 г, 2,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Сиру реакційну суміш екстрагували етилацетатом, комбіновані

органічні шари сушили Na_2SO_4 . Тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержане масло очищали хроматографією з випарною колонкою (дихлорметан/метанол=20/1) для одержання проміжного продукту I-44. (500 мг, 66,2 %, жовте масло); МС (EI): m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

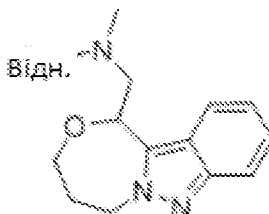
5 Приклад 1.АН. Одержання N-метил(1,3,4,5-тетрагідро-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метанаміну (I-45).



I-45

10 Проміжний продукт I-45 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням проміжного продукту I-44 замість проміжного продукту I-3 в методиці прикладу 1.С. МС (EI): m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

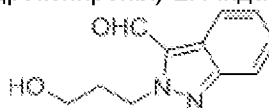
Приклад 1.АІ. Одержання трет-бутилметил((1,3,4,5-тетрагідро-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метил)карбамату (I-46).



I-46

15 Проміжний продукт I-46 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-45 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.D. (4,0 г, жовтогаряче масло); МС (EI): m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

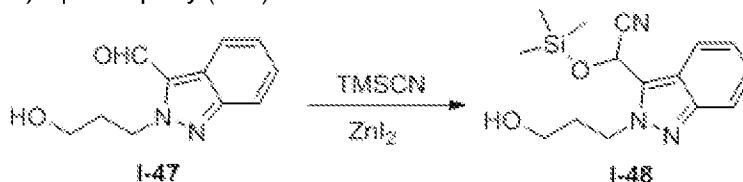
Приклад 1.АJ. Одержання 2-(3-гідроксипропіл)-2H-індазол-3-карбальдегіду (I-47).



I-47

20 Проміжний продукт I-47 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-16, але з використанням проміжного продукту I-41 замість проміжного продукту I-15 в методиці прикладу 1.L. (5,5 г, жовте масло); МС (EI): m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.АК. Одержання 2-(2-(3-гідроксипропіл)-2H-індазол-3-іл)-2-(триметилсилілокси)ацетонітрилу (I-48).

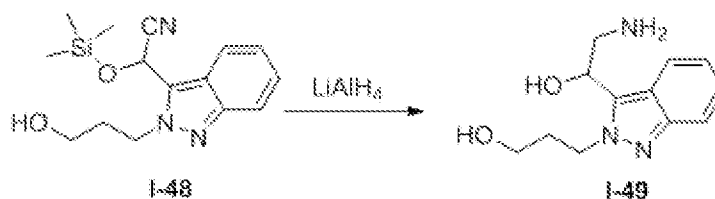


I-47

I-48

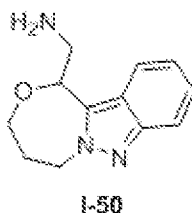
25 До розчину проміжного продукту I-47 (3,17 г, 15,5 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали йодид цинку (II) (4,94 г, 15,5 ммоль) і триметилсиланкарбонітрил (3,07 г, 31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували у вакуумі, сирий залишок використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

30 Приклад 1.AL. Одержання 3-(3-(2-аміно-1-гідроксіетил)-2H-індазол-2-іл)пропан-1-олу (I-49).



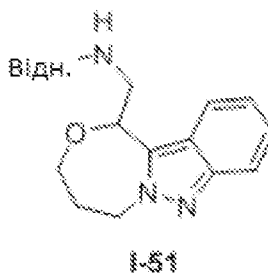
До розчину проміжного продукту I-48 (5,9 г, 19,6 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали алюмогідрид літію (1,48 г, 39,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Воду (20 мл) додавали, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий осад використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (EI): м/з 236 [M+H]⁺.

Приклад 1.АМ. Одержання (1,3,4,5-тетрагідро-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)метанаміну (I-50).



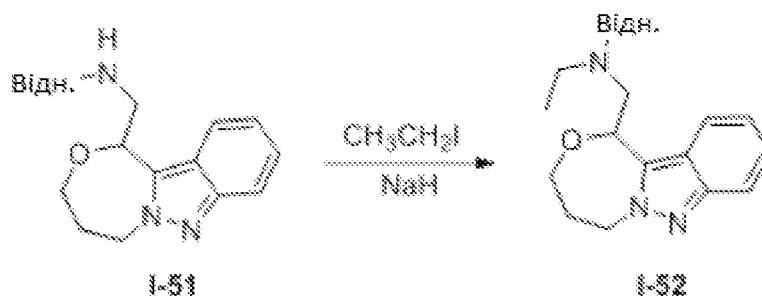
Проміжний продукт I-50 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням проміжного продукту I-49 замість проміжного продукту I-3 в методиці прикладу 1.С. МС (EI): м/з 218 [M+H]⁺.

Приклад 1.АН. Одержання трет-бутил(1,3,4,5-тетрагідро-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)метилкарбамату (I-51).



Проміжний продукт I-51 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-50 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.Д. (160 мг); МС (EI): м/з 318 [M+H]⁺.

Приклад 1.АО. Одержання трет-бутилетила((1,3,4,5-тетрагідро-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)карбамату (I-52).



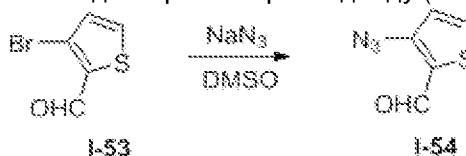
До розчину проміжного продукту I-51 (140 мг, 441 мкмоль) у N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали гідрід натрію (27 мг, 1,12 ммоль) і йодетан (232 мг, 1,49 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Воду (5 мл) додавали з подальшим етилацетатом (20 мл) і одержану двофазну суміш переносили у сортувальну лійку. Шари розділяли і органічну фазу промивали водою (210 мл) і сольовим розчином (210 мл). Комбіновані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очищали препаративною тонкошаровою хроматографією з бензиновим ефіром/етилацетатом=3/1 для одержання проміжного продукту I-52. (120 мг, 79 %, прозоре масло); МС (EI): м/з 346 [M+H]⁺.

1.АР. Одержання 3-бромтіофен-2-карбальдегіду (I-53).



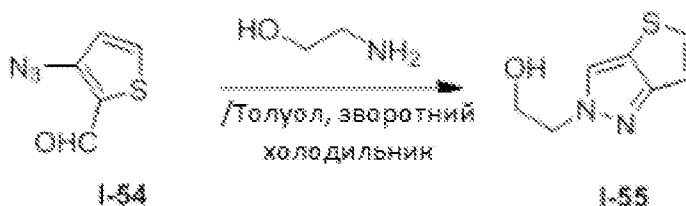
До розчину 3-бромтіофену (25 г, 153 ммоль) у тетрагідрофурані (250 мл) додавали 2 М діізопропіламід літію у тетрагідрофурані (77 мл, 154 ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали N, N-диметилформамід (12,2 г, 168 ммоль) і реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 2 годин. Воду (100 мл) додавали і екстрагували етилацетатом (500 мл ×3). Комбінований органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували шляхом випарювання у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат=10/1) для одержання проміжного продукту I-53 (20 г, 68 %). МС (EI): м/з 190 [M+H]⁺.

Приклад 1.AQ. Одержання 3-азидотіофен-2-карбальдегіду (I-54).



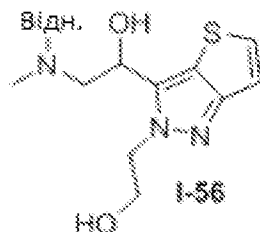
До розчину проміжного продукту I-53 (2,0 г, 10,47 ммоль) у диметилсульфоксиді (15 мл) додавали азид натрію (2,72 г, 41,88 ммоль) і розчин перемішували при 80°C протягом 4 годин. Воду (100 мл) додавали, водний шар екстрагували етилацетатом (2100 мл), органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат=5/1) для одержання проміжного продукту I-54 (840 мг, 52 %). МС (EI): м/з 154 [M+H]⁺.

Приклад 1.AR. Одержання 2-(2H-тієно[3,2-c]піразол-2-іл)етанолу (I-55).



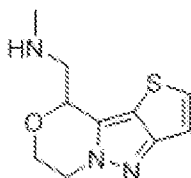
До розчину проміжного продукту I-54 (1,45 г, 9,47 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали 2-аміноетанол (1,16 г, 18,94 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 3 годин. Сиру реакційну суміш концентрували у вакуумі, додавали воду (20 мл), водну фазу екстрагували етилацетатом (250 мл), комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Тверду речовину вилучали фільтрацією, фільтрат концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:етилацетат=5:1) для одержання проміжного продукту I-55. (400 мг, 25 %, жовте масло); МС (EI): м/з 169 [M+H]⁺.

Приклад 1.AS. Одержання трет-бутил-2-гідрокси-2-(2-(2-гідроксietил)-2H-тієно[3,2-c]піразол-3-іл)етил(метил)карбамату (I-56).



Проміжний продукт I-56 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-3, але з використанням проміжного продукту I-55 замість проміжного продукту I-2 в методиці прикладу 1.B. (170 мг, 12 %, біла тверда речовина); МС (EI): м/з 342 [M+H]⁺.

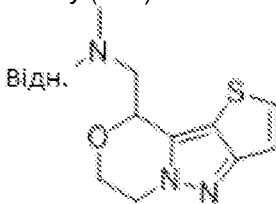
Приклад 1.AT. Одержання 1-(7,9-дигідро-6H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-9-іл)-N-метилметанаміну (I-57).



I-57

Проміжний продукт I-57 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням проміжного продукту I-56 замість проміжного продукту I-3 в методиці прикладу 1.C. МС (EI): м/з 224 [M+H]⁺.

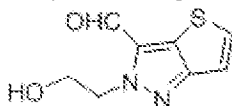
5 Приклад 1.AU. Одержання трет-бутил((7,9-дигідро-6H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)метил)(метил)карбамату (I-58).



I-58

Проміжний продукт I-58 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-57 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.D. (95 мг, біла тверда речовина); МС (EI): м/з 324 [M+H]⁺.

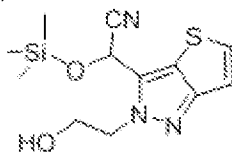
10 Приклад 1.AV. Синтез 2-(2-гідроксіетил)-2H-тієно[3,2-с]піразол-3-карбальдегіду (I-59).



I-59

15 Проміжний продукт I-59 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-16, але з використанням проміжного продукту I-55 замість проміжного продукту I-15 в методиці прикладу 1.L. (600 мг, жовте масло); МС (EI): м/з 197 [M+H]⁺.

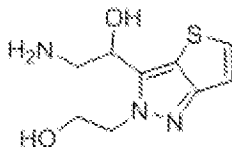
Приклад 1.AW. Синтез 2-(2-(2-гідроксіетил)-2H-тієно[3,2-с]піразол-3-іл)-2-(триметилсилілокси)ацетонітрилу (I-60).



I-60

20 Проміжний продукт I-60 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-48, але з використанням проміжного продукту I-59 замість проміжного продукту I-47 в методиці прикладу 1.AK.

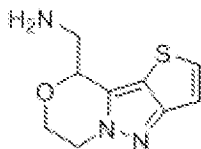
Приклад 1.AX. Синтез 2-аміно-1-(2-(2-гідроксіетил)-2H-тієно[3,2-с]піразол-3-іл)етанолу (I-61).



I-61

25 Проміжний продукт I-61 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-49, але з використанням проміжного продукту I-60 замість проміжного продукту I-48 в методиці прикладу 1.AL. МС (EI): м/з 228 [M+H]⁺.

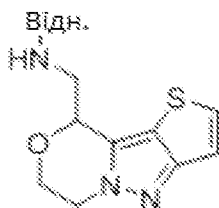
30 Приклад 1.AY. Синтез (7,9-дигідро-6H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)метанаміну (I-62).



I-62

Проміжний продукт I-62 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням проміжного продукту I-61 замість проміжного продукту I-3 в методиці прикладу 1.C. МС (EI): m/z 210 $[M+H]^+$.

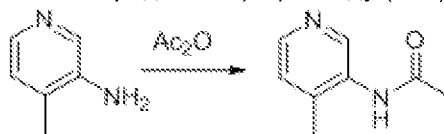
5 Приклад 1.AZ. Синтез трет-бутил ((7,9-дигідро-6H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)метил)карбамату (I-63).



I-63

Проміжний продукт I-63 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-5, але з використанням проміжного продукту I-62 замість проміжного продукту I-4 в методиці прикладу 1.D. (165 мг, 12 %, жовте масло); МС (EI): m/z 310 $[M+H]^+$.

10 Приклад 1.BA. Синтез N-(4-метилпіридин-3-іл)ацетаміду (I-64).

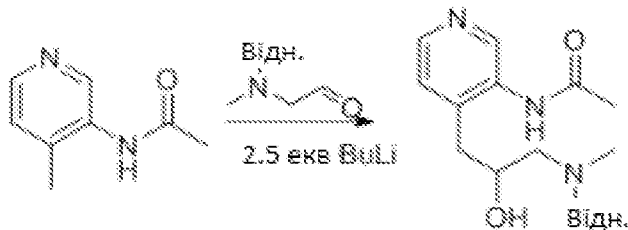


I-64

В 250 мл круглодонну колбу поміщали розчин 4-метилпіридин-3-аміну (10 г, 92,47 ммоль, 1,00 екв) у оцтовому ангідриді (50 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду (200 мл), рН розчину доводили до 7 шляхом додавання карбонату натрію (1M розчин у воді). Сирю реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3300 мл), комбіновані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол: 20/1) для одержання проміжного продукту I-64. (12 г, 94 %); МС (EI): m/z 151 $[M+H]^+$.

20 Приклад 1.BB. Синтез одержання трет-бутил-3-(3-ацетамидопіридин-4-іл)-2-гідроксипропіл(метил)карбамату (I-65).

Відн.



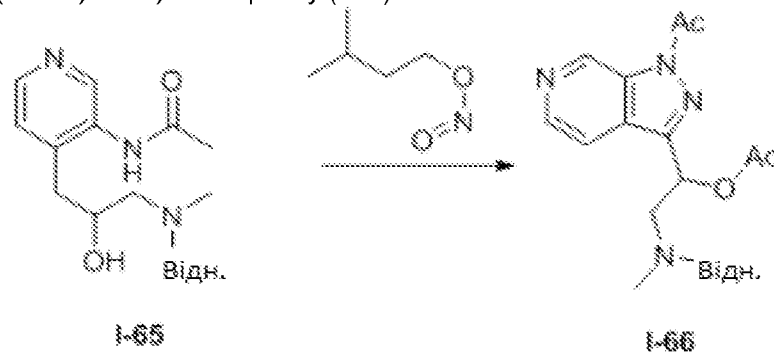
I-64

I-65

25 До розчину проміжного продукту I-64 (2,5 г) у сухому THF (70 мл) при -78°C в атмосфері аргону додавали n-BuLi (17 мл, 2,5 M у гексанах) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хв і потім при -25°C протягом додаткових 90 хв. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і розчин трет-бутил-метил(2-оксоетил)карбамату (3,46 г) у сухому тетрагідрофурані (20 мл) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 10 хв і потім при -20°C протягом додаткових 3 годин. Насичений водний розчин хлориду амонію додавали, щоб погасити надлишок n-BuLi. Сирю реакційну суміш концентрували у вакуумі, воду додавали до

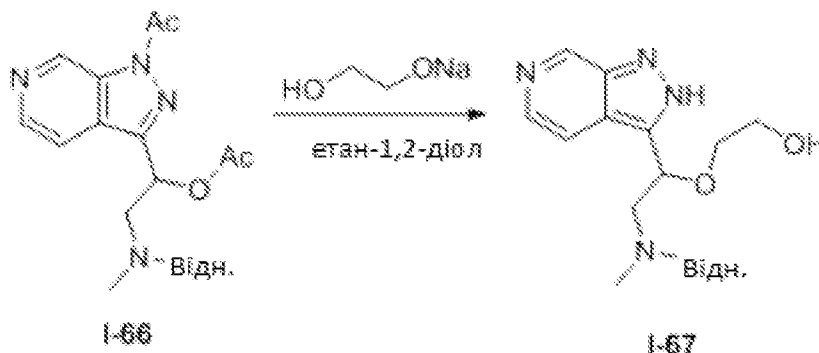
осаду і проводили екстракцію дихлорметаном (450 мл). Комбіновані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Жовтогарячий масляний осад очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол 50/1) для одержання проміжного продукту I-65. (2,69 г, 50 %, ясно-жовте масло); МС (EI): m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.ВС. Синтез 1-(1-ацетил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)етилацетату (I-66).



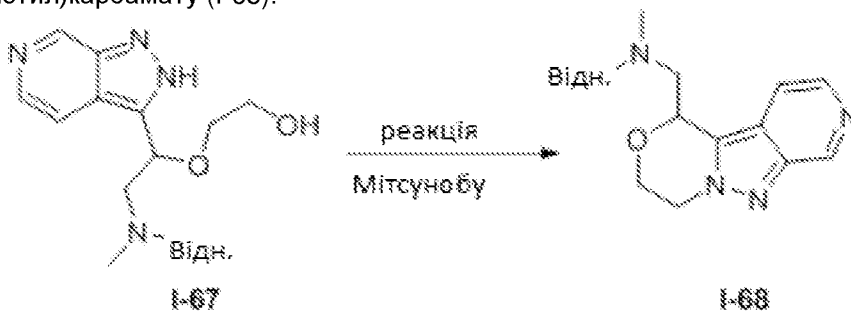
До суспензії проміжного продукту I-65 (1,0 г, 3,09 ммоль) у сухому толуолі (30 мл) у атмосфері аргону додавали ацетат калію (314 мг, 2,0 ммоль) і оцтовий ангідрид (0,8 мл, 8,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C, тоді як ізоамілнітрит (1,1 мл, 7,72 ммоль) додавали по краплях і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Тверду речовину вилучали фільтрацією, залишок промивали гарячим толуолом і комбінований фільтрат концентрували у вакуумі для одержання проміжного продукту I-66, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (1,0 г, темне масло); МС (EI): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.ВD. Синтез трет-бутил-2-(2-гідроксіетокси)-2-(2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-іл)етил(метил)карбамату (I-67).



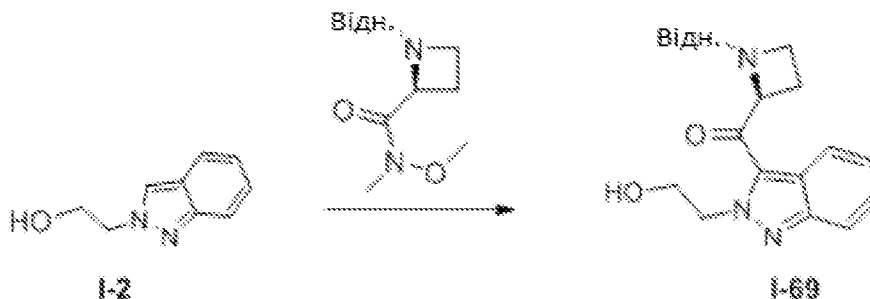
До розчину проміжного продукту I-66 (1,8 г, 4,78 ммоль) у етан-1,2-діолі (10 мл) додавали гідроксид натрію (0,57 г, 14,34 ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Етилацетат (100 мл) додавали і проводили екстракцію. Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (320 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, тверду речовину вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол) для одержання проміжного продукту I-67 (0,03 г, 2 %, масло); МС (EI): m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1.ВЕ. Синтез трет-бутил((3,4-дигідро-1Н-піридо[3',4':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-1-іл)метил)(метил)карбамату (I-68).



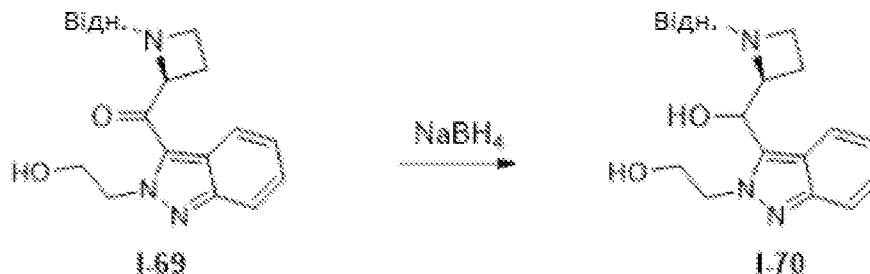
До розчину проміжного продукту I-67 (500 мг) і трифенілфосфіну (776 мг) у сухому тетрагідрофурані (50 мл) при 0°C у атмосфері аргону додавали DIAD (600 мг) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали воду (30 мл) і етилацетат (2100 мл) і проводили екстракцію. Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (230 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, тверді речовини вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат) для одержання проміжного продукту I-68. (300 мг, 64 %, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 319 $[M+H]^+$.

Приклад 1.BF. Одержання трет-бутил-(S)-2-(2-(2-гідроксіетил)-2H-індазол-3-карбоніл)азетидин-1-карбоксилату (I-69).



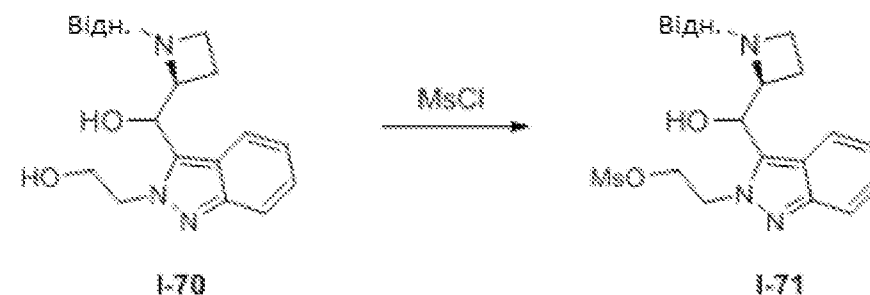
Розчин проміжного продукту I-2 (3,24 г, 19,9 ммоль) у THF (60 мл) охолоджували до -78°C, розчин *n*-BuLi (4,45 г, 69,6 ммоль 2,5M у гексані) додавали по краплях і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Розчин (S)-трет-бутил 2 (метокси(метил)карабамоїл)азетидин-1-карбоксилату (4,86 г, 19,9 ммоль) у THF (30 мл) додавали до суміші і дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш гасили сольовим розчином (50 мл), екстрагували етилацетатом (50 мл ×3), комбіновану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, тверді речовини вилучали фільтрацією, фільтрат концентрували у вакуумі і осад очищали хроматографією на силікагелі для одержання проміжного продукту I-69 (552 мг, 8 %) у вигляді жовтого масла. МС (EI): m/z 346 $[M+H]^+$.

Приклад 1.BG. Одержання трет-бутил-(2S)-2-(гідрокси(2-(2-гідроксіетил)-2H-індазол-3-іл)метил)азетидин-1-карбоксилату (I-70).



До розчину проміжного продукту I-69 (700 мг, 2,02 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали твердий NaBH₄ (76,4 мг, 2,02 ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували у вакуумі і осад очищали хроматографією на силікагелі для одержання проміжного продукту I-70 (402 мг, 57 %) у вигляді жовтого масла. МС (EI): m/z 348 $[M+H]^+$.

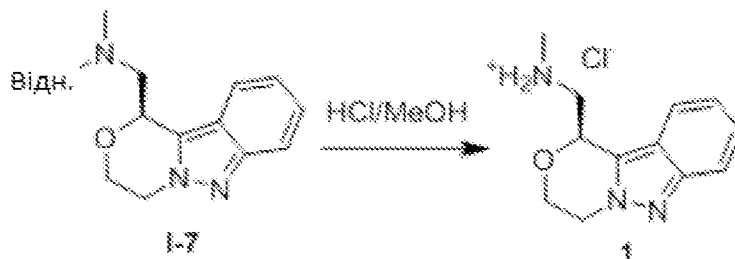
Приклад 1.BH. Одержання трет-бутил-(2S)-2-(гідрокси(2-(2-((метилсульфоніл)окси)етил)-2H-індазол-3-іл)метил)азетидин-1-карбоксилату (I-71).



Проміжний продукт I-71 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-36, але з використанням проміжного продукту I-70 замість

проміжного продукту I-35 в методиці прикладу 1.Z. (497 мг, 45 %) у вигляді жовтого масла. МС (EI): m/z 426 $[M+H]^+$.

Приклад 1.1. Одержання (S)-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну хлориду (1).

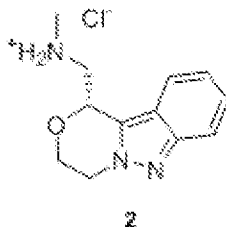


5

До розчину проміжного продукту I-7 (2,0 г, 6,0 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали 4 М НСІ/метанолу (8 мл) по краплях, одержаний розчин перемішували протягом 10 хв і концентрували для одержання сполуки 1 (1,30 г, 86 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (EI): m/z 218 $[M+H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,68-7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 1H), 5,61-5,63 (м, 1H), 4,36-4,53 (м, 3H), 4,08-4,14 (м, 1H), 3,77-3,81 (м, 1H), 3,50-3,56 (м, 1H), 2,67 (с, 3H).

10

Приклад 1.2. Одержання (R)-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну хлориду (2).

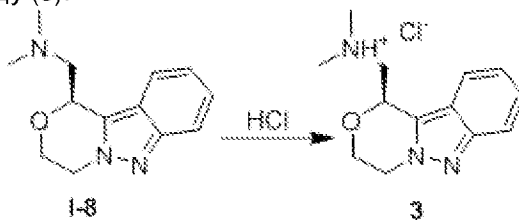


2

Сполуку 2 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, описаної для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-6 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (1,25 г, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 218 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,64-7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 5,56-5,59 (м, 1H), 4,38-4,71 (м, 3H), 4,09-4,15 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 3,50-3,56 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).

15

Приклад 1.3. Одержання 5-9-(S)-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну хлориду (3).



I-8

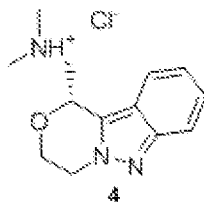
3

До розчину проміжного продукту I-8 (1,0 г, 4,33 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали 4 М НСІ/метанол (8 мл) по краплях, одержаний розчин перемішували протягом 2 хв і концентрували для одержання сполуки 3 (1,1 г, 86 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (EI): m/z 232 $[M+H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,58-7,64 (м, 2H), 7,42-7,44 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,64-5,69 (м, 1H), 4,39-4,53 (м, 3H), 4,11-4,17 (м, 1H), 3,88-3,91 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,59-3,65 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,87 (с, 3H).

25

Приклад 1.4. Одержання (R)-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну хлориду (4).

30

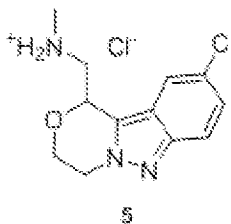


4

Сполуку 4 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 2 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (1,1 г, біла

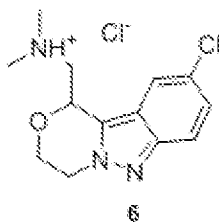
тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 232 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,51-7,53 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 1H), 5,44-5,47 (м, 1H), 4,28-4,44 (м, 3H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,46-3,52 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,86 (с, 3H),

5 Приклад 1.5. Одержання 1-(9-хлор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну хлориду (5).



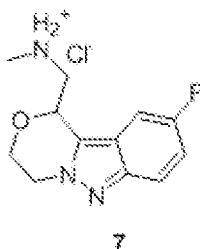
Сполуку 5 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-13 замість проміжного продукту I-8 в методиці прикладу 1.3. (145 мг, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 252 $[M+H]^+$.

10 Приклад 1.6. Одержання 1-(9-хлор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну хлориду (6).



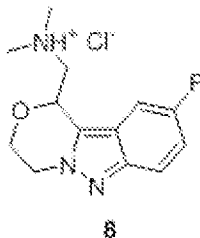
15 Сполуку 6 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-14 замість проміжного продукту I-8 в методиці прикладу 1.3. (115 мг, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 265 $[M+H]^+$.

Приклад 1.7. Одержання 1-(9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну хлориду (7).



20 Сполуку 7 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 5, але з використанням 5-фтор-1H-індазолу замість 1H-індазолу в методиці прикладу 1.A. (450 мг, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 236 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,70-7,74 (д, $J=9,6$, 1H), 7,58-7,60 (д, $J=9,6$, 1H), 7,25-7,39 (м, 1H), 5,64-5,67 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 4,60-4,64 (м, 1H), 4,53-4,58 (м, 2H), 4,24-4,29 (м, 1H), 3,91-3,95 (д, $J=9,6$, 1H), 3,59-3,65 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

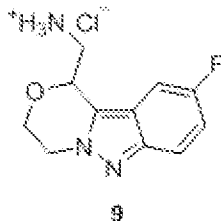
25 Приклад 1.8. Одержання 1-(9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну хлориду (8).



30 Сполуку 8 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 7 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (240 мг, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 250 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,70-7,74 (д, $J=9,6$, 1H), 7,63-7,66 (д, $J=9,6$, 1H), 7,30-7,36 (м, 1H), 5,82-5,85 (дд, $J=10,4$, 2,8 Гц, 1H), 4,62-4,68 (м, 1H),

4,55-4,60 (м, 2H), 4,27-4,33 (м, 1H), 4,06-4,10 (д, J=13,6, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,04 (с, 3H).

Приклад 1.9. Одержання (9-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метанаміну хлориду (9).

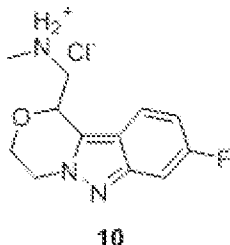


5

Сполуку 9 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-20 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (60 мг, біла тверда речовина); МС (EI): м/з 222 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,70-7,73 (д, J=9,2, 1H), 7,49-7,52 (д, J=9,6, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 5,55-5,58 (дд, J=7,8, 2,8 Гц, 1H), 4,59-4,62 (м, 1H), 4,52-4,56 (м, 2H), 4,22-4,28 (м, 1H), 3,79-3,83 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,51-3,57 (м, 1H).

10

Приклад 1.10. Одержання 1-(8-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилметанаміну (10).

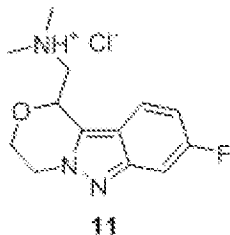


15

Сполуку 10 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 5, але з використанням 6-фтор-1H-індазолу замість 1H-індазолу в методиці прикладу 1.A. (450 мг, біла тверда речовина); МС (EI): м/з 236 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,07-8,03 (м, 1H), 7,41-7,38 (дд, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 5,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,57 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 2,86 (с, 3H).

20

Приклад 1.11. Одержання 1-(8-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанаміну (11).

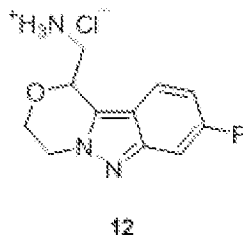


25

Сполуку 11 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 10 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (240 мг, біла тверда речовина); МС (EI): м/з 250 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,07-8,10 (м, 1H), 7,39-7,36 (дд, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 5,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,57-4,62 (м, 2H), 4,32 (м, 1H), 4,18-4,14 (д, J=3,2, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,07 (с, 1H).

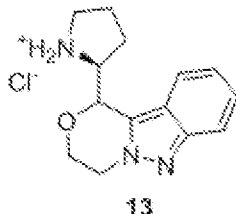
30

Приклад 1.12. Одержання (8-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метанаміну (12).



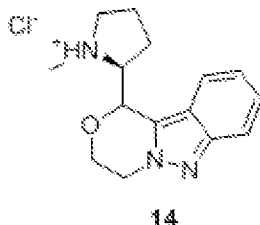
Сполуку 12 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 9, але з використанням 6-фтор-1H-індазолу замість 1H-індазолу в методиці прикладу 1.А. (60 мг, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 222 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,04-8,01 (м, 1H), 7,41-7,38 (дд, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 5,71 (д, $J=6,0$ Гц 1H), 4,68-4,57 (м, 3H), 4,29 (м, 1H), 3,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,63 (м, 1H).

Приклад 1.13. Одержання 1-((S)-піролідин-2-іл)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b] індазолу гідрохлориду (13).



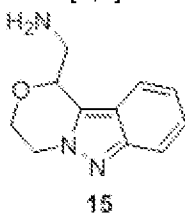
Сполуку 13 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 5, але з використанням (S)-трет-бутил-2-формілпіролідин-1-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.В. (80 мг, жовте масло); МС (ЕІ): m/z 244 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,89-7,91 (д, $J=8,4$, 1H), 7,69-7,71 (д, $J=8,8$, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,71-4,74 (м, 2H), 4,54-4,62 (м, 2H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,28-3,32 (м, 2H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,08-2,26 (м, 2H).

Приклад 1.14. Одержання 1-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу гідрохлориду (14).



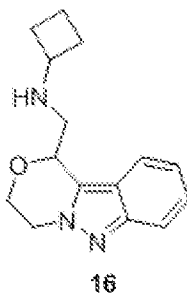
Сполуку 14 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 13 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.Ф. (60 мг, жовте масло); МС (ЕІ): m/z 258 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,70-7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58-7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,42-4,61 (м, 3H), 4,08-4,15 (м, 1H), 3,33-3,35 (м, 1H), 3,14-3,16 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,44 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 3H), 1,49-1,54 (м, 1H).

Приклад 1.15. Одержання (3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метанаміну (15).



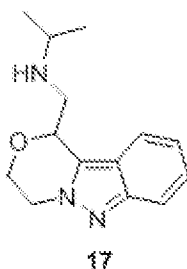
Сполуку 15 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-19, але з використанням 1H-індазолу в методиці прикладу 1.А (як показано, замість 5-фтор-1H-індазолу, що використовується в прикладі 1.Л. (4,2 г, біла тверда речовина); МС (ЕІ): m/z 204 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,52-4,49 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 2H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,40 (дд, $J=14,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H).

Приклад 1.16. Одержання N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)циклобутанаміну (16).



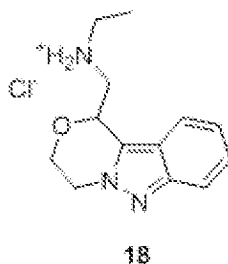
Сполуку 16 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-8, але з використанням сполуки 15 замість сполуки 1 і циклобутанону замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.F. (67 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 258 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,44 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 2H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,25-2,21 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 4H).

Приклад 1.17. Одержання N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)пропан-2-аміну (17).



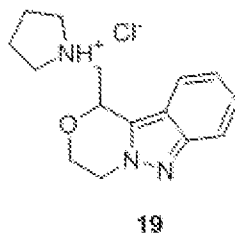
Сполуку 17 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-8, але з використанням сполуки 15 замість сполуки 1 і пропан-2-ону замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.F. (97 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,35 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,43 (дд, $J=12,8$, 3,2 Гц, 1H), 3,15 (дд, $J=12,8$, 8,4 Гц, 1H), 2,98-2,95 (м, 1H), 1,14 (т, $J=5,6$ Гц, 6H).

Приклад 1.18. Одержання солі N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)етанаміну гідрохлориду (18).



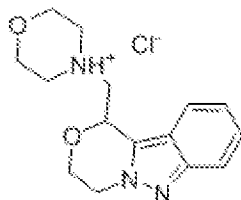
Сполуку 18 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-22 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (92 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 232 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,36 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=12,8$, 3,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, $J=12,8$, 8,4 Гц, 1H), 2,79-2,75 (м, 2H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 1.19. Одержання солі 1-(піролідин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу гідрохлориду (19).



Сполуку 19 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-26 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (біла тверда речовина); МС (EI): м/з 258 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, d⁴-метанол): δ 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,82-5,94 (м, 1H), 4,66-4,78 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 2H), 4,27-4,40 (м, 1H), 4,14-4,25 (м, 1H), 3,84-3,99 (м, 2H), 3,67-3,81 (м, 1H), 3,39-3,54 (м, 1H), 3,22-3,31 (м, 1H), 1,96-2,38 (м, 4H).

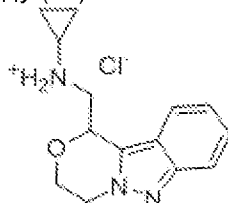
Приклад 1.20. Одержання солі 1-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу гідрохлориду (20).



20

Сполуку 20 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 19, але з використанням морфоліну замість піролідину в методиці прикладу 1.U. (біла тверда речовина); МС (EI): м/з 274 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, d⁴-метанол): δ 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,99-6,07 (м, 1H), 4,57-4,66 (м, 1H), 4,66-4,76 (м, 2H), 4,26-4,38 (м, 1H), 4,05-4,21 (м, 3H), 3,90-4,03 (м, 2H), 3,76-3,88 (м, 2H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,38-3,56 (м, 2H).

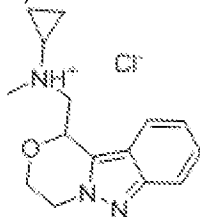
Приклад 1.21. Одержання солі N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)циклопропанаміну гідрохлориду (21).



21

Сполуку 21 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 19, але з використанням циклопропіламіну замість піролідину в методиці прикладу 1.U. (біла тверда речовина); МС (EI): м/з 244 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, d⁴-метанол): δ 7,85-8,10 (м, 1H), 7,46-7,79 (м, 2H), 7,24-7,44 (м, 1H), 5,69-5,89 (м, 1H), 4,50-4,77 (м, 3H), 4,22-4,37 (м, 1H), 4,03-4,15 (м, 1H), 3,74-3,89 (м, 1H), 2,86-2,99 (м, 1H), 0,84-1,14 (м, 4H).

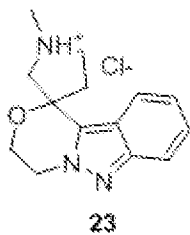
Приклад 1.22. Одержання солі N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метилциклопропанаміну гідрохлориду (22).



22

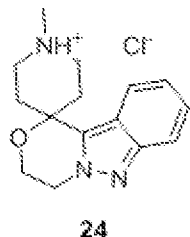
Сполуку 22 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 21 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (50,0 мг); МС (EI): м/з 258 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, d⁴-метанол): δ 8,10-8,20 (м, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 1H), 5,95-6,25 (м, 1H), 4,57-4,80 (м, 3H), 4,30-4,40 (м, 2H), 3,89-4,14 (м, 1H), 3,10-3,30 (м, 4H), 1,16-1,46 (м, 2H), 0,94-1,14 (м, 2H).

Приклад 1.23. Одержання 1'-метил-3,4-дигідроспіро[[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1,3'-піролідин]-1'-ію хлориду (23).



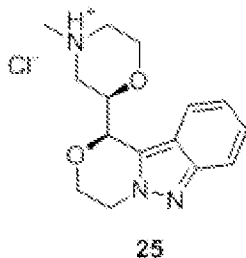
Сполуку 23 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-27 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (160 мг, біла тверда речовина, 95 %); МС (EI): m/z 244 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,69 (дд, $J=19,6$, 8,6 Гц, 2H), 7,29 (дд, $J=13,5$, 5,6 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 4,47 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,23-4,15 (м, 2H), 3,12-2,98 (м, 3H), 2,83 (дд, $J=14,8$, 8,6 Гц, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H).

Приклад 1.24. Одержання 1'-метил-3,4-дигідроспіро[[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1,4'-піперидин]-1'-ію хлориду (24).



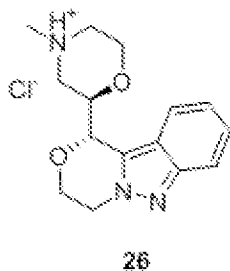
Сполуку 24 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 23, але з використанням трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.I. (160 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 258 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,75 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,04 (ддд, $J=8,4$, 6,7, 0,7 Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 2H), 4,23-4,11 (м, 2H), 2,79 (дд, $J=6,8$, 5,4 Гц, 2H), 2,51-2,40 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,07-1,94 (м, 2H).

Приклад 1.25. Одержання (2R)-2-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-4-метилморфолін-4-ію хлориду (25).



Сполуку 25 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-29 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (160 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 274 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,69 (дд, $J=12,1$, 8,6 Гц, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,04 (дд, $J=7,9$, 7,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,55 (ддд, $J=13,4$, 9,3, 4,1 Гц, 1H), 4,50-4,35 (м, 2H), 4,24 (дт, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,88 (дд, $J=11,5$, 2,3 Гц, 1H), 3,64 (тд, $J=11,5$, 2,4 Гц, 1H), 2,82 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,21 (т, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H).

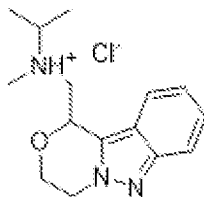
Приклад 1.26. Одержання (2R)-2-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-4-метилморфолін-4-ію хлориду (26).



Сполуку 26 одержували з використанням методики, аналогічної до такої для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-30 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу

1.1. (160 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 274 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,74-7,63 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 5,30 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,61-4,49 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 4,26 (ддд, $J=10,3, 4,5, 2,3$ Гц, 1H), 4,10-3,97 (м, 2H), 3,81 (тд, $J=11,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,67 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,21-2,14 (м, 2H).

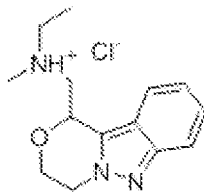
5 Приклад 1.27. Одержання N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метилпропан-2-аміну хлориду (27).



27

10 Сполуку 27 одержували з використанням методики, аналогічної до такої для сполуки 3, але з використанням сполуки 17 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (95 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 260 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,16 (дд, $J=28,7, 8,5$ Гц, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,51-7,43 (м, 1H), 6,20-6,01 (м, 1H), 4,89-4,74 (м, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,39 (ддд, $J=12,5, 8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,15-3,75 (м, 3H), 3,17 (с, 2H), 2,95 (с, 1H), 1,47 (ддд, $J=23,4, 12,7, 6,7$ Гц, 6H).

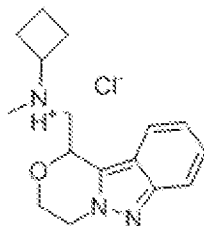
15 Приклад 1.28. Одержання N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метиленаміну хлориду (28).



28

20 Сполуку 28 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 18 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (130 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,17-8,01 (м, 1H), 7,82-7,63 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,72-4,57 (м, 2H), 4,42-4,30 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 3,11 (дд, $J=55,7, 1,5$ Гц, 3H), 1,46 (дт, $J=33,4, 7,3$ Гц, 3H).

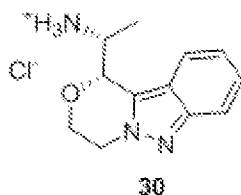
Приклад 1.29. Одержання N-((3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метилциклобутанамінію хлориду (29).



29

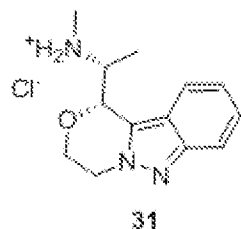
25 Сполуку 29 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 16 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (130 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 272 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,68 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 5,34 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,62-4,50 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,12-4,00 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,81 (дд, $J=13,7, 9,2$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,09-1,91 (м, 3H), 1,77-1,58 (м, 3H).

30 Приклад 1.30. Одержання (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)етанамінію хлориду (30).



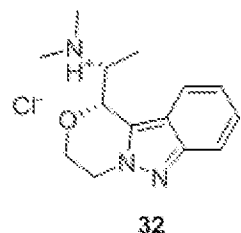
Сполуку 30 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-32 замість проміжного продукту I-8 в методиці прикладу 1.3. (55,0 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 218 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, d^4 -метанол): δ 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,58-5,63 (м, 1H), 4,51-4,75 (м, 3H), 4,36-4,46 (м, 1H), 4,18-4,29 (м, 1H), 1,12 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 1.31. Одержання (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-N-метиленамінію хлориду (31).



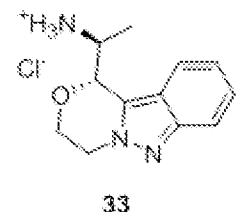
Сполуку 31 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-34 замість проміжного продукту I-8 в методиці прикладу 1.3. (300 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 232 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, d^4 -метанол): δ 7,79 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,67-5,76 (м, 1H), 4,48-4,72 (м, 3H), 4,17-4,34 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Приклад 1.32. Одержання (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-N, N-диметилетанамінію хлориду (32).



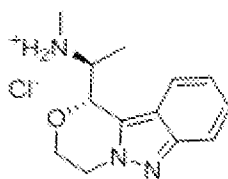
Сполуку 32 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 31 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (150 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, d^4 -метанол): δ 7,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,00-6,10 (м, 1H), 4,68-4,80 (м, 1H), 4,55-4,67 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 1H), 4,28 (тд, $J=11,7, 3,5$ Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Приклад 1.33. Одержання (+/-)-rel-(R)-1-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)етанамінію хлориду (33).



Сполуку 33 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-33 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (100 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 218 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, d^4 -метанол): δ 7,93 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,52-5,56 (м, 1H), 4,53-4,73 (м, 3H), 4,32-4,41 (м, 1H), 4,18-4,28 (м, 1H), 1,67 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

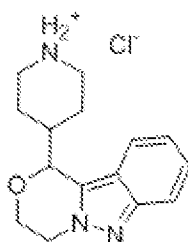
Приклад 1.34. Одержання (+/-)-rel-(R)-1-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-N-метилетанамінію хлориду (34).



34

Сполуку 34 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 31, але з використанням проміжного продукту I-33 замість проміжного продукту I-32 в методиці прикладу 1.Y. (110 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 232 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, d_4 -метанол): δ 7,95-8,12 (м, 1H), 7,59-7,86 (м, 2H), 7,35-7,54 (м, 1H), 5,57-5,73 (м, 1H), 4,56-4,86 (м, 3H), 4,21-4,42 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,72 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 3H).

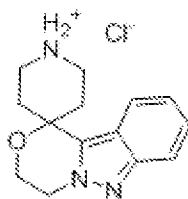
Приклад 1.35. Одержання 4-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)піперидин-1-ію хлориду (35).



35

Сполуку 35 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (293 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 258,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,16 (д, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 2H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,56 (д, 1H), 3,31-3,39 (м, 1H), 3,19-3,29 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 2H), 1,86-1,81 (м, 1H), 1,37 (д, 1H).

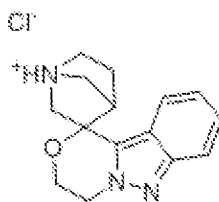
Приклад 1.36. Одержання 3',4'-дигідроспіро[піперидин-4,1'-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол]-1-ію хлориду (36).



36

Сполуку 36 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (175 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 244,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,20 (д, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,46 (т, 1H), 4,66 (розш, 2H), 4,42 (розш, 2H), 3,51 (розш, 4H), 2,79 (розш, 2H), 2,43 (д, 2H).

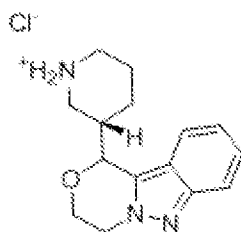
Приклад 1.37. Одержання 3',4'-дигідро-4-азаспіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,1'-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол]-4-ію хлориду (37).



37

Сполуку 37 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-ону замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (240 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 256,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 7,81-7,79 (м, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 4,65-4,57 (м, 3H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,13 (дд, 1H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,80-3,70 (м, 3H), 3,50 (дд, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H).

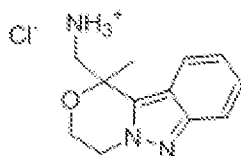
Приклад 1.38. Одержання (3S)-3-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)піперидин-1-ію (38).



38

Сполуку 38 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням (S)-трет-бутил-3-формілпіперидин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (120 мг, блідо-коричнева тверда речовина); МС (EI): m/z 258,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,03-7,96 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 5,48-5,44 (м, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,58-4,53 (м, 2H), 4,21-4,13 (м, 1H), 3,69-3,68 (м, 0,4H), 3,41-3,30 (м, 1,6H), 3,06-2,88 (м, 3H), 2,17-1,89 (м, 2,6 H), 1,76-1,61 (м, 0,8H), 1,38-1,29 (м, 0,6H).

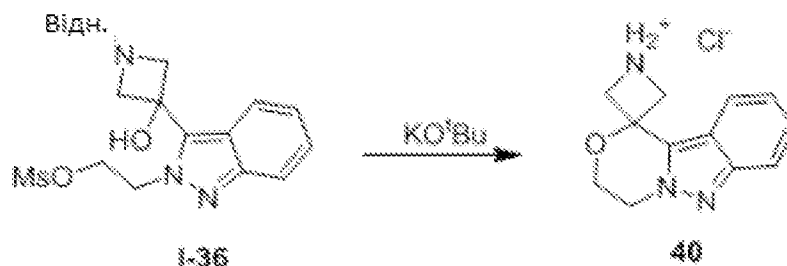
Приклад 1.39. Одержання (1-метил-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метанамінію хлориду (39).



39

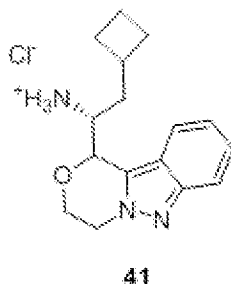
Сполуку 39 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням трет-бутил-(2-охопропіл)карбамату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (80 мг, блідо-коричнева тверда речовина); МС (EI): m/z 218,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,06 (д, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 4,76-4,69 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 2H), 3,86 (д, 1H), 3,67-3,65 (м, 1H), 1,92 (с, 3H).

Приклад 1.40. Одержання 3',4'-дигідроспіро[азетидин-3,1'-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол]-1-ію хлориду (40).



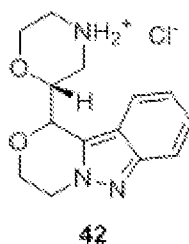
До розчину проміжного продукту I-36 (440 мг, 1,07 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали трет-бутоксид калію (0,36 г, 3,21 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і гасили 10 мл води. Сиру реакційну суміш екстрагували етилацетатом (330 мл), комбіновану органічну фазу сушили над сульфатом натрію і тверду речовину вилучали фільтрацією. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали препаративною ТРХ (етилацетат:петролейний ефір=2:1) для одержання білої пінистої твердої речовини. До твердої речовини додавали 5 мл HCl-Метанолу (3 Н) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували у вакуумі для одержання сполуки 40. (92 мг, 35 %, блідо-коричнева тверда речовина); МС (EI): m/z 216,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,86-7,85 (м, 1H), 7,59-7,58 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 4,79-4,78 (м, 2H), 4,40-4,38 (м, 2H), 4,33-4,32 (м, 2H), 4,25-4,23 (м, 2H).

Приклад 1.41. Одержання (1R)-2-циклобутил-1-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)етан-1-амінію (41).



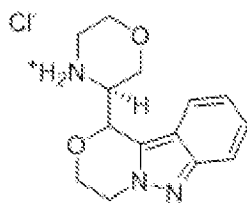
Сполуку 41 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням (R)-трет-бутил (1-циклобутил-3-оксопропан-2-іл)карбамату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.В, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (97 мг, блідо-коричнева тверда речовина); МС (EI): m/z 272,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,90-7,83 (м, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 5,69 & 5,60 (с & с, 1H), 4,78-4,57 (м, 3H), 4,26-4,06 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 0,5H), 2,33-2,19 (м, 2H), 2,09-1,76 (м, 4,5H), 1,68-1,48 (м, 1H), 1,38-1,25 (м, 1H).

Приклад 1.42. Одержання (2R)-2-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)морфолін-4-ію хлориду (42).



Сполуку 42 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням (R)-трет-бутил-2-формілморфолін-4-карбоксилату замість трет-бутил метил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.В, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (41 мг, світло-біла тверда речовина); МС (EI): m/z 260,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,05-8,03 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 1H), 5,65-5,47 (м, 1H), 4,77-4,46 (м, 4H), 4,30-4,21 (м, 1,4H), 4,04-3,90 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 0,6H), 3,66-3,64 (м, 0,6H), 3,49-3,13 (м, 3,4H).

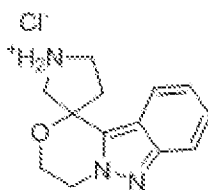
Приклад 1.43. Одержання (3S)-3-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)морфолін-4-ію хлориду (43).



43

Сполуку 43 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням (S)-трет-бутил-3-формілморфолін-4-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.В, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (75 мг, світло-біла тверда речовина); МС (EI): м/з 260,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,95-7,94 (м, 1H), 7,73-7,72 (м, 1H), 7,56-7,55 (м, 1H), 7,34-7,33 (м, 1H), 4,71-4,50 (м, 4H), 4,27-4,20 (м, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,61-3,43 (м, 3H).

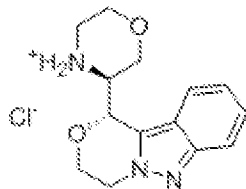
Приклад 1.44. Одержання 3',4'-дигідроспіро[піролідин-3,1'-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол]-1-ію хлориду (44).



44

Сполуку 44 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для проміжного продукту I-4, але з використанням трет-бутил-3-окспіролідин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.В, з подальшим гідрохлоруванням з використанням методики, аналогічної до такої, що описана в прикладі 1.3. (90 мг, блідо-жовта тверда речовина); МС (EI): м/з 229,9 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,08-8,07 (м, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 4,66-4,65 (м, 2H), 4,46-4,45 (м, 2H), 3,89-3,65 (м, 4H), 2,80-2,79 (м, 2H).

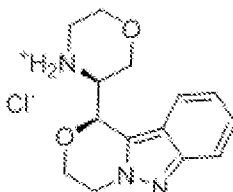
Приклад 1.45. Одержання (+/-)-(S)-3-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)морфолін-4-ію хлориду (45).



45

Сполуку 45 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-39 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (0,19 г); МС (EI): м/з 260 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,66-7,60 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 5,15-5,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 3H), 3,95-3,94 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,66-3,64 (м, 1H), 3,50-3,49 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 2H), 3,06-2,99 (м, 2H).

Приклад 1.46. Одержання (+/-)-(S)-3-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)морфолін-4-ію хлориду (46).

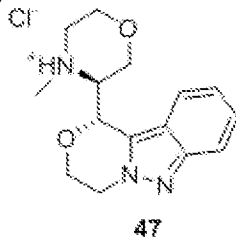


46

Сполуку 46 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-40 замість проміжного продукту I-7 в

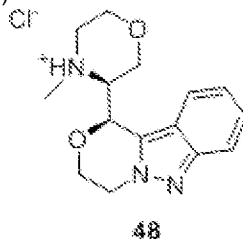
методиці прикладу 1.1. (0,12 г); МС (EI): m/z 260 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,70-7,60 (м, 2 H), 7,31-7,29 (м, 1 H), 7,11-7,09 (м, 1H), 5,13-5,12 (д, $J=3,6$ Гц, 1 H), 4,65-4,55 (м, 1 H), 4,48-4,38 (м, 2 H), 4,01-3,98 (м, 2 H), 3,86-3,78 (м, 2 H), 3,68-3,64 (м, 1 H), 3,58-3,52 (м, 1 H), 2,96-2,84 (м, 2 H).

- 5 Приклад 1.47. Одержання (+/-)-(3S, 4R)-3-((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-4-метилморфолін-4-ію хлориду (47).



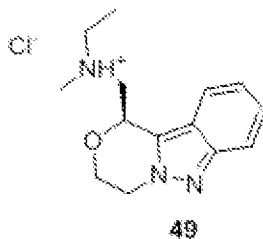
Сполуку 47 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-39 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (0,08 г); МС (EI): m/z 274 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,71-7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64-7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,12-7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 3H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,79-3,78 (м, 1H), 3,70-3,69 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,35-3,34 (м, 1H), 3,02-3,00 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3 H), 2,55-2,54 (м, 1 H).

- 15 Приклад 1.48. Одержання (+/-)-(3S, 4R)-3-((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)-4-метилморфолін-4-ію хлориду (48).



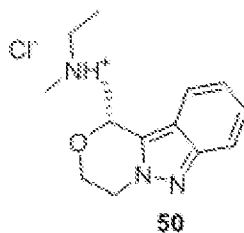
Сполуку 48 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням проміжного продукту I-40 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (0,11 г); МС (EI): m/z 274 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,98-7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66-7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,56-4,39 (м, 3H), 3,96-3,95 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 1H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,45-2,44 (м, 1 H), 2,13 (с, 3 H).

- 20 Приклад 1.49. Одержання N-(((S)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)-N-метилетанамінію хлориду (49).



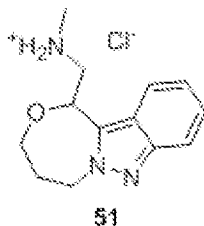
Сполуку 49 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням ацетальдегіду замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.F. (1,5 г, вихід 88 %); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,13-8,08 (м, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 6,05-6,03 (м, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 2H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 0,41H), 3,55-3,36 (м, 1,57H), 3,18 (с, 1,77H), 3,04 (с, 1,21H), 1,50 (т, $J=7,3$ Гц, 1,24H), 1,42 (т, $J=7,3$ Гц, 1,76H).

- 30 Приклад 1.50. Одержання N-(((R)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)-N-метилетанамінію хлориду (50).



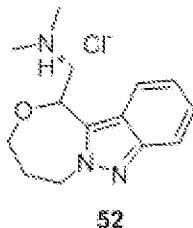
Сполуку 50 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 4, але з використанням ацетальдегіду замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.Ф. (1,4 г); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,12-8,07 (м, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 6,04-6,00 (м, 1H), 4,80-4,73 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 2H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,21-4,09 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 0,41H), 3,49-3,36 (м, 1,63H), 3,18 (с, 1,78H), 3,04 (с, 1,19H), 1,50 (т, $J=7,3$ Гц, 1,23H), 1,42 (т, $J=7,3$ Гц, 1,77H).

Приклад 1.51. Одержання 1-(4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)-N-метилметанамінію хлориду (51).



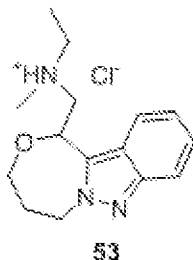
Сполуку 51 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-46 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (60 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 232 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,00-4,98 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,22-4,00 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,27 (розш-с, 2H).

Приклад 1.52. Одержання 1-(4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)-N, N-диметилметанамінію хлориду (52).



Сполуку 52 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 51 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.Ф. (128 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 2H), 7,51-7,40 (м, 1H), 6,01-5,83 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,47 (дт, $J=12,4$, 4,6 Гц, 1H), 4,33-4,19 (м, 3H), 3,18 (д, $J=5,7$ Гц, 6H), 2,36-2,22 (м, 2H).

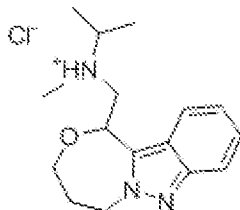
Приклад 1.53. Одержання N-((4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-*b*]індазол-1-іл)метил)-N-метилетанамінію хлориду (53).



Сполуку 53 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 52, але з використанням ацетальдегіду замість формальдегіду в методиці прикладу 1.Ф. (118 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 260 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H),

4,92-4,89 (м, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,17-1,85 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 1.54. Одержання N-((4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метилпропан-2-амінію хлориду (54).



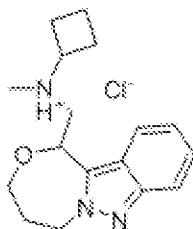
54

5

Сполуку 54 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 52, але з використанням ацетону замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.F. (142 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 274 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,50 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 1H), 7,01-6,87 (м, 1H), 5,05 (дд, J=5,5, 3,4 Гц, 1H), 4,87-4,71 (м, 1H), 4,61-4,46 (м, 1H), 4,24-4,13 (м, 1H), 3,66 (дд, J=13,5, 9,1 Гц, 1H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,94 (д, J=13,5 Гц, 1H), 2,89-2,76 (м, 1H), 2,29 (д, J=2,9 Гц, 3H), 1,94 (дд, J=41,8, 2,9 Гц, 2H), 0,92 (ддд, J=9,5, 6,6, 2,8 Гц, 6H).

10

Приклад 1.55. Одержання N-((4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метил)-N-метилциклобутанамінію хлориду (55).



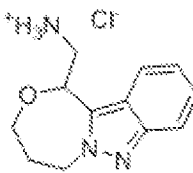
55

15

Сполуку 55 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 52, але з використанням циклобутанону замість параформальдегіду в методиці прикладу 1.F. (99 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 286 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,56 (дд, J=18,2, 8,7 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 5,49 (дд, J=11,1, 2,9 Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 2H), 4,33 (дт, J=12,5, 3,8 Гц, 1H), 4,14-3,83 (м, 4H), 2,88 (д, J=10,5 Гц, 3H), 2,48-2,12 (м, 4H), 2,00 (дд, J=18,7, 4,1 Гц, 2H), 1,77 (дд, J=18,2, 10,2 Гц, 2H).

20

Приклад 1.56. Одержання (4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метанамінію хлориду (56).



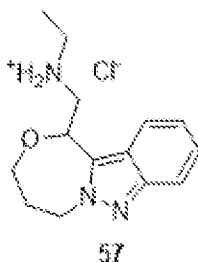
56

25

Сполуку 56 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-51 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (89 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 218 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,76 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 5,38 (дд, J=10,8, 3,0 Гц, 1H), 4,91-4,79 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 3,84 (с, 1H), 2,26-2,10 (м, 2H).

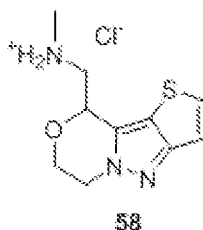
30

Приклад 1.57. Одержання N-((4,5-дигідро-1H, 3H-[1,4]оксазепіно[4,3-b]індазол-1-іл)метил)етанамінію хлориду (57).



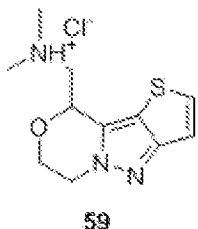
Сполуку 57 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-52 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (72 мг, біла тверда речовина) у вигляді твердої речовини; МС (EI): m/z 246 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=8,1$, 7,0 Гц, 1H), 5,58 (дд, $J=10,8$, 2,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,55-4,37 (м, 1H), 4,22-4,04 (м, 2H), 4,01 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,33-3,27 (м, 2H), 2,24 (дд, $J=10,5$, 5,8 Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Приклад 1.58. Одержання 1-(6,7-дигідро-9H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)-N-метилметанамінію хлориду (58).



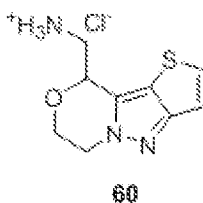
Сполуку 58 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-58 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (53 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 224 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,44-5,42 (м, 1H), 4,54-4,38 (м, 3H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

Приклад 1.59. Одержання 1-(6,7-дигідро-9H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)-N, N-диметилметанамінію хлориду (59).



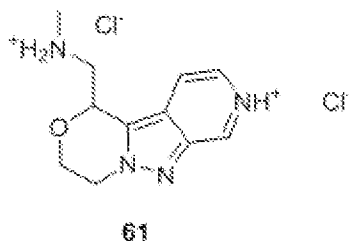
Сполуку 59 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 58 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (56 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 238 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,31 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,98 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 2H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,07 (тд, $J=11,4$, 3,5 Гц, 1H), 2,79 (квд, $J=12,5$, 6,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 6H).

Приклад 1.60. Синтез ((6,7-дигідро-9H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-9-іл)метанамінію хлориду (60).



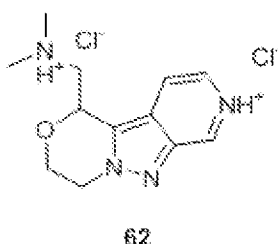
Сполуку 60 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-63 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (56 мг, біла тверда речовина); МС (EI): m/z 210 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4): δ 7,63 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,38 (дд, $J=7,7$, 2,8 Гц, 1H), 4,57-4,45 (м, 2H), 4,44-4,36 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,65 (дд, $J=13,4$, 2,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=13,5$, 7,8 Гц, 1H).

Приклад 1.61. Синтез 1-((метиламонію)метил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3',4':3,4]піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-8-ію хлориду (61).



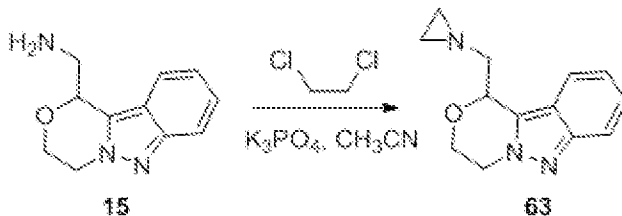
Сполуку 61 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 1, але з використанням проміжного продукту I-68 замість проміжного продукту I-7 в методиці прикладу 1.1. (55,4 мг, жовта тверда речовина); МС (EI): m/z 219 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4): δ 9,79 (с, 1H), 8,54 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,82-5,79 (м, 1H), 4,86-4,84 (м, 2H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 2,89 (с, 3H).

Приклад 1.62. Синтез 1-((диметиламонію)метил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3',4':3,4]піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-8-ію хлориду (62).



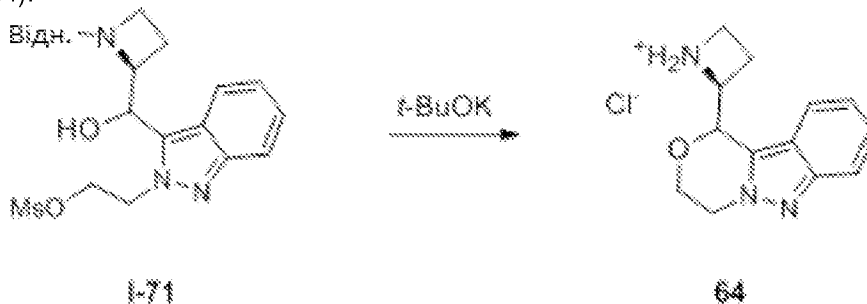
Сполуку 62 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 61 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (60 мг, жовта тверда речовина); МС (EI): m/z 233 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4): δ 9,79 (с, 1H), 8,58 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,98-5,94 (м, 1H), 5,45-5,42 (м, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,44-4,38 (м, 2H), 4,30-4,22 (м, 2H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,02 (с, 3H).

Приклад 1.63. Одержання 1-(азирідин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазолу (63).



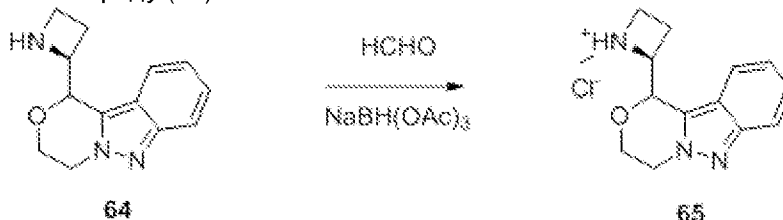
До розчину сполуки 15 (0,34 г, 1,67 ммоль) у суміші дихлоретану/ацетонітрилу (4 мл/2 мл) додавали твердий K_3PO_4 (354 мг, 1,67 ммоль) у герметичній пробірці. Реакційну суміш перемішували при $130^\circ C$ протягом 3 годин. Сиру реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі і осад очищали хроматографією на силікагелі. Сполуку 63 одержували у вигляді жовтого масла (90 мг, 20 %, МС (EI): m/z 230 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц $CDCl_3$): δ 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 7,13-7,00 (м, 1H), 5,55-5,32 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,18-4,05 (м, 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,76-2,72 (м, 1H), 1,89-1,87 (м, 2H), 1,36-1,30 (м, 2H).

Приклад 1.64. Одержання (2S)-2-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)азетидин-1-ію хлориду (64).



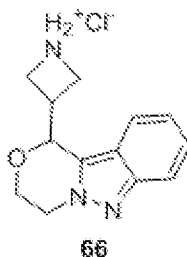
Сполуку 64 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 40, але з використанням проміжного продукту I-71 замість проміжного продукту I-36 в методиці прикладу 1.40. (129 мг у вигляді білої твердої речовини). МС (EI): m/z 230 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7,78 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,33 (розш-с, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,57-2,54 (м, 1H).

Приклад 1.65. Одержання ((2S)-2-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-1-метилазетидин-1-ію хлориду (65).



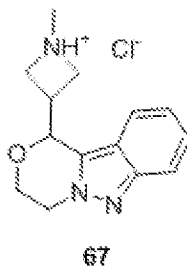
Сполуку 65 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 64 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. (49,8 мг, у вигляді безбарвного масла). МС (EI): m/z 244 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,43-5,41 (м, 1H), 4,74-4,65 (м, 2H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 2,49 (с, 3H).

Приклад 1.66. Одержання 3-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)азетидин-1-ію хлориду (66).



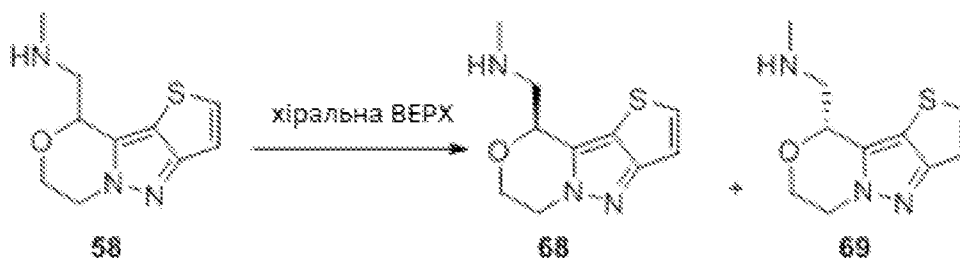
Сполуку 66 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням трет-бутил-3-формілазетидин-1-карбоксилату замість трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату в методиці прикладу 1.B. МС (EI): m/z 230 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,80 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 5,47 (розш, 1H), 4,71-4,68 (м, 3H), 4,40-4,30 (м, 3H), 4,05-3,87 (м, 3H).

Приклад 1.67. Одержання 3-(3,4-дигідро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]індазол-1-іл)-1-метилазетидин-1-ію хлориду (67).



Сполуку 67 одержували з використанням методики, аналогічної до такої, що описана для сполуки 3, але з використанням сполуки 66 замість сполуки 1 в методиці прикладу 1.F. МС (EI): m/z 244 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,87-7,80 (м, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,81-4,58 (м, 4H), 4,35-4,29 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 3H), 2,92 (с, 3H).

Приклад 1.68. Одержання (S)-1-(6,7-дигідро-9H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-9-іл)-N-метилметанаміну (68) і (R)-1-(6,7-дигідро-9H-тієно[3',2':3,4]піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-9-іл)-N-метилметанаміну (69).



Сполуку 58 (4,0 г, 17,9 ммоль) розділяли на її енантіомери 68 і 69 хіральною ВЕРХ з використанням колонки IC 20*250 мм, 5 мкм (Daicel) і рухомої фази CO₂/MeOH (0,2 %NH₄OH)=65/35. Швидкість течії склала 80 г/хв, опір потоку склав 100 Бар і період циклу автоматичних ін'єкцій склав 5,3 хв. Сполуку 68 (2,0 г, 50 %, час утримання 2,74 хв) одержували у вигляді безбарвного масла. МС (EI): м/з 224 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,57-5,55 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 3H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 2,84 (с, 3H). Сполуку 69 (2,0 г, 50 %, час утримання 4,46 хв) одержували у вигляді білої твердої речовини. МС (EI): м/з 224 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,47-5,45 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 3H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,83 (с, 3H).

Приклад 2. Біологічні аналізи.

Приклад 2.1. Тест підвішування за хвіст.

Тест підвішування за хвіст (TST) являє собою скринінговий тест у гризунів для потенційних (людських) антидепресантних лікарських засобів. Він оснований на припущенні, що тварина буде активно намагатися уникнути стимулів, що викликають відразу (стресових). Якщо уникнення неможливо, тварина у остаточному підсумку перестане намагатися ("здасться"). В TST, мишу підвішують за хвіст так, щоб її тіло висіло у повітрі, головою вниз. Миші на початку намагаються підняти голову нагору і видратися по твердій поверхні. Коли тварина перестає боротися і висить нерухомою, її розцінюють як таку, "що здалася". Більш короткі періоди нерухомості є характерними для антидепресанто- подібної активності. Відповідно, більш тривалі періоди нерухомості розцінюються показовими для депресивно-подібного стану. Було показано, що лікування антидепресантами буде зменшувати час, який тварина перебуває нерухомою. Див. загалом L. Steru et al., *Psychopharmacology* (Berl). 1985;85(3):367-70; B. Thierry et al., *Psychopharmacology* 1986;90:284-85.

Методика. Дорослі самці мишей CD1 (Charles River Laboratories) одержували або носій (стерильну воду або сольовий розчин, 10 мл/кг) або сполуку (30 мг/кг) за допомогою і/п ін'єкції за 30 хв до проведення тесту підвішування за хвіст. У такому тесті тварин підвішували за хвіст протягом 10 хв, протягом вказаного часу вимірювали час, проведений нерухомою.

Сполука

Сполука	Середній загальний час нерухомості (сек)	Стандартна помилка середнього	p значення (сполука vs носій)
2	76,6	25,9	0,0001
4	74,9	13,0	0,0001
6	175,2	35,1	0,020
7	132,9	20,7	0,0012
8	237,5	30,0	0,12
9	189,4	18,8	0,0078
22	374,0	27,8	0,73
27	144,2	34,5	0,0002
28	98,0	33,9	0,0001
29	115,0	25,1	0,0001
50	84,5	18,9	0,0005
61	162,0	26,6	0,0001
68	86,1	30,6	0,0001

Приклад 2.2. Нейрофармакологічний аналіз (SmartCube).

З метою додаткової демонстрації здатності встановлених сполук лікувати неврологічні і психіатричні захворювання і розлади, сполуки за прикладами оцінювали з використанням нейрофармакологічного скринінгу, описаного S.L. Roberds et al., *Front. Neurosci.* 2011 Sep

9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Як повідомляється у Roberds, оскільки психіатричні захворювання звичайно виникають у результаті розладів взаємодії клітина-клітина або циркуляції, інтактні системи є корисними у визначенні покращення кінцевих точок, що стосуються захворювання. Такі кінцеві точки звичайно є поведінковими за природою, що часто вимагають людського спостереження і інтерпретації. Для полегшення тестування множини сполук відносно поведінкових ефектів, важливих для психіатричного захворювання, Psychogenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") розробили SmartCube, автоматизовану систему, в якій поведінку мишей, що одержували сполуку, записували на цифрове відео і аналізували комп'ютерним алгоритмом. (D. Brunner et al., Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112). PGI аналітичні системи використовували дані з SmartCube для порівняння поведінкового підпису сполуки, що тестується, з базою даних поведінкових ознак, одержаних з використанням великої групи окремих контрольних сполук. (Склад бази даних, а також підтвердження методу додатково описано у Roberds). Таким чином, нейрофармакологічні ефекти сполуки, що тестується, можуть бути передбачені за подібністю з основними класами сполук, такими як антипсихотичні засоби, анкіолітики і антидепресанти.

Система SmartCube дає ознаки активності, що показують імовірність того, що активність сполуки, що тестується, у дозі, що вводиться, відповідає заданому класу нейрофармакологічних засобів. (Див., наприклад, Roberds, Figures 2 і 3). Сполуку, що тестується, одночасно порівнювали з множиною класів засобів; отже, окрему імовірність одержували для кожного оціненого поведінкового ефекту (наприклад, анкіолітична активність, знеболювальна активність і ін.). В таблиці 2 і 2B, такі імовірності наведені для кожного поведінкового ефекту, оціненого, як вказано далі:

LOQ≤	+	<5 %
5 %≤	++	<25 %
25 %≤	+++	<50 %
50 %≤	++++	

де LOQ являє собою межу кількісного визначення.

Встановлені сполуки розчиняли в суміші Pharmasolve (N-метил-2-піролідон), поліетиленгліколю і пропіленгліколю і вводили і/п інтраперитонеально до поведінкового тесту. Для кожної сполуки ін'єкції вводили у 3 різних дозах. Для кожного оціненого поведінкового ефекту наведені результати для найбільш ефективної доз(и).

Таблиця 2

Сполука	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
1	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	++++	+
3	++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
4	++++	+	+	+	+	++	++	++	+	++	++
5	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
6	+++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
7	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
8	+++	++	+	++	+	+	++	++	++	+	+
9	++	+	+	+	+	++	++	++	+	+	+++
10	++++	++	+	++	+	+	+	++	++	+	+
11	+++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	++	++	+	+	++	+	++	+++	+	+	+
14	++	+++	+	++	+	+	++	+	+	+	+
15	++	+	+	+	+	++++	+	++	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++
18	+	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
19	+++	++	+	+	+	+	++	++	+	+	+
20	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
21	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+
22	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	++	++

Таблиця 2

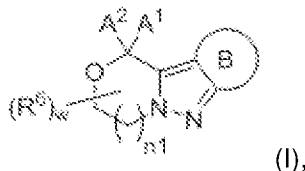
Сполука	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
23	++	++++	+	+	+	+	++	++	+	+	+
24	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
25	++	++	+	+	+	++	+	++	+	+	+
26	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
27	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
28	++++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	++
29	+++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	+
30	++	+++	+	+	+	++	+	++	+	++	+
31	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
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	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
l-4	++++	+++	++	+	+	++	+	+	+	++	+
63	++	+	++	+	+	+	+	+++	+	+	+
64	++	++	+	+	+	++++	+	++	+	+	+++
65	++	++	++	+	+	+	++	+++	++	+	+
66	++	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
67	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
68	++++	++	++	+	+	++	+	++	+	++++	++
69	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++

DP: антидепресант; AX: анкіолітик; SD: седативне снотворне; PS: антипсихотичний засіб; MS: стабілізатор настрою; AD: СДУГ; CE: когнітивний підсилювач; AG: знеболювальні; XG: анкіогенні; HA: галюциногенні; UN: нехарактеризована активність на ЦНС

5 Деякі варіанти здійснення наданого винаходу перераховані нижче. У таких наведеннях, варіант здійснення, що описує "сполуку" з посиланням на інший перерахований варіант

здійснення винаходу, або яка сама по собі чітко означає "або її фармацевтично прийнятну сіль" або яка належить винятково до перерахованого варіанту здійснення винаходу, які є, охоплюють і вільні сполуки і її фармацевтично прийнятні солі. За традицією фраза "або її фармацевтично прийнятна сіль" чітко вказується, коли чітко вказується структурна формула сполуки, але немає відмінностей у включенні або виключенні фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, обидва варіанта здійснення винаходу 1 і 2 охоплюють обидві вільні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі.

1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃; або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1-3 гетероатомів циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;

A¹ являє собою -H або C₁₋₃ алкіл; і

A² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰;

або A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють



m дорівнює 0, 1 або 2;

n₁ дорівнює 1 або 2;

n₂ дорівнює 0 або 1;

n₃ дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

R являє собою -H або C₁₋₃ алкіл; або R являє собою -CH₂-(X), -CH₂CH₂-(X), -CH₂-(Z) або -CH₂CH₂-(Z);

кожний варіант R⁵ незалежно являє собою галоген, -CH₃ або етил;

кожний варіант R⁶ незалежно являє собою галоген або -CH₃;

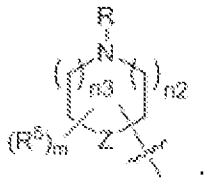
R⁷ являє собою -H або C₁₋₃ алкіл;

R⁸ являє собою -H або C₁₋₃ алкіл, який є незаміщеним або заміщеним C₃-C₆ циклоалкілом;

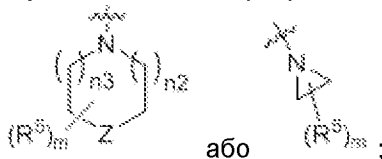
R⁹ являє собою -H, C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл; і

R¹⁰ являє собою -H або C₁-C₃ алкіл;

або R⁹ і R¹⁰, разом з атомами, до якого вони прикріплені, утворюють



або R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



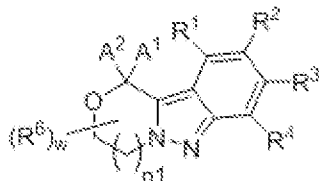
w дорівнює 0, 1 або 2;

X являє собою CH або CH₂; і

Z являє собою CH, CH₂ або O.

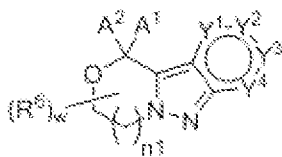
2. Сполука варіанта здійснення винаходу 1, де A¹ являє собою -H або -CH₃.

3. Сполука за варіантом здійснення винаходу 2, де A^1 являє собою -H.
 4. Сполука за будь-яким варіантом здійснення винаходу 1-3, де:
 w дорівнює 1 або 2; і
 кожний варіант R_6 являє собою -CH₃.
 5. Сполука за будь-яким варіантом здійснення винаходу 1-3, де w дорівнює 0.
 6. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-5, де n1 дорівнює 1.
 7. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-5, де n1 дорівнює 2.
 8. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-7 формули (I-1):



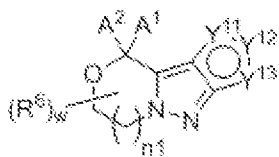
(I-1),

- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.
 9. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 8, де щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою -H.
 15 10. Сполука за варіантом здійснення винаходу 8, де щонайменше три з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою -H.
 11. Сполука за варіантом здійснення винаходу 8, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.
 12. Сполука за варіантом здійснення винаходу 11, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl.
 20 13. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-7 за формулою (I-2):



(I-2),

- або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 Y^1 являє собою N або CR^{1'};
 Y^2 являє собою N або CR^{2'};
 Y^3 являє собою N або CR^{3'}; і
 Y^4 являє собою N або CR^{4'};
 де 1-3 Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N; і
 R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.
 14. Сполука за варіантом здійснення винаходу 13, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.
 15. Сполука за варіантом здійснення винаходу 14, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою незалежно -H, -F або -Cl.
 35 16. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 13-15, де 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою N.
 17. Сполука за варіантом здійснення винаходу 16, де щонайменше 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою CH.
 18. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 13-15, де 1 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являє собою N.
 40 19. Сполука за варіантом здійснення винаходу 18, де щонайменше 2 з Y^1 , Y^2 , Y^3 і Y^4 являють собою CH.
 20. Сполука за варіантом здійснення винаходу 18 або 19, де Y^3 являє собою N.
 21. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-7 за формулою (I-3):



(I-3),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y^{11} являє собою CR^{11} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{11} ;

Y^{12} являє собою CR^{12} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{12} ; і

Y^{13} являє собою CR^{13} або гетероатом, що вибирається з O, S, N і NR^{13} ;

5 де щонайменше один з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом;

R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃; і

R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою незалежно -H або -CH₃.

22. Сполука за варіантом здійснення винаходу 21, де R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.

10 23. Сполука за варіантом здійснення винаходу 22, де R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

24. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 21-23, де 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми.

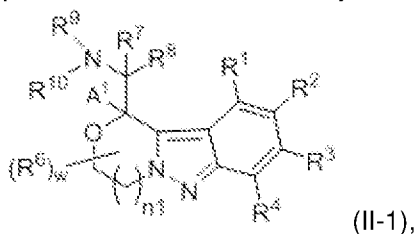
25. Сполука за варіантом здійснення винаходу 24, де 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою CH.

15 26. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 21-23, де 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом.

27. Сполука за варіантом здійснення винаходу 26, де щонайменше 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою CH.

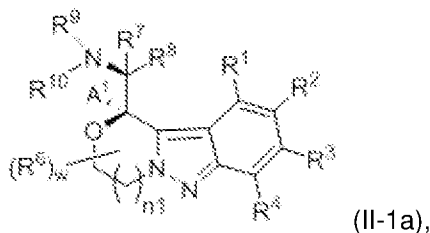
28. Сполука за варіантом здійснення винаходу 26 або 27, де Y^{11} являє собою S.

20 29. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 8-12, формули (II-1):



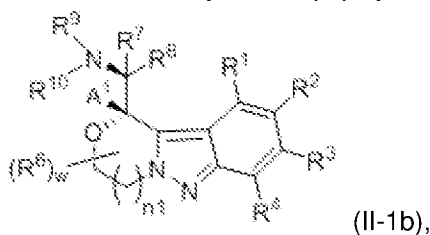
або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука за варіантом здійснення винаходу 29, за формулою (II-1a):



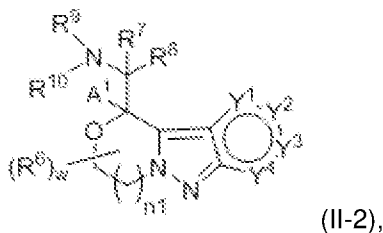
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за варіантом здійснення винаходу 29, за формулою (II-1b):



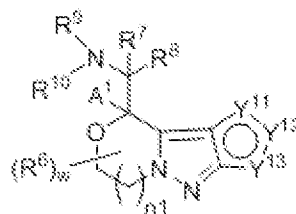
або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 13-20, за формулою (II-2):



30 або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 21-28, за формулою (II-3):



(II-3),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

34. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 29-33, де:

R⁷ являє собою -H або -CH₃; і

R⁸ являє собою H або незаміщений C₁-C₃ алкіл.

35. Сполука за варіантом здійснення винаходу 34, де:

R⁷ являє собою -H; і

R⁸ являє собою -H або -CH₃.

36. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 29-35, де:

R⁹ являє собою -H, C₁-C₃ алкіл, циклопропіл або циклобутил; і

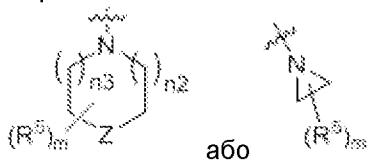
R¹⁰ являє собою -H або C₁-C₂ алкіл.

37. Сполука за варіантом здійснення винаходу 36, де:

R⁹ являє собою -H або C₁-C₃ алкіл; і

R¹⁰ являє собою -H або -CH₃.

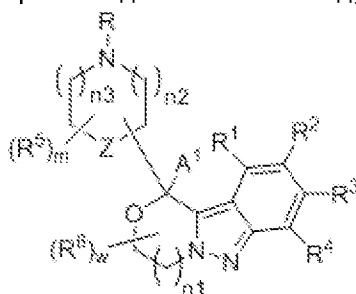
38. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 29-35, де R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



або

39. Сполука за варіантом здійснення винаходу 38, де m дорівнює 0.

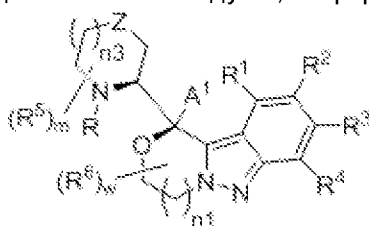
40. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 8-12, за формулою (III-1):



(III-1),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

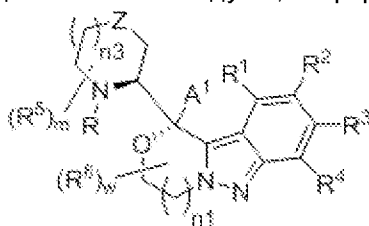
41. Сполука за варіантом здійснення винаходу 40, за формулою (III-1a):



(III-1a),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

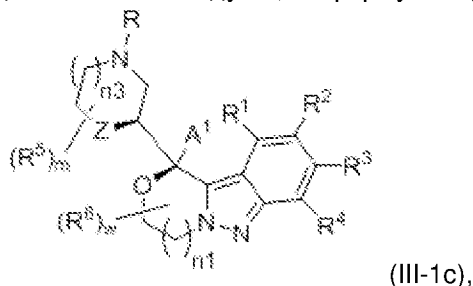
42. Сполука за варіантом здійснення винаходу 40, за формулою (III-1b):



(III-1b),

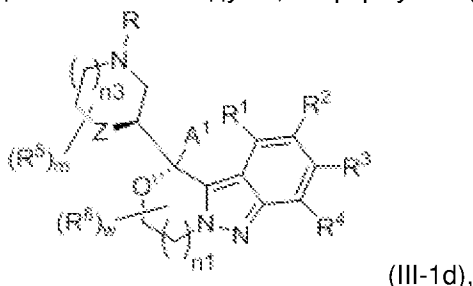
або її фармацевтично прийнятна сіль.

43. Сполука за варіантом здійснення винаходу 40, за формулою (III-1c):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

44. Сполука за варіантом здійснення винаходу 40, за формулою (III-1d):

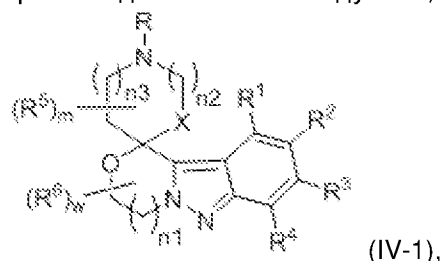


або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 40-44, де R являє собою -H або -CH₃.

46. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 40-45, де m дорівнює 0.

47. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 8-12, за формулою (IV-1):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

48. Сполука за варіантом здійснення винаходу 47, де R являє собою -H або -CH₃.

49. Сполука за варіантом здійснення винаходу 47, де R являє собою -CH₂-(X).

50. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 47-49, де m дорівнює 0.

51. Композиція, що включає сполуку за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-50 і фармацевтично прийнятний носій, домішку або основу.

52. Спосіб для лікування неврологічного або психіатричного розладу у пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості сполуки за будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-50.

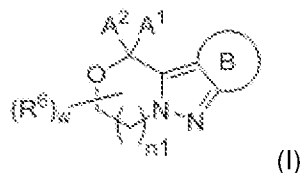
53. Спосіб згідно з варіантом здійснення винаходу 52, де неврологічним або психіатричним розладом є депресія, біполярний розлад, біль, шизофренія, obsесивно-компульсивний розлад, наркоманія, соціальний розлад, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, тривожний розлад, аутизм або когнітивні порушення.

54. Спосіб за варіантом здійснення винаходу 53, де неврологічним або психіатричним розладом є депресія.

55. Спосіб за варіантом здійснення 54, де депресією є депресія, резистентна до лікування (TRD), великий депресивний розлад (MDD), уніполярна депресія, біполярна депресія або депресія, асоційована з іншим захворюванням або розладом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука за формулою (I)



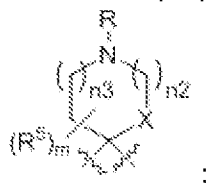
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

цикл В являє собою 6-членний ароматичний цикл, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 замісниками, які незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;
 або являє собою 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, що має 1-3 гетероатоми циклу, що незалежно вибираються з O, N і S, вказаний цикл є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибираються з галогену, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ і -CF₃;

A¹ являє собою -H або C₁-C₃алкіл; і

A² являє собою -C(R⁷)(R⁸)-(CH₂)_p-N(R⁹)R¹⁰;

або A¹ і A², разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють



m дорівнює 0, 1 або 2;

n₁ дорівнює 1 або 2;

n₂ дорівнює 0 або 1;

n₃ дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

R являє собою -H або C₁-C₃алкіл; або R являє собою -CH₂-(X), -CH₂CH₂-(X), -CH₂-(Z) або -CH₂CH₂-(Z);

кожний варіант R⁵ незалежно являє собою галоген, -CH₃ або етил;

кожний варіант R⁶ незалежно являє собою галоген або -CH₃;

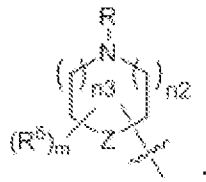
R⁷ являє собою -H або C₁-C₃алкіл;

R⁸ являє собою -H або C₁-C₃алкіл, який є незаміщеним або заміщеним C₃-C₆циклоалкілом;

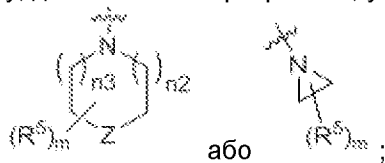
R⁹ являє собою -H, C₁-C₄алкіл або C₃-C₆циклоалкіл; і

R¹⁰ являє собою -H або C₁-C₃алкіл;

або R⁹ і R⁸, разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють



або R⁹ і R¹⁰, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють



w дорівнює 0, 1 або 2;

X дорівнює CH або CH₂; і

Z дорівнює CH, CH₂ або O.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A¹ являє собою -H або -CH₃.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A¹ являє собою -H.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

w дорівнює 1 або 2; і

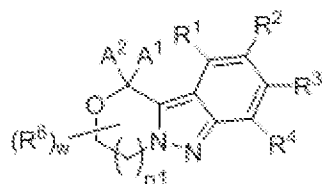
кожний варіант R⁶ являє собою -CH₃.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де w дорівнює 0.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n₁ дорівнює 1.

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n₁ дорівнює 2.

8. Сполука за п. 1 формули (I-1)



(I-1)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹, R², R³ і R⁴ являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.

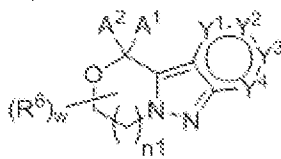
9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше два з R¹, R², R³ і R⁴ являють собою -H.

10. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше три з R¹, R², R³ і R⁴ являють собою -H.

11. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹, R², R³ і R⁴ являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.

12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹, R², R³ і R⁴ являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

13. Сполука за п. 1 за формулою (I-2)



(I-2)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y¹ являє собою N або CR^{1'};

Y² являє собою N або CR^{2'};

Y³ являє собою N або CR^{3'}; і

Y⁴ являє собою N або CR^{4'};

де 1-3 з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ являють собою N; і

R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} і R^{4'} являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃.

14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} і R^{4'} являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.

15. Сполука за п. 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} і R^{4'} являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

16. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 2 з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ являють собою N.

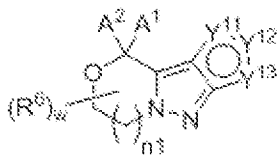
17. Сполука за п. 16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше 1 з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ являє собою CH.

18. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 1 з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ являє собою N.

19. Сполука за п. 18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше 2 з Y¹, Y², Y³ і Y⁴ являють собою CH.

20. Сполука за п. 18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y³ являє собою N.

21. Сполука за п. 1 формули (I-3)



(I-3)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y¹¹ являє собою CR^{1''} або гетероатом, який вибирають з O, S, N і NR¹¹;

Y¹² являє собою CR^{2''} або гетероатом, який вибирають з O, S, N і NR¹²; і

Y¹³ являє собою CR^{3''} або гетероатом, який вибирають з O, S, N і NR¹³;

де щонайменше один з Y¹¹, Y¹² і Y¹³ являє собою гетероатом;

R^{1''}, R^{2''} і R^{3''} являють собою незалежно -H, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃; і

R¹¹, R¹² і R¹³ являють собою незалежно -H або -CH₃.

22. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1''}, R^{2''} і R^{3''} являють собою незалежно -H, галоген або -CH₃.

23. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1''}, R^{2''} і R^{3''} являють собою незалежно -H, -F або -Cl.

24. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 2 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являють собою гетероатоми.

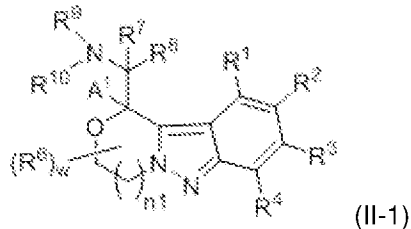
25. Сполука за п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою СН.

5 26. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою гетероатом.

27. Сполука за п. 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше 1 з Y^{11} , Y^{12} і Y^{13} являє собою СН.

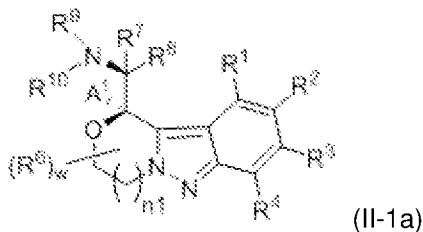
28. Сполука за п. 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^{11} являє собою S.

29. Сполука за п. 8 за формулою (II-1)



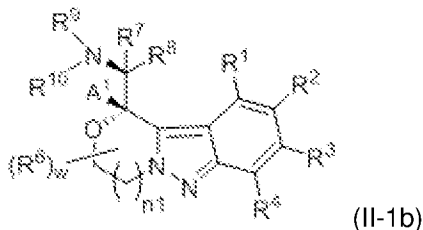
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука за п. 29 за формулою (II-1a)



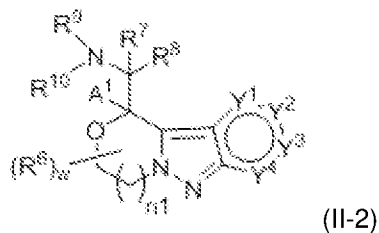
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за п. 29 за формулою (II-1b)



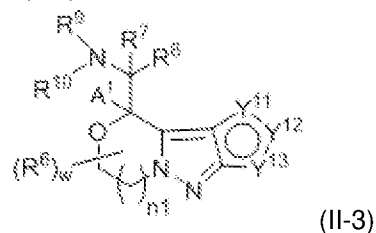
20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 13 за формулою (II-2)



20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за п. 21 за формулою (II-3)



25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

34. Сполука за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^7 являє собою -H або -CH₃; і

R^8 являє собою H або незаміщений C₁-C₃алкіл.

35. Сполука за п. 34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^7 являє собою -H; і

R^8 являє собою -H або -CH₃.

36. Сполука за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^9 являє собою -H, C₁-С₃алкіл, циклопропіл або циклобутил; і

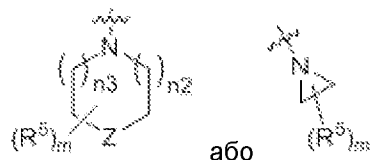
5 R^{10} являє собою -H або C₁-C₂алкіл.

37. Сполука за п. 36 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^9 являє собою -H або C₁-С₃алкіл; і

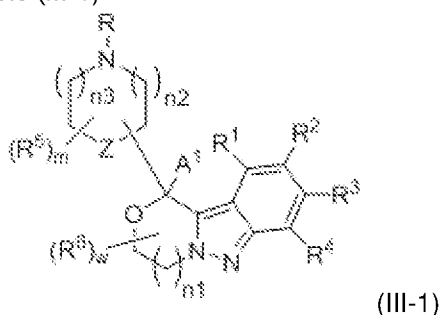
R^{10} являє собою -H або -CH₃.

10 38. Сполука за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 і R^{10} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють:



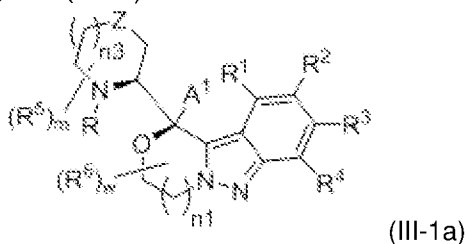
39. Сполука за п. 38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 0.

40. Сполука за п. 8 за формулою (III-1)



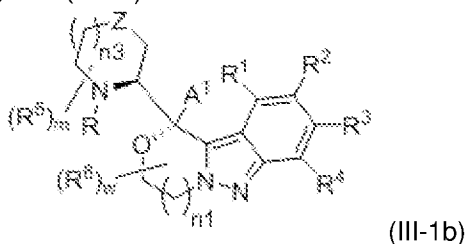
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

41. Сполука за п. 40 за формулою (III-1a)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

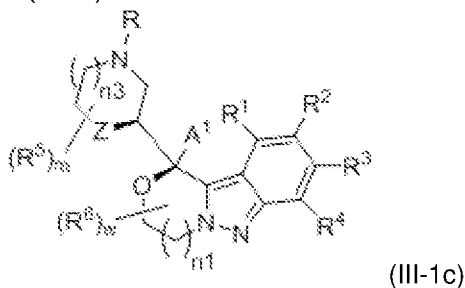
42. Сполука за п. 40 за формулою (III-1b)



20

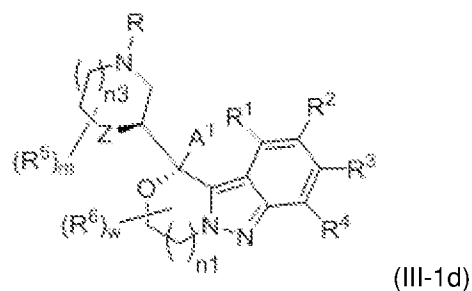
або її фармацевтично прийнятна сіль.

43. Сполука за п. 40 за формулою (III-1c):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

25 44. Сполука за п. 40 за формулою (III-1d)

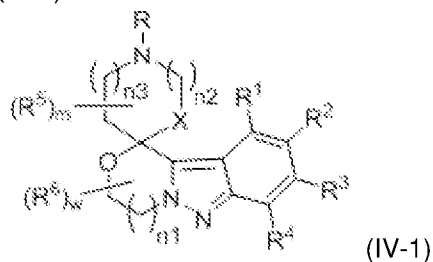


або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука за п. 40 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R являє собою -H або -CH₃.

46. Сполука за п. 40 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 0.

5 47. Сполука за п. 8 за формулою (IV-1)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

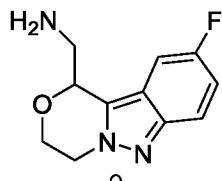
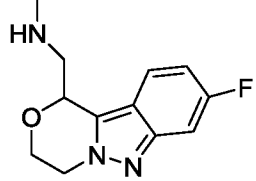
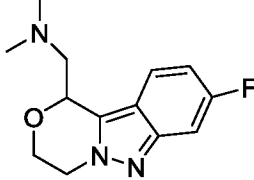
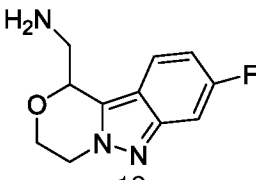
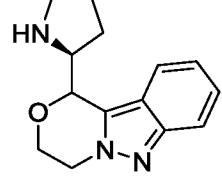
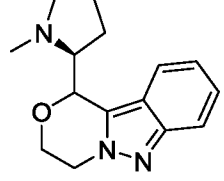
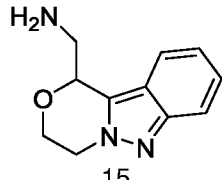
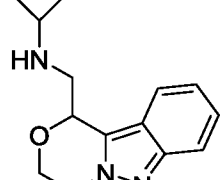
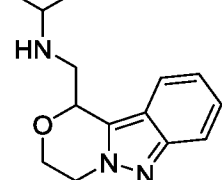
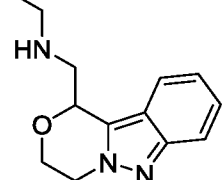
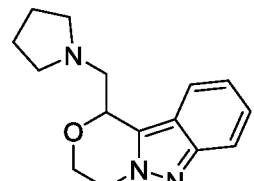
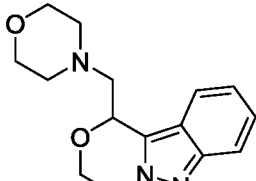
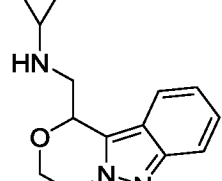
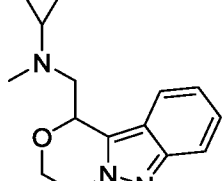
48. Сполука за п. 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R являє собою -H або -CH₃.

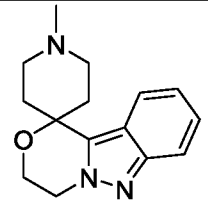
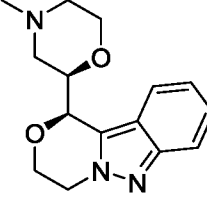
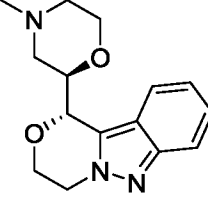
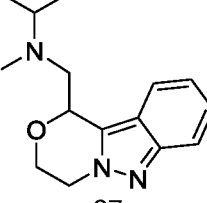
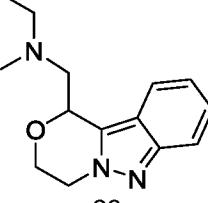
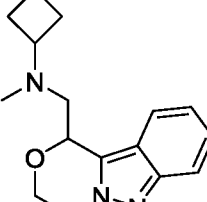
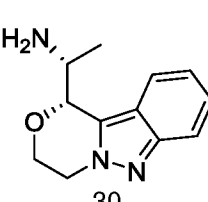
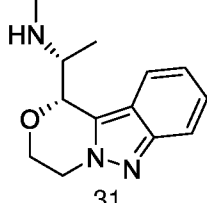
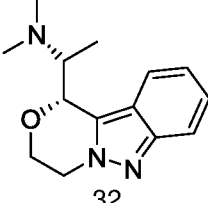
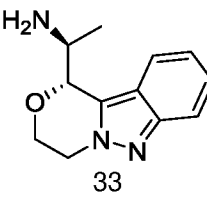
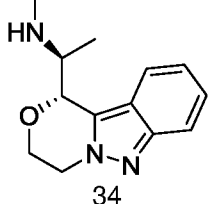
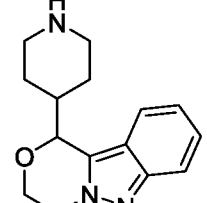
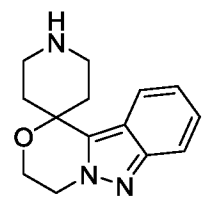
49. Сполука за п. 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R являє собою -CH₂-(X).

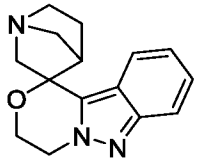
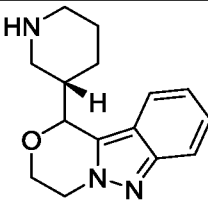
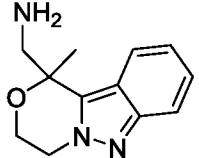
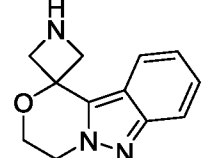
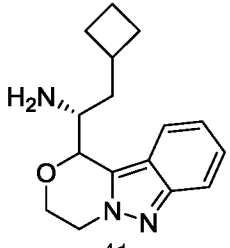
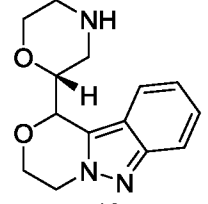
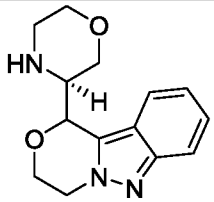
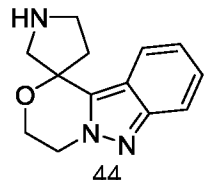
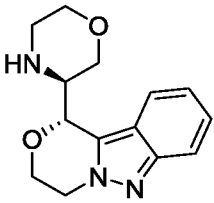
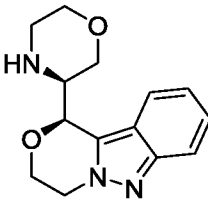
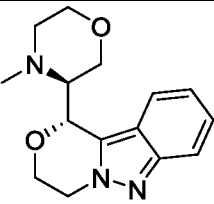
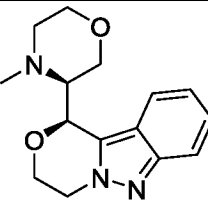
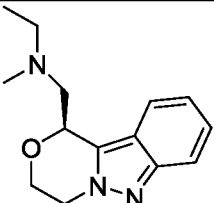
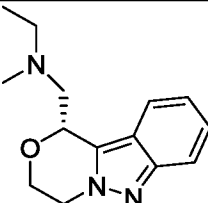
10 50. Сполука за п. 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 0.

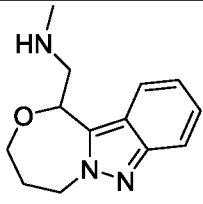
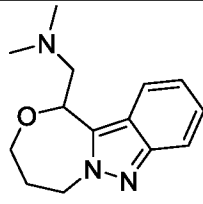
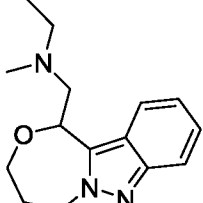
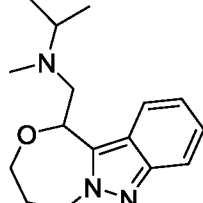
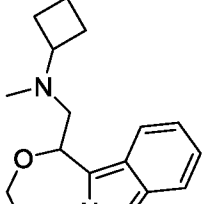
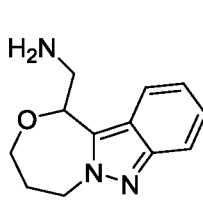
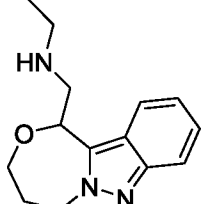
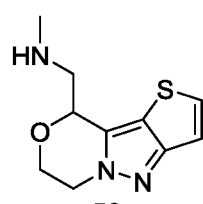
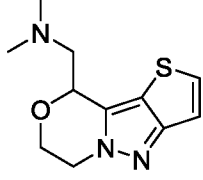
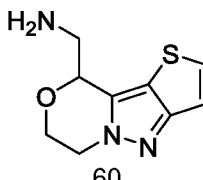
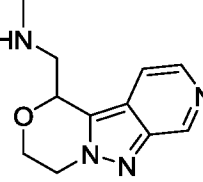
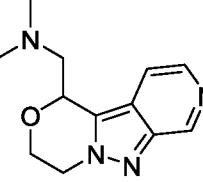
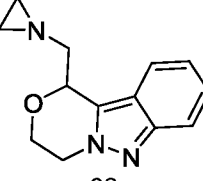
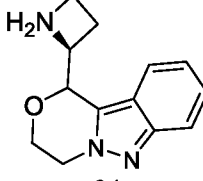
51. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з наступних:

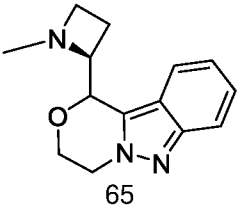
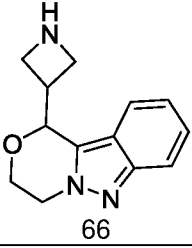
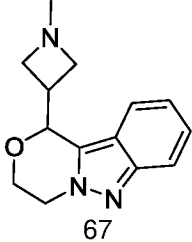
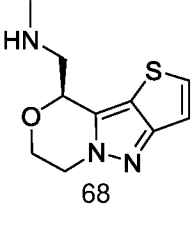
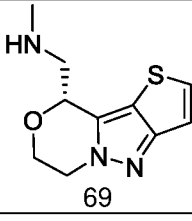
1	2
3	4
5	6
7	8

 9	 10
 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18
 19	 20
 21	 22

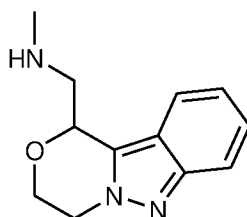
 23	 24
 25	 26
 27	 28
 29	 30
 31	 32
 33	 34
 35	 36

 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

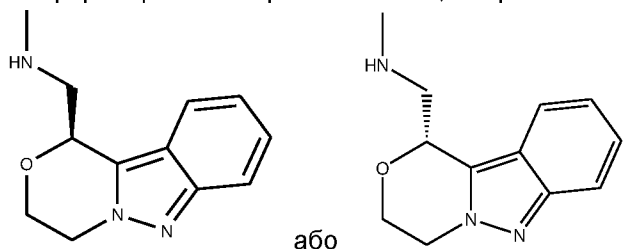
 65	 66
 67	 68
 69	

52. Сполука



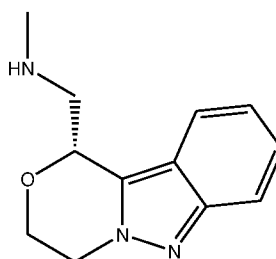
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 53. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з:



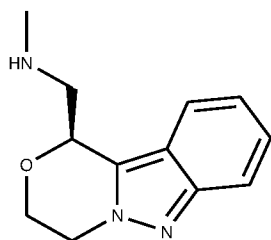
або їхня суміш.

54. Сполука



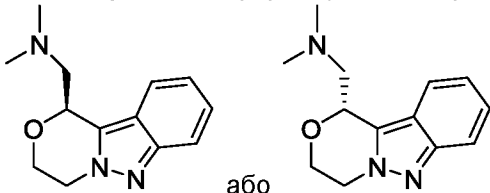
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

55. Сполука



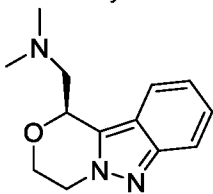
або її фармацевтично прийнятна сіль.

56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з:



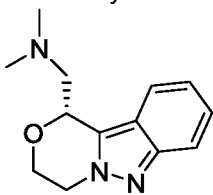
5 або їхня суміш.

57. Сполука за п. 56, де сполука являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

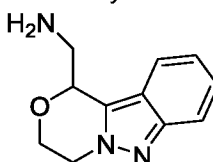
58. Сполука за п. 56, де сполука являє собою:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

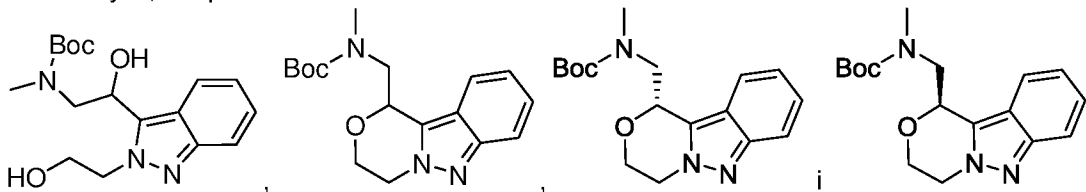
59. Сполука



або її фармацевтично прийнятна сіль.

15

60. Сполука, вибрана з:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

61. Композиція, що включає сполуку за будь-яким із пп. 1-59 або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій, домішку або основу.

20

62. Композиція за п. 61, яка додатково включає один або кілька додаткових активних агентів.

63. Спосіб лікування неврологічного або психіатричного розладу у пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-59 або її фармацевтично прийнятної солі.

25

64. Спосіб за п. 63, де неврологічним або психіатричним розладом є депресія, біполярний розлад, біль, шизофренія, obsесивно-компульсивний розлад, наркоманія, соціальний розлад, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, психоз, тривожний розлад, аутизм, когнітивні порушення, суїцидальність, гостра суїцидальність, суїцидальні думки, суїцидальне мислення,

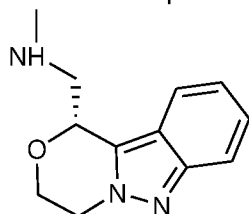
суїцидальна поведінка, або лікування основного депресивного розладу без збільшення ризику суїцидального мислення і/або поведінки.

65. Спосіб за п. 64, де неврологічним або психіатричним розладом є депресія.

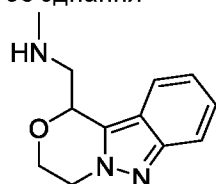
66. Спосіб за п. 65, де депресією є депресія, резистентна до лікування (TRD), великий депресивний розлад (MDD), уніполярна депресія, біполярна депресія або депресія, асоційована з іншим захворюванням або розладом.

67. Спосіб застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-59 або її фармацевтично прийнятної солі як анальгетику або когнітивного підсилювача.

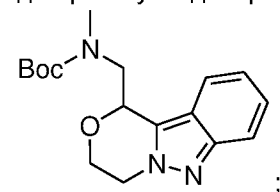
68. Спосіб отримання сполуки формули



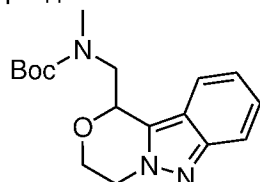
у вигляді солі гідрохлориду, який включає: об'єднання



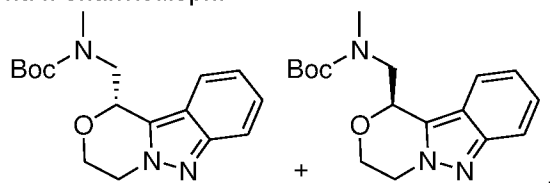
і ди-трет-бутилдикarbonату з утворенням



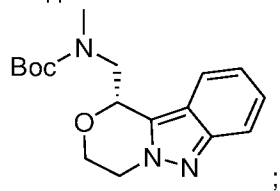
розділення



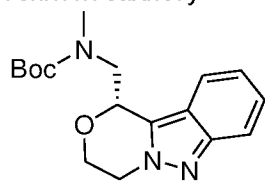
на її енантіомери:



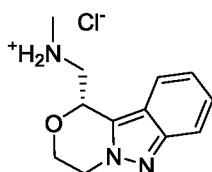
і виділення



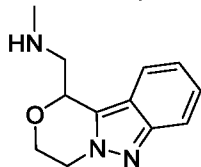
і зняття захисту



з отриманням

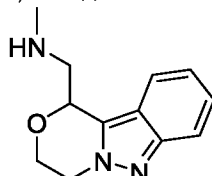


69. Спосіб розділення сполуки формули

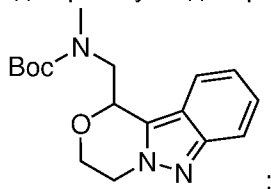


на її енантіомери, який включає:

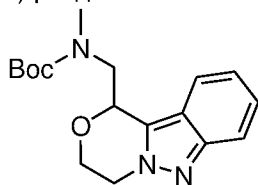
5 а) об'єднання



і ди-трет-бутилдікарбонату з утворенням

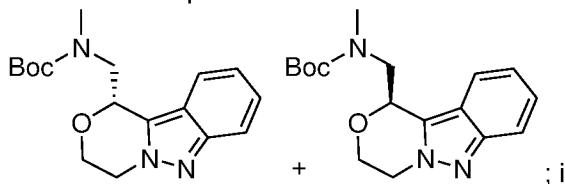


b) розділення

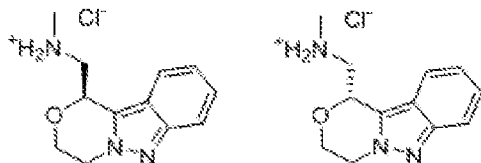


10

на її енантіомери:



с) зняття захисту з допомогою HCl з отриманням:



та

15