



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013119681/04, 28.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.09.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.09.2010 EP 10181553.8;

30.09.2010 US 61/388,466

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2014 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 27.08.2016 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: CN 101 284 812 A, 15.10.2008. EP 1 900
772 A2, 19.03.2008. RU 2325387 C2, 27.05.2008.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.04.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2011/066806 (28.09.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/041873 (05.04.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БЕРГЕР Михаэль (DE),

КЕРН Кристофер (DE),

ЭК Марко (DE),

ШРЕДЕР Йорг (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ИНТЕРВЕТ ИНТЕРНЭШНЛ Б.В. (NL)

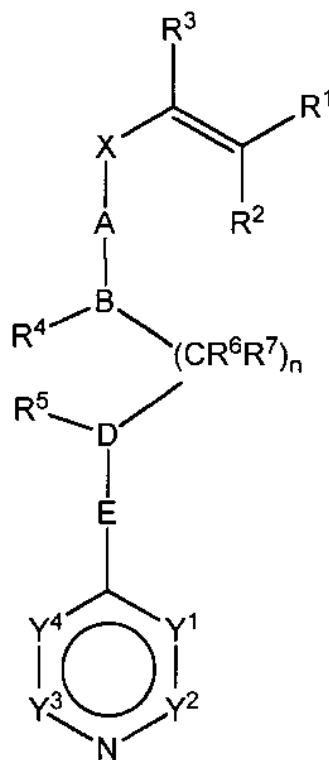
(54) N-ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

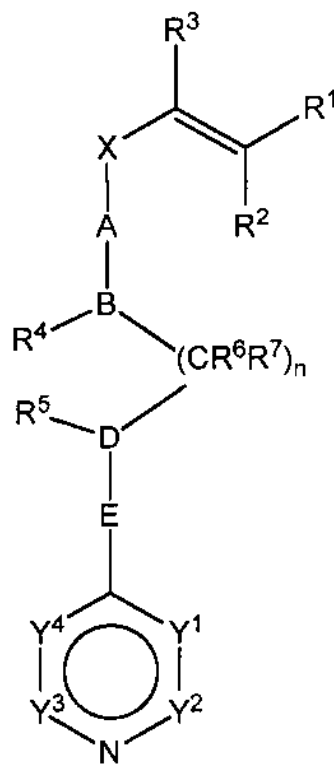
Изобретение относится к N-гетероарильным соединениям и к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или N-оксидам общей формулы (I), где R¹: галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилкарбонил, SF₅, C₁-C₆-алкилсульфонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, R²: водород, C₁-C₆-алкил, R³,

R⁴ и R⁷ водород, C₁-C₆-алкил, R⁵: водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-ацил или C₁-C₆-алкилоксикарбонил, R⁶: водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, фенил, фенил-C₁-C₆-алкил, n=1-3, X: карбонильная, тиокарбонильная или сульфонильная группа, A является связью, E является связью или NR⁹, где R⁹ - водород, B представляет собой N, D представляет собой N или CR¹¹, где R¹¹ - водород, Y¹ представляет

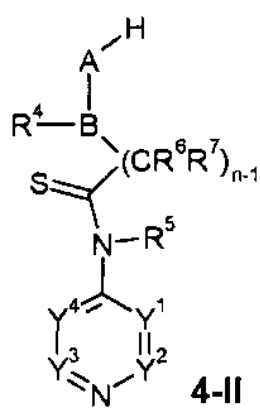
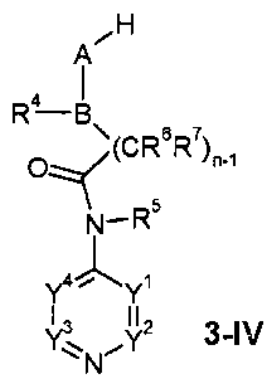
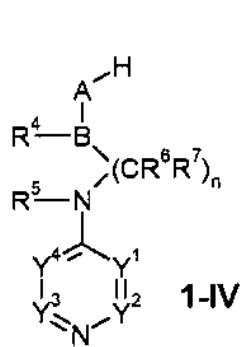
собой С или N, где С замещен R^{12} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, нитро, Y^2 представляет собой С или N, где С замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинилом, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламино-карбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, Y^3 представляет собой С, где С замещен R^{14} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, amino, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, 1,3-диоксоланом, являющимся незамещенным или замещенным C_1 - C_6 -алкилом, Y^4 представляет собой С или N, где С замещен R^{15} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, причем два из Y^1 , Y^2 и Y^4 могут представлять собой N, или Y^3 и Y^4 соединены с образованием кольцевой системы, выбранной из фенила, тиафена, имидазола, пиридина, фурана, 1,4-диоксана, триазола, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I), промежуточным соединениям формул (1-IV), (3-IV), (4-II), способу лечения гельминтной инфекции, соединениям формулы (Ia), применению соединения формулы (I) и (Ia). Технический результат: получены новые соединения, полезные при лечении паразитарных инфекций. 11 н. и 12 з.п. ф-лы, 3 табл., 18 пр.



Формула (I)



Формула (Ia)





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 596 185** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

C07D 215/46 (2006.01)

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 251/40 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013119681/04, 28.09.2011

(24) Effective date for property rights:
28.09.2011

Priority:

(30) Convention priority:
29.09.2010 EP 10181553.8;
30.09.2010 US 61/388,466

(43) Application published: 10.11.2014 Bull. № 31

(45) Date of publication: 27.08.2016 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 29.04.2013

(86) PCT application:
EP 2011/066806 (28.09.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/041873 (05.04.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

BERGER Mikhael (DE),
KERN Kristofer (DE),
EK Marko (DE),
SHREDER Jorg (DE)

(73) Proprietor(s):

INTERVET INTERNESHNL B.V. (NL)

(54) N-HETEROARYL COMPOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

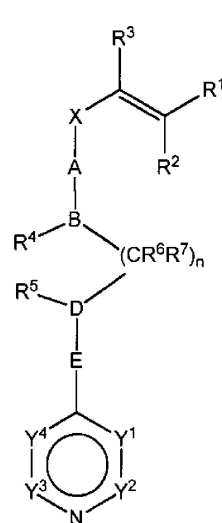
SUBSTANCE: invention relates to N-heteroaryl compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates or N-oxides of general formula (I), where R¹: halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyloxy, C₁-C₆-alkylthio, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyl-carbonyl, SF₅, C₁-C₆-alkylsulphonyl, wherein each carbon-containing radical is optionally substituted with one or more halogen atoms, R²: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, R³, R⁴ and R⁷ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, R⁵: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-acyl or C₁-C₆-alkyloxycarbonyl, R⁶: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyloxycarbonyl, phenyl, phenyl-C₁-C₆-alkyl, n=1-3, X: carbonyl, thiocarbonyl or sulphonyl

group, A is a bond, E is a bond or NR⁹, where R⁹ - hydrogen, B is N, D is N or CR¹¹, where R¹¹ - hydrogen, Y¹ is C or N, where C is substituted with R¹², which is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-galoalkyl, nitro, Y² is C or N, where C is substituted with R¹³, which is hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-haloalkoxy, nitrilo, di(C₁-C₆-alkyl)amino, N-pyrrolidinyl, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkylamino-carbonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, Y³ is C, where C is substituted with R¹⁴, which is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, amino, N-pyrrolidinyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, 1,3-

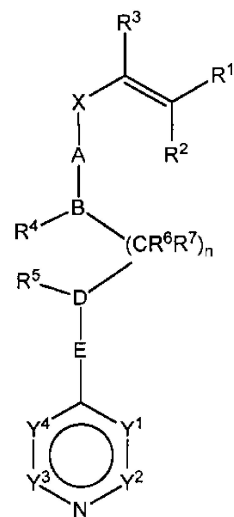
dioxolane, which is unsubstituted or substituted with C_1-C_6 -alkyl, Y^4 is C or N, where C is substituted with R^{15} , which is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, wherein two of Y^1 , Y^2 and Y^4 can represent N, or Y^3 and Y^4 are bonded to form a ring system, selected from phenyl, thiophene, imidazole, pyridine, furan, 1,4-dioxane, triazole, and where at least one of B and D is a nitrogen atom. Invention also relates to a pharmaceutical composition based on compound of formula (I), intermediate compounds of formulae (1-IV), (3-IV), (4-II), method of treating helminth infection, compounds of formula (Ia), use of formula (I) and (Ia).

EFFECT: obtaining novel compounds effective in treating parasitic infections.

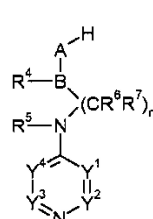
23 cl, 3 tbl, 18 ex



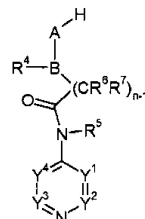
(I)



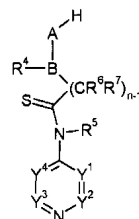
(Ia)



1-IV



3-IV



4-II

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым N-гетероарильным соединениям, которые применимы в качестве лекарственных средств, получению таких соединений и применению таких соединений. Лекарственное средство предпочтительно может применяться для лечения паразитарных инфекций, таких как гельминтные инфекции, и в особенности для лечения паразитарных заболеваний, например, вызванных гельминтными инфекциями. Настоящее изобретение также относится к применениям соединений для изготовления лекарственных средств и лечения, включающего введение соединений животным, нуждающимся в таком лечении. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и наборам, включающим указанные соединения.

Уровень техники

Паразитарные болезни вызывают у животных большие страдания и приводят к экономическим потерям во всем мире. Таким образом, лечение паразитарных инфекций остается важной общемировой задачей. Патогенные организмы включают гельминтов, таких как нематоды, цестоды и трематоды. Указанные организмы могут поражать, например, желудок, кишечный тракт, лимфатическую систему, мышечные ткани, почки, печень, легкие, сердце и мозг животных.

Существует много известных лекарственных средств (или "противогельминтных средств"), доступных для лечения различных паразитарных гельминтных инфекций, см., например, Q.A., et al., "Veterinary anthelmintics: old and new," Review: Trends in Parasitology, 20(10), 456-61 (October 2004). Указанные противогельминтные средства применяются для специфического лечения при инфекциях, вызываемых нематодами, цестодами или трематодами, или имеют более широкий противогельминтный спектр.

Примером противогельминтного средства со специфичным действием против цестод (ленточных червей) является празиквантел. Некоторые первичные нематоцидные соединения, такие как фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, албендазол, обладают более широким спектром действия, чем только против нематод, и также позволяют лечить цестодные инфекции. Клозантел, рафоксанид и триклабендазол являются примерами специфичных соединений для лечения инфекций, вызываемых трематодами (сосальщиками).

Хотя многие паразитарные инфекции можно лечить с помощью известных лекарственных средств, эволюционное развитие устойчивости у паразитов может приводить к тому, что такие лекарственные средства с течением времени устаревают, см., например, Jabbar, A., et al., "Anthelmintic resistance: the state of play revisited," Life Sciences, 79, 2413-31 (2006). Кроме того, известные лекарственные средства могут иметь другие недостатки, например, ограниченный спектр действия и необходимость повторных курсов лечения.

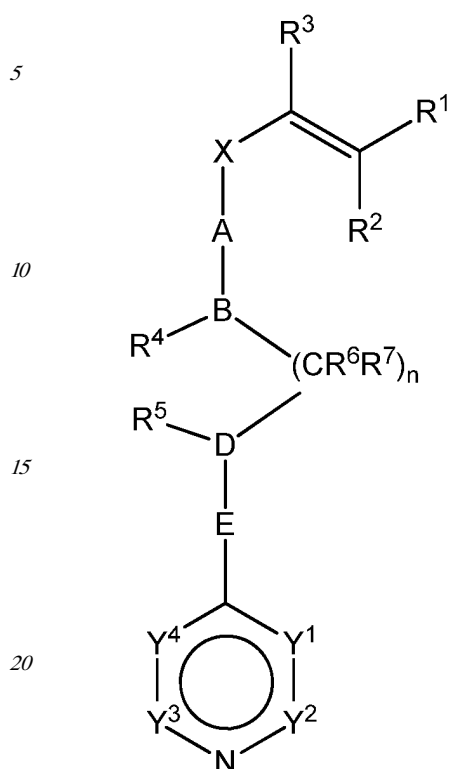
В WO 2008/028689 A1 некоторые N-(1-фталазин-1-илпиперидин-4-ил)амиды описаны в качестве модуляторов EP2 рецептора. В WO 2008/028691 A1 раскрыты в качестве EP2 рецепторов некоторые N-(1-гетарил-пиперидин-4-ил)(гет)ариламиды.

Таким образом, сохраняется потребность в новых лекарственных средствах, таких как противопаразитарные средства, которые гарантируют безопасное, эффективное и удобное лечение широкого спектра паразитарных гельминтных инфекций в течение длительного периода времени.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В нескольких словах, настоящее изобретение относится к соединениям, которые в общем могут применяться в качестве лекарственного средства для животных.

Соединения соответствуют по структуре формуле (I) или ее фармацевтически приемлемым солям, сольватам, N-оксидам или пролекарствам:



Формула (I)

где

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилкарбонилем, C₂-C₆-алкенил-карбонилем, SF₅, C₁-C₆-алкил-сульфонилом, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R² является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкил-карбонилем, C₂-C₆-алкенил-карбонилем, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом,

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом, ацилом или C₁-C₆-алкилоксикарбонилем,

R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом, гидроксильной группой, C₁-C₆-алкилокси, фенил-C₁-C₆-алкилокси, гидроксильной группой-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, тиол-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом,

-алкилом, фенил-С₁-С₆-алкилтио-С₁-С₆-алкилом, гидроксикарбонилем, гидроксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилоксикарбонилем, С₁-С₆-алкилоксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, аминокарбонилем, аминокарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонил(С₁-С₆-алкилом), ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил(С₁-С₆-алкилом), С₁-С₆-алкиламино-С₁-С₆-алкилом, ди(С₁-С₆-алкил)амино-С₁-С₆-алкилом, фенилом, фенил-С₁-С₆-алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксильной, С₁-С₆-алкилокси или циклоалкилокси,

R^7 является водородом, С₁-С₆-алкилом или циклоалкилом, или R^6 соединен с R^8 с образованием С₁-С₃-алкиленовой группы, и R^7 соединен с R^9 с образованием С₁-С₃-алкиленовой группы, где одна или обе указанных С₁-С₃-алкиленовых группы необязательно замещены одним или несколькими С₁-С₆-алкильными или циклоалкильными радикалами,

n является целым числом от 1 до 3,

X является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

A является связью или NR^8 , где R^8 является водородом или С₁-С₆-алкилом, предпочтительно водородом,

E является связью или NR^9 , где R^9 является водородом или С₁-С₆-алкилом, предпочтительно водородом,

B представляет собой N или CR^{10} , где R^{10} является водородом или С₁-С₆-алкилом, предпочтительно водородом,

D представляет собой N или CR^{11} , где R^{11} является водородом или С₁-С₆-алкилом, предпочтительно водородом,

Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, нитрило, нитро, амино, С₁-С₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, (С₁-С₆-алкил)-(циклоалкил)-амино, N-пирролидинином, N-пиперидинилом, N-морфолинином, С₁-С₆-алкилтио, циклоалкилтио, С₁-С₆-галоалкилтио, С₁-С₆-алкил-карбонилем, С₁-С₆-галоалкил-карбонилем, С₁-С₆-алкилкарбониламино, аминокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)-аминокарбонилем, С₁-С₆-алкоксикарбонилем, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y^2 представляет собой C или N, где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, нитрило, нитро, амино, С₁-С₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, (С₁-С₆-алкил)-(циклоалкил)-амино, N-пирролидинином, N-пиперидинилом, N-морфолинином, тиолом, гидроксильной,

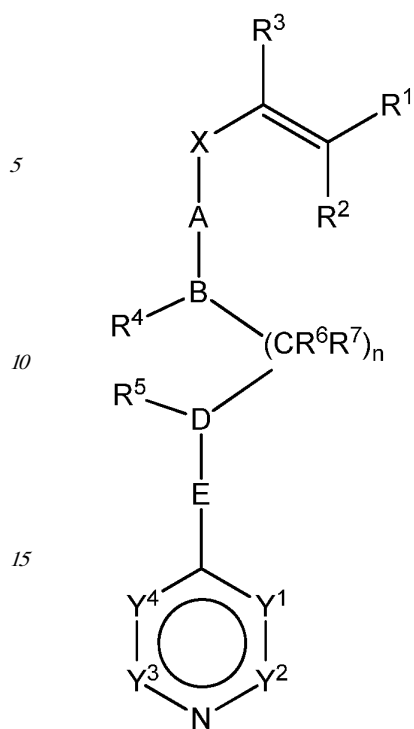
С₁-С₆-алкилтио, циклоалкилтио, С₁-С₆-галоалкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галоалкил-карбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил, С₁-С₆-алкилкарбониламино, С₁-С₆-алкоксикарбонил, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y³ представляет собой С или N, где С замещен R¹⁴, который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, (С₁-С₆-алкил)-(циклоалкил)-амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси, С₁-С₆-алкилтио, циклоалкилтио, С₁-С₆-галоалкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галоалкил-карбонил, С₁-С₆-алкилкарбониламино, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y⁴ представляет собой С или N, где С замещен R¹⁵, который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, (С₁-С₆-алкил)-(циклоалкил)-амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, С₁-С₆-алкилтио, С₁-С₆-алкил-С₁-С₆-галоалкил-карбонилтио, С₁-С₆-галоалкил-карбонил, С₁-С₆-алкилкарбониламино, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)-аминокарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

или Y¹ и Y² и/или Y³ и Y⁴ соединены с образованием кольцевой системы, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота.

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле (Ia) или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или N-оксидам:



Формула (Ia)

где

R^1 является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, циклоалкилокси, C_1 - C_6 -алкилтио, циклоалкилтио, C_2 - C_6 -алкенилом, C_2 - C_6 -алкинилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси-циклоалкилом, циклоалкилокси-циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилтио-циклоалкилом, циклоалкилтио-циклоалкилом, амино, C_1 - C_6 -алкиламино, циклоалкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, ди-(циклоалкил)амино, C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламино-циклоалкилом, циклоалкиламино-циклоалкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино-циклоалкилом, ди-(циклоалкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, ди-(циклоалкил)амино-циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкил-карбонил, циклоалкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкилокси-карбонил, циклоалкокси-карбонил, C_2 - C_6 -алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора, или R^1 является фенилом, фуранилом, имидазолинилом или тиофенилом, где каждое из колец необязательно замещено одним или несколькими радикалами из группы C_1 - C_6 -алкила, циклоалкила и галогена, предпочтительно фтора,

R^2 является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, циклоалкилокси, C_1 - C_6 -алкилтио, циклоалкилтио, C_2 - C_6 -алкенилом, C_2 - C_6 -алкинилом, C_1 - C_6 -алкилокси C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси-циклоалкилом, циклоалкилокси-циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилтио-циклоалкилом, циклоалкилтио-

циклоалкилом, amino, C₁-C₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, ди-(циклоалкил)амино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, циклоалкиламино-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламино-циклоалкилом, циклоалкиламино-циклоалкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-циклоалкилом, ди-(циклоалкил)амино-C₁-C₆-алкилом, ди-(циклоалкил)амино-циклоалкилом, C₁-C₆-алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, C₁-C₆-алкилокси-карбонил, циклоалкокси-карбонил, C₂-C₆-алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора, или R¹ является фенилом, фуранилом, имидазолинилом или тиофенилом, где каждое из колец необязательно замещено одним или несколькими радикалами из группы C₁-C₆-алкила, циклоалкила и галогена, предпочтительно фтора, предпочтительно R² является водородом,

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом,

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом или ацилом,

R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом, гидроксид, C₁-C₆-алкилокси, фенил-C₁-C₆-алкилокси, гидроксид-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, тиол-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкилом), ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкилом), C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксидом, C₁-C₆-алкилокси или циклоалкокси,

R⁷ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом,

или R⁶ и R⁷ вместе представляют собой оксогруппу или тиоксогруппу, или R⁶ соединен с R⁸ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, и R⁷ соединен с R⁹ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, где одна или обе указанных C₁-C₃-алкиленовых групп необязательно замещены одним или несколькими C₁-C₆-алкильным или циклоалкильным радикалом,

n является целым числом от 1 до 3,

X является карбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

A является связью или NR⁸, где R⁸ является водородом или C₁-C₆-алкилом,

предпочтительно водородом,

Е является связью или NR^9 , где R^9 является водородом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, предпочтительно водородом,

5 В представляет собой N или CR^{10} , где R^{10} является водородом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, предпочтительно водородом,

D представляет собой N или CR^{11} , где R^{11} является водородом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, предпочтительно водородом,

10 Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламино, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил-карбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкил-карбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилкарбониламино, аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламинокарбонил, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксикарбонил, циклоалкилом, циклоалкилокси, циклоалкиламино, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)-(циклоалкил)амино, циклоалкилтио, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное
20 кольцо не замещено или замещено $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом или циклоалкилом,

Y^2 представляет собой C или N, где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламино, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилкарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкил-карбонил, аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламинокарбонил, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилкарбониламино, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксикарбонил, циклоалкилом, циклоалкилокси, циклоалкиламино, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)-(циклоалкил)амино, циклоалкилтио, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом или циклоалкилом,

35 Y^3 представляет собой C или N, где C замещен R^{14} , который является водородом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламино, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилкарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкил-карбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилкарбониламино, аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламинокарбонил, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)аминокарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксикарбонил, циклоалкилом, циклоалкилокси, циклоалкиламино, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)-(циклоалкил)амино, циклоалкилтио, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем
40 каждое указанное кольцо не замещено или замещено $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом или циклоалкилом,

Y^4 представляет собой C или N, где C замещен R^{15} , который является водородом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси,

нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонил, C₁-C₆-галоалкил-карбонил, C₁-C₆-алкилкарбониламино, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, циклоалкилом, циклоалкилокси, циклоалкиламино, (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, циклоалкилтио, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом,

или Y¹ и Y² и/или Y³ и Y⁴ соединены с образованием кольцевой системы, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота, для лечения гельминтной инфекции.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые сольваты, N-оксиды, соли и пролекарства в дальнейшем в совокупности именуется как "соединение(я) согласно настоящему изобретению".

Применение соединений согласно формуле (Ia) и их фармацевтически приемлемых сольватов, N-оксидов и солей в дальнейшем именуется "применением согласно изобретению". Соединения согласно формуле (Ia) в дальнейшем именуется как "соединение(я), соответствующее применению согласно изобретению".

Настоящее изобретение направлено, частично, на новое соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые сольваты, N-оксиды и соли, и его применение в качестве лекарственного средства, предпочтительно лекарственного средства для животных, например для лечения паразитарных инфекций, таких как гельминтные инфекции, у животных. Настоящее изобретение также направлено, частично, на применение по меньшей мере одного соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых сольватов, N-оксидов и солей для изготовления лекарственного средства для лечения инфекции, включая заболевания, вызванные такими инфекциями (например, паразитозы, вызванные гельминтной инфекцией), у животных.

Настоящее изобретение также направлено, частично, на способы получения новых N-гетероарильных соединений и их промежуточных соединений. Предпочтительные варианты осуществления, определенные в настоящем описании в отношении соединений, аналогично представляют предпочтительные варианты осуществления для промежуточных соединений.

Настоящее изобретение также направлено, частично, на фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции включают: а) по меньшей мере одно N-гетероарильное соединение согласно настоящему изобретению, и b) по меньшей мере одно вспомогательное вещество, и/или по меньшей мере одно действующее вещество (предпочтительно противогельминтное соединение), которое отличается по структуре от компонента а).

Настоящее изобретение также направлено, частично, на способы лечения паразитарной инфекции у животных, в особенности лечения паразитозов, вызванных гельминтной инфекцией. Способы включают введение животному по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также направлено, частично, на набор. Набор включает по меньшей мере одно N-гетероарильное соединение согласно настоящему изобретению. Кроме того, набор включает по меньшей мере один другой компонент, например, другой компонент (например, вспомогательное вещество или действующее вещество) и/или устройство для комбинирования соединения с другим компонентом, и/или

устройство для введения соединения, и/или диагностическое приспособление.

Другие эффекты заявленного изобретения будут очевидны квалифицированному специалисту при прочтении настоящего описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ

5 ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Соединения согласно настоящему изобретению

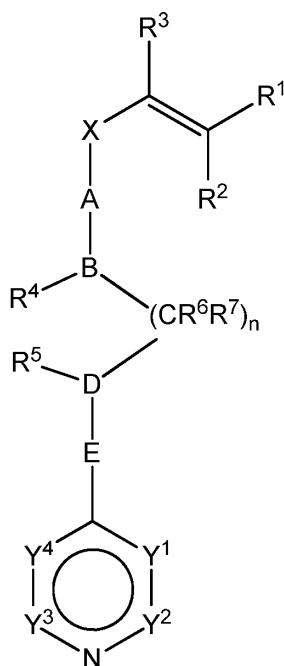
Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле (Ib) и их фармацевтически приемлемым сольватам, N-оксидам, солям и пролекарствам, а также их применению в качестве пролекарства.

10

15

20

25



Формула (Ib)

В соединениях формулы (Ib) радикалы, индексы и группы имеют следующие значения:

30

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилкарбонилем, C₂-C₆-алкенил-карбонилем, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

35

R² является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкил-карбонилем, C₂-C₆-алкенил-карбонилем, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

40

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом,

45

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом или ацилом,

R^6 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, циклоалкилом, гидроксидом, C_1 - C_6 -алкилокси, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси, гидроксид- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_1 - C_6 -алкилокси- C_6 -алкилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, тиол- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, фенилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксидом, C_1 - C_6 -алкилокси или циклоалкилокси,

R^7 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом или циклоалкилом,

или R^6 соединен с R^8 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, и R^7 соединен с R^9 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, где одна или обе указанных C_1 - C_3 -алкиленовых группы необязательно замещены одним или несколькими

C_1 - C_6 -алкильными или циклоалкильными радикалами,

n является целым числом от 1 до 3,

X является карбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

A является связью или NR^8 , где R^8 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

E является связью или NR^9 , где R^9 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

V представляет собой N или CR^{10} , где R^{10} является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

D представляет собой N или CR^{11} , где R^{11} является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

Y^1 представляет собой C или N , где C замещен R^{12} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N -пирролидинилом, N -пиперидинилом, N -морфолинилом, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонил, C_1 - C_6 -галоалкил-карбонил, C_1 - C_6 -алкилкарбониламино, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом или циклоалкилом,

Y^2 представляет собой C или N , где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N -пирролидинилом,

N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонилем, C₁-C₆-галоалкил-карбонилем, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкилкарбониламино, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом,

Y³ представляет собой C или N, где C замещен R¹⁴, который является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонилем, C₁-C₆-галоалкил-карбонилем, C₁-C₆-алкилкарбониламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом,

Y⁴ представляет собой C или N, где C замещен R¹⁵, который является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонилем, C₁-C₆-галоалкил-карбонилем, C₁-C₆-алкилкарбониламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом,

или Y¹ и Y² и/или Y³ и Y⁴ соединены с образованием кольцевой системы, и где по меньшей мере один из B и D является атомом азота.

В отношении соединения формулы (Ib), радикалы, индексы и группы могут иметь следующее дополнительное значение (приводящее к соединениям, указанным ниже как "дополнительное соединение(я)"):

Первое дополнительное соединение, в котором R¹ представляет собой SF₅, второе дополнительное соединение, в котором X является тиокарбонилем, и третье дополнительное соединение, в котором R¹ представляет собой SF₅, а X является тиокарбонилем.

В отношении следующего дополнительного соединения любого из дополнительных соединений, указанных выше или ниже, R¹ может быть C₁-C₆-алкил-сульфонилом.

В отношении следующего дополнительного соединения любого из дополнительных соединений, указанных выше или ниже, R⁵ является C₁-C₆-алкилоксикарбонилем.

В отношении следующих дополнительных соединений любого из дополнительных соединений, указанных выше или ниже, Y¹ представляет собой C, где C замещен R¹²,

который является C₁-C₆-алкенилом или циклоалкилом, или циклоалкилокси, или циклоалкиламино, или (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, или циклоалкилтио или C₁-C₆-галоалкилтио.

В отношении следующих дополнительных соединений любого из дополнительных соединений, указанных выше или ниже, Y² представляет собой С, где С замещен R¹³, который является C₁-C₆-алкенилом или циклоалкилом, или циклоалкилокси, или циклоалкиламино, или (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, или циклоалкилтио или C₁-C₆-галоалкилтио.

В отношении следующих дополнительных соединений любого из дополнительных соединений, указанных выше или ниже, Y³ представляет собой С, где С замещен R¹⁴, который является C₁-C₆-алкенилом или циклоалкилом, или циклоалкилокси, или циклоалкиламино, или (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, или циклоалкилтио или C₁-C₆-галоалкилтио.

В отношении следующих дополнительных соединений любого из дополнительных соединений, указанных выше, Y⁴ представляет собой С, где С замещен R¹⁵, который является C₁-C₆-алкенилом или циклоалкилом, или циклоалкилокси, или циклоалкиламино, или (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, или циклоалкилтио или C₁-C₆-галоалкилтио.

Соединения согласно формуле (Ib) и дополнительные соединения также включены в термины "соединения согласно настоящему изобретению".

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым сольватам, N-оксидам, солям и пролекарствам, а также к их применению в качестве лекарственного средства. В соединениях формулы (I) радикалы, индексы и группы имеют следующие значения:

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₂-C₆-алкенил-карбонил, SF₅, C₁-C₆-алкил-сульфонилом, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R² является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкил-карбонил, C₂-C₆-алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом.

X является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой.

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом.

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом, ацилом или

C₁-C₆-алкилоксикарбонил.

R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, циклоалкилом, гидроксидом, C₁-C₆-алкилокси, фенил-C₁-C₆-алкилокси, гидроксид-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, тиол-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкилом), ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкилом), C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксидом, C₁-C₆-алкилокси или циклоалкилокси. Предпочтительно R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкилом), ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкилом), фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом, более предпочтительно R⁶ является водородом или C₁-C₆-алкилом.

R⁷ является водородом, C₁-C₆-алкилом или циклоалкилом, предпочтительно водородом.

Альтернативно R⁶ соединен с R⁸ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, и R⁷ соединен с R⁹ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, где одна или обе из указанных C₁-C₃-алкиленовых групп необязательно замещены одним или несколькими C₁-C₆-алкильными или циклоалкильными радикалами.

Если R⁶ соединен с R⁸ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, и R⁷ соединен с R⁹ с образованием C₁-C₃-алкиленовой группы, то образуется спиросоединение, где указанные C₁-C₃-алкиленовые группы предпочтительно являются этиленовыми группами. Одна или обе указанных C₁-C₃-алкиленовых групп необязательно замещены одним или несколькими C₁-C₆-алкильными или циклоалкильными радикалами.

Группа (CR⁶R⁷)_n представляет собой C₁-C₃-алкиленовую группу, предпочтительно этиленовую группу, которая не замещена или замещена R⁷ = C₁-C₆-алкил и/или R⁶ = C₁-C₆-алкил, циклоалкил, гидроксид, C₁-C₆-алкилокси, фенил-C₁-C₆-алкилокси, гидроксид-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкил, фенил-C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкил, тиол-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, фенил-C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкил, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкил), ди(C₁-C₆-алкил)

аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкил), C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкил или фенил, фенил-C₁-C₆-алкил, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксидом или C₁-C₆-алкилокси,

- 5 предпочтительно группа (CR⁶R⁷)_n представляет собой C₁-C₃-алкиленовую группу, предпочтительно этиленовую группу, которая не замещена или замещена C₁-C₆-алкилом.

- Субструктура A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой цепь из 3-7 атомов цепи, предпочтительно 4-6 атомов цепи. В предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой этилендиаминовую, пропилендиаминовую или бутендиаминовую цепь, которая не замещена или замещена как определено в формуле (I) выше.

- В другом предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой семикарбазидную цепь, при этом B(R⁴), D(R⁵) и E представляют собой NH, A является связью, n=1, а R⁶ и R⁷ образуют оксогруппу.

- В другом предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой семикарбазидную цепь, при этом B(R⁴), D(R⁵) и A представляют собой NH, E является связью, n=1, а R⁶ и R⁷ образуют оксогруппу.

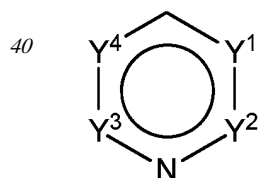
- В другом предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой тиосемикарбазидную цепь, при этом B(R⁴), D(R⁵) и E представляют собой NH, A является связью, n=1, а R⁶ и R⁷ образуют тиоксогруппу.

- В другом предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой тиосемикарбазидную цепь, при этом B(R⁴), D(R⁵) и A представляют собой NH, E является связью, n=1, а R⁶ и R⁷ образуют тиоксогруппу.

- В другом предпочтительном варианте осуществления A-B(R⁴)-(CR⁶R⁷)_n-D(R⁵)-E представляет собой этиламиновою или пропиламиновою цепь, при этом A и E являются связью, B представляет собой N, D(R⁵) представляет собой CH₂, CH(C₁-C₆-алкил) или C(C₁-C₆-алкил)₂, и n = 1 или 2.

Целое число n равно 1-3, и предпочтительно 2. Если n больше 1, CR⁶R⁷-группы могут быть одинаковыми или различными.

Группа формулы (A) и в формуле (I) и формуле (II)



Формула (A)

- 45 представляет собой моно- или полициклическую гетероциклическую кольцевую систему. Моноциклическая кольцевая система образуется, если атомы углерода/азота Y¹, Y², Y³ и Y⁴ не замещены или замещены, но не соединены друг с другом.

Полициклическая кольцевая система образуется, если соединены Y^1 и Y^2 или если соединены Y^3 и Y^4 , либо соединены Y^1 и Y^2 , а также соединены Y^3 и Y^4 .

Кольцевая система, образованная при соединении Y^1 и Y^2 , является насыщенной или ненасыщенной кольцевой системой (например, ароматической кольцевой системой). Сама кольцевая система является моноциклической или полициклической кольцевой системой, предпочтительно моноциклической, бициклической или трициклической, предпочтительно моноциклической или бициклической кольцевой системой. Кольцевая система содержит от 4 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 8 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце, где количество атомов в кольце включает Y^1 и Y^2 . Кольцевая система необязательно содержит один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два, гетероатомов в кольце, таких как атомы азота, серы или кислорода. Кольцевая система не замещена или замещена, предпочтительными заместителями являются один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два радикала, выбранных из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила и C_1 - C_6 -алкилтио.

Кольцевая система, образованная при соединении друг с другом Y^3 и Y^4 , является насыщенной или ненасыщенной кольцевой системой (например, ароматической кольцевой системой). Сама кольцевая система является моноциклической или полициклической кольцевой системой, предпочтительно моноциклической, бициклической или трициклической, предпочтительно моноциклической или бициклической кольцевой системой. Кольцевая система содержит от 4 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 8 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце, где количество атомов в кольце включает Y^3 и Y^4 . Кольцевая система необязательно содержит один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два гетероатома в кольце, таких как атомы азота, серы или кислорода. Кольцевая система не замещена или замещена, предпочтительными заместителями являются один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два радикала, выбранных из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила и C_1 - C_6 -алкилтио.

Указание предпочтительных вариантов осуществления кольцевой системы, образованной при соединении друг с другом Y^1 и Y^2 , и/или Y^3 и Y^4 , как предполагается, раскрывает все комбинации предпочтительных вариантов осуществления, включая, без ограничения, насыщенную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему с 4-10 атомами в кольце, с одним, двумя или тремя гетероатомами из группы азота, серы и кислорода в кольце, которая не замещена или замещена одним или двумя радикалами из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси и C_1 - C_6 -алкилтио, или ненасыщенную, моноциклическую или бициклическую кольцевую систему с 5-6 атомами в кольце, с одним или двумя гетероатомами в кольце, которая не замещена, и т.д.

Группа формулы (A) предпочтительно представляет собой пиридиновую (Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой C), пиримидиновую, хинолиновую, хиназолиновую, тиенопиримидиновую, тиенопиридиновую, триазолопиримидиновую, пиридопиридиновую, пирролопиридиновую, пиазолопиримидиновую, пиазолопиридиновую, фуropyридиновую, 2,3-дигидрофуropyридиновую, 2,3-дигидро-

1,4-диоксинопиридиновую, фуropyримидиновую, пиридазиновую или циннолиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкенила, циклоалкила, циклоалкилокси, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, галогена, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, (C₁-C₆-алкил)-(циклоалкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тиола, гидрокси, C₁-C₆-алкилтио, циклоалкилтио, C₁-C₆-галоалкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, C₁-C₆-алкилкарбониламино, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пириимидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопириимидиновой или тиенопиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тиола, гидрокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пириимидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопириимидиновой или тиенопиридиновой группой (предпочтительно пиридиновой, пириимидиновой или хинолиновой группой), где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, причем каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пириимидиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой или пириимидиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тио, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, причем каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиримидиновой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио.

В другом предпочтительном варианте осуществления всех вариантов осуществления соединений согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, в группе формулы (A) не больше одного из R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ обозначают атом галогена, более предпочтительно группа формулы (A) содержит в общей сложности не больше одного атома галогена.

Предпочтительно по меньшей мере два из A, B, D и E содержат атом азота. Более предпочтительно по меньшей мере один из A и B и по меньшей мере один из D и E содержит атом азота, еще более предпочтительно один из A и B и один из D и E содержит атом азота.

В некоторых вариантах осуществления каждый A, B, D и E содержит атом азота. В других вариантах осуществления каждый A, B и D или каждый A, B и E, или каждый A, D и E, или каждый B, D и E содержит атом азота. В других вариантах осуществления каждый A и D или каждый B и E, или каждый B и D содержит атом азота.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой N, D представляет собой N, а каждый A и E является связью. В других вариантах осуществления A представляет собой NR⁸, B представляет собой CR¹⁰, D представляет собой N, а E является связью, или A представляет собой NR⁸, B представляет собой N, D представляет собой N, а E является связью, или A является связью, B представляет собой N, D представляет собой N, а E представляет собой NR⁹, или A является связью, B представляет собой N, D представляет собой CR¹¹, а E представляет собой NR⁹, где R⁸-R¹¹ определены выше.

В предпочтительном соединении формулы (I)

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилкарбонилем, C₂-C₆-алкенил-карбонилем, SF₅, C₁-C₆-алкил-сульфонилом, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R² является водородом,

R^3 является водородом,

R^4 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^5 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, ацилом или C_1 - C_6 -алкилоксикарбонилем,

$(CR^6R^7)_n$ является C_1 - C_3 -алкиленовой группой, предпочтительно этиленовой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими C_1 - C_6 -алкильными радикалами,

A является связью или NR^8 , где R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

E является связью или NR^9 , где R^9 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

B представляет собой N или CR^{10} , где R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

D представляет собой N или CR^{11} , где R^{11} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

X является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, C_1 - C_6

-галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, циклоалкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, (C_1 - C_6 -алкил)-(циклоалкил)

амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, C_1 - C_6 -алкилтио,

циклоалкилтио, C_1 - C_6 -галоалкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонилем, C_1 - C_6 -галоалкил-

карбонилем, C_1 - C_6 -алкилкарбониламино, аминокарбонилем, C_1 - C_6

-алкиламинокарбонилем, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом,

Y^2 представляет собой C или N, где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, C_1 - C_6

-галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6

-алкиламино, циклоалкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, (C_1 - C_6 -алкил)-(циклоалкил)

амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси,

C_1 - C_6 -алкилтио, циклоалкилтио, C_1 - C_6 -галоалкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонилем, C_1 - C_6

-галоалкил-карбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилем, ди(C_1 - C_6

-алкил)аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкилкарбониламино, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем,

диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или

диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом,

Y^3 представляет собой C или N, где C замещен R^{14} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, C_1 - C_6

-галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6

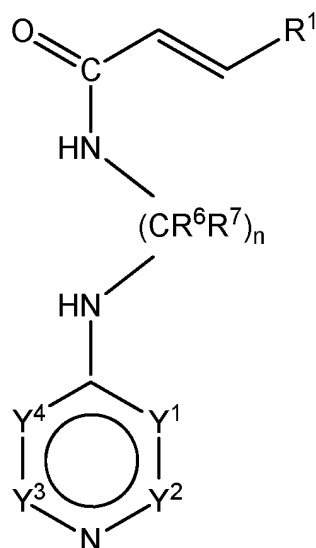
-алкиламино, циклоалкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, (C_1 - C_6 -алкил)-(циклоалкил)

амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидрокси,

С₁-С₆-алкилтио, циклоалкилтио, С₁-С₆-галоалкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галоалкил-карбонил, С₁-С₆-алкилкарбониламино, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y⁴ представляет собой С или N, где С замещен R¹⁵, который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкенилом, циклоалкилом, циклоалкилокси, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, циклоалкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, (С₁-С₆-алкил)-(циклоалкил)амино, N-пирролидинил, N-пиперидинил, N-морфолинил, С₁-С₆-алкилтио, С₁-С₆-галоалкилтио, С₁-С₆-алкил-карбонил, С₁-С₆-галоалкил-карбонил, С₁-С₆-алкилкарбониламино, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом, или Y¹ и Y², и/или Y³ и Y⁴ соединены с образованием кольцевой системы, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота.

Предпочтительное соединение имеет формулу (II):



Формула (II)

где

R¹ является С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилокси-С₁-С₆-алкилом или С₁-С₆-алкилтио-С₁-С₆-алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5, атомами фтора,

R⁶ является водородом, С₁-С₆-алкилом, гидроксидом, С₁-С₆-алкилокси, фенил-С₁-С₆-алкилокси, гидроксид-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилокси-С₁-С₆-алкилом, фенил-С₁-С₆-

-алкилокси-С₁-С₆-алкилом, тиол-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилтио-С₁-С₆-алкилом, фенил-С₁-С₆-алкилтио-С₁-С₆-алкилом, гидроксикарбонилем, гидроксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилоксикарбонилем, С₁-С₆-алкилоксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, 5 аминокарбонилем, аминокарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонил(С₁-С₆-алкилом), ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил(С₁-С₆-алкилом), С₁-С₆-алкиламино-С₁-С₆-алкилом, ди(С₁-С₆-алкил)амино-С₁-С₆-алкилом, фенилом, фенил-С₁-С₆-алкилом, где каждая фенильная 10 группа необязательно замещена гидроксильной или С₁-С₆-алкилокси, предпочтительно R⁶ является водородом, С₁-С₆-алкилом, гидроксикарбонилем, гидроксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкилоксикарбонилем, С₁-С₆-алкилоксикарбонил-С₁-С₆-алкилом, аминокарбонилем, аминокарбонил-С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонил(С₁-С₆-алкилом), ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонил(С₁-С₆-алкилом), фенилом, фенил-С₁-С₆-алкилом, более 15 предпочтительно R⁶ является водородом или С₁-С₆-алкилом, еще более предпочтительно водородом,

R⁷ является водородом или С₁-С₆-алкилом, предпочтительно водородом, n равно 2 или 3, предпочтительно 2,

Y¹ представляет собой С или N, где С замещен R¹², который является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, 25 циклоалкилом, циклоалкилокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, С₁-С₆-алкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем,

Y² представляет собой С или N, предпочтительно С, где С замещен R¹³, который 30 является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, циклоалкилом, циклоалкилокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, N-пирролидинилем, N-пиперидинилем, N-морфолинином, С₁-С₆-алкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем, диоксоланом, таким как 35 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y³ представляет собой С или N, предпочтительно С, где С замещен R¹⁴, который 40 является водородом, галогеном, С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-галоалкилом, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галоалкокси, циклоалкилом, циклоалкилокси, нитрило, нитро, amino, С₁-С₆-алкиламино, ди(С₁-С₆-алкил)амино, N-пирролидинилем, N-пиперидинилем, N-морфолинином, С₁-С₆-алкилтио, С₁-С₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, С₁-С₆-алкиламинокарбонилем, ди(С₁-С₆-алкил)аминокарбонилем, диоксоланом, таким как 45 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено С₁-С₆-алкилом,

Y⁴ представляет собой С или N, предпочтительно С, где С замещен R¹⁵, который

является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил,

или Y¹ и Y², и/или Y³ и Y⁴ соединены друг с другом с образованием 5- или 6-членных кольцевых систем.

В предпочтительном соединении формулы (II)

R¹ является C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5 атомами фтора,

Y¹ представляет собой C или N, где C замещен R¹², который представляет собой H или C₁-C₆-алкил,

Y² представляет собой C, где C замещен R¹³, который представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-карбонил, циклоалкил, циклоалкилокси, C₁-C₆-алкилтио,

Y³ представляет собой C, где C замещен R¹⁴, который представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-карбонил, циклоалкил, циклоалкилокси, C₁-C₆-алкилтио,

Y⁴ представляет собой C, где C замещен R¹⁵, который представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио,

или Y¹ и Y² или Y³ и Y⁴ соединены друг с другом с образованием 5- или 6-членной кольцевой системы.

В предпочтительном соединении формулы (I) или (II)

R² является водородом,

R³ является водородом,

R⁴ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁶ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁷ является водородом,

X является карбонильной группой,

n равно 2,

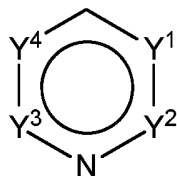
группа формулы (A) представляет собой пиридиновую, пиримидиновую или хинолиновую группу, предпочтительно пиридиновую или пиримидиновую группу, более предпочтительно пиридиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, циклоалкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидина, N-пиперидина, N-морфолина, тио, C₁-C₆-алкилтио,

C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил) аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом, а один из А и В и один из D и Е содержит атом азота.

В другом предпочтительном соединении формулы (I) или (II)

R¹ является C₁-C₆-алкилом, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5 атомами фтора.

В другом предпочтительном соединении формулы (II) группа формулы (A):



Формула (A)

представляет собой пиридиновую, пиримидиновую, хинолиновую, хиназолиновую, тиенопиримидиновую, тиенопиридиновую, триазолопиримидиновую, пиридопиридиновую, пирролопиридиновую, пиазолопиримидиновую, пиазолопиридиновую, фуropyридиновую, 2,3-дигидрофуropyридиновую, 2,3-дигидро-1,4-диоксинопиридиновую, фуropyримидиновую, пиридазиновую или циннолиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, циклоалкила, циклоалкокси, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тиола, гидроксила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил) аминокарбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или тиенопиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокarбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или тиенопиридиновой группой (предпочтительно пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой), где каждая группа необязательно замещена одним или

несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, при этом каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой или пиримидиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тио, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом, и предпочтительно выбрана из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, при этом каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиримидиновой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио.

Применение согласно настоящему изобретению

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемым сольватам, N-оксидам и солям, а также к их применению для лечения гельминтной инфекции. В соединениях формулы (Ia) радикалы, индексы и группы имеют следующие значения:

R¹ является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилкарбонилом, C₁-C₆

-алкилокси-карбонил, C₂-C₆-алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора, или R¹ является фенилом, фуранилом, имидазолинилом или тиофенилом, где каждое из колец необязательно замещено одним или несколькими радикалами из группы C₁-C₆-алкила и галогена, предпочтительно фтора.

R² является водородом, галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, амина, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкил-карбонил, C₁-C₆-алкилокси-карбонил, C₂-C₆-алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора, или R² является фенилом, фуранилом, имидазолинилом или тиофенилом, где каждое из колец необязательно замещено одним или несколькими радикалами из группы C₁-C₆-алкила и галогена, предпочтительно фтора, предпочтительно R² является водородом.

R³ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом.

X является карбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой.

R⁴ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом.

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом или ацилом, предпочтительно водородом.

R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, гидроксид, C₁-C₆-алкилокси, фенил-C₁-C₆-алкилокси, гидроксид-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, тиол-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, фенил-C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкилом), ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкилом), C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксид или C₁-C₆-алкилокси. Предпочтительно R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, C₁-C₆-алкилоксикарбонил-C₁-C₆-алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил(C₁-C₆-алкилом), ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил(C₁-C₆-алкилом), фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом, более предпочтительно R⁶ является водородом или C₁-C₆-алкилом.

R⁷ является водородом или C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом.

Альтернативно R⁶ и R⁷ вместе представляют собой оксогруппу или тиоксогруппу,

или R^6 соединен с R^8 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, и R^7 соединен с R^9 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, где одна или обе из указанных C_1 - C_3 -алкиленовых групп необязательно замещены одним или несколькими C_1 - C_6 -алкильными радикалами.

Если R^6 соединен с R^8 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, и R^7 соединен с R^9 с образованием C_1 - C_3 -алкиленовой группы, образуется спиросоединение, где указанные C_1 - C_3 -алкиленовые группы предпочтительно являются этиленовыми группами. Одна или обе из указанных C_1 - C_6 -алкиленовых групп необязательно замещены одним или несколькими C_1 - C_6 -алкильными радикалами.

Группа $(CR^6R^7)_n$ представляет собой C_1 - C_6 -алкиленовую группу, предпочтительно этиленовую группу, которая не замещена или замещена $R^7 = C_1$ - C_6 -алкил и/или $R^6 = C_1$ - C_6 -алкил, гидрокси, C_1 - C_6 -алкилокси, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкил, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкил, тиол- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкил, фенил- C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкил, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил- C_1 - C_6 -алкил, аминокарбонил, аминокарбонил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил(C_1 - C_6 -алкил), ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкил, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкил или фенил, фенил- C_1 - C_6 -алкил, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидрокси или C_1 - C_6 -алкилокси, предпочтительно группа $(CR^6R^7)_n$ представляет собой C_1 - C_6 -алкиленовую группу, предпочтительно этиленовую группу, которая не замещена или замещена C_1 - C_6 -алкилом.

Субструктура $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой цепь из 3-7 атомов в цепи, предпочтительно 4-6 атомов в цепи. В предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой этилендиаминовую, пропилендиаминовую или бутилендиаминовую цепь, которая не замещена или замещена как определено в формуле (I) выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой семикарбазидную цепь, при этом $B(R^4)$, $D(R^5)$ и E представляют собой NH, A является связью, $n=1$, а R^6 и R^7 образуют оксогруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой семикарбазидную цепь, при этом $B(R^4)$, $D(R^5)$ и A представляют собой NH, E является связью, $n=1$, а R^6 и R^7 образуют оксогруппу.

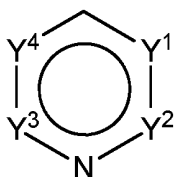
В другом предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой тиосемикарбазидную цепь, при этом $B(R^4)$, $D(R^5)$ и E представляют собой NH, A является связью, $n=1$, а R^6 и R^7 образуют тиоксогруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой тиосемикарбазидную цепь, при этом $B(R^4)$, $D(R^5)$ и A представляют собой NH , E является связью, $n=1$, а R^6 и R^7 образуют тиоксогруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления $A-B(R^4)-(CR^6R^7)_n-D(R^5)-E$ представляет собой этиламиновую или пропиламиновую цепь, при этом A и E являются связью, B представляет собой N , $D(R^5)$ представляет собой CH_2 , $CH(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $C(C_1-C_6\text{-алкил})_2$, а $n = 1$ или 2 .

Целое число n равно от 1 до 3, и предпочтительно равно 2. Если n больше 1, CR^6R^7 -группы могут быть одинаковыми или различными.

Группа формулы (A) в формуле (1a):



Формула (A)

представляет собой моно- или полициклическую гетероциклическую кольцевую систему. Моноциклическая кольцевая система образуется, если атомы углерода/азота Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 не замещены или замещены, но не соединены друг с другом.

Полициклическая кольцевая система образуется, если соединены Y^1 и Y^2 или если соединены Y^3 и Y^4 , либо соединены Y^1 и Y^2 , а также соединены Y^3 и Y^4 .

Кольцевая система, образованная при соединении Y^1 и Y^2 , является насыщенной или ненасыщенной кольцевой системой (например, ароматической кольцевой системой). Сама кольцевая система является моноциклической или полициклической кольцевой системой, предпочтительно моноциклической, бициклической или трициклической, предпочтительно моноциклической или бициклической кольцевой системой. Кольцевая система содержит от 4 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 8 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце, где количество атомов в кольце включает Y^1 и Y^2 . Кольцевая система необязательно содержит один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два гетероатома в кольце, таких как атомы азота, серы или кислорода. Кольцевая система не замещена или замещена, предпочтительными заместителями являются один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два радикала, выбранных из группы C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкилокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонила и C_1-C_6 -алкилтио.

Кольцевая система, образованная при соединении Y^3 и Y^4 , является насыщенной или ненасыщенной кольцевой системой (например, ароматической кольцевой системой). Сама кольцевая система является моноциклической или полициклической кольцевой системой, предпочтительно моноциклической, бициклической или трициклической, предпочтительно моноциклической или бициклической кольцевой системой. Кольцевая система содержит от 4 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 8 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце, где количество атомов в

кольце включает Y^3 и Y^4 . Кольцевая система необязательно содержит один или больше, предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два гетероатома в кольце, таких как атомы азота, серы или кислорода. Кольцевая система не замещена или замещена, предпочтительными заместителями являются один или больше,
 5 предпочтительно один, два или три, более предпочтительно один или два радикала, выбранных из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила и C_1 - C_6 -алкилтио.

Указание предпочтительных вариантов осуществления кольцевой системы,

10 образованной при соединении Y^1 и Y^2 , и/или Y^3 и Y^4 , как предполагается, раскрывает все комбинации предпочтительных вариантов осуществления, включая, без ограничения, насыщенную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему с 4-10 атомами в кольце, одним, двумя или тремя гетероатомами в кольце из группы азота, серы и кислорода, которая не замещена или замещена одним или двумя
 15 радикалами из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси и C_1 - C_6 -алкилтио, или ненасыщенную, моноциклическую или бициклическую кольцевую систему с 5-6 атомами в кольце, одним или двумя гетероатомами в кольце, которое не замещено, и т.д.

Группа формулы (A) предпочтительно представляет собой пиридиновую (Y^1 , Y^2 , Y^3
 20 и Y^4 представляют собой C), пиримидиновую, хинолиновую, хиназолиновую, тиенопиримидиновую, тиенопиридиновую, триазолопиримидиновую, пиридопиридиновую, пирролопиридиновую, пиазолопиримидиновую, пиазолопиридиновую, фуropyридиновую, 2,3-дигидрофуropyридиновую, 2,3-дигидро-1,4-диоксинопиридиновую, фуropyримидиновую, пиридазиновую или циннолиновую
 25 группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галоалкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, галогена, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-
 30 морфолинила, тиола, гидрокси, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонила, C_1 - C_6 -алкилкарбониламино, аминокарбонила, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонила, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом.

35 В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или тиенопиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными
 40 из группы C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галоалкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тиола, гидрокси, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонила, аминокарбонила, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6 -алкил)
 45 аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или

тиенопиридиновой группой (предпочтительно пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой), где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой или пиримидиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тио, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиримидиновой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио.

В другом предпочтительном варианте осуществления всех вариантов осуществления применения согласно изобретению, в группе формулы (A) не более чем один из R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ представляет собой атом галогена, более предпочтительно группа формулы (A) содержит в общей сложности не больше одного атома галогена.

Предпочтительно по меньшей мере два из A, B, D и E содержат атом азота. Более предпочтительно по меньшей мере один из A и B и по меньшей мере один из D и E содержат атом азота, еще более предпочтительно один из A и B и один из D и E содержат атом азота.

В некоторых вариантах осуществления каждый из A, B, D и E содержит атом азота. В других вариантах осуществления каждый из A, B и D, или каждый из A, B и E, или

каждый из А, D и Е, или каждый из В, D и Е содержит атом азота. В других вариантах осуществления каждый из А и D, или каждый из В и Е, или каждый из В и D содержит атом азота.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой N, D представляет собой N, и каждый из А и Е является связью. В других вариантах осуществления А представляет собой NR^8 , В представляет собой CR^{10} , D представляет собой N, а Е является связью, или А представляет собой NR^8 , В представляет собой N, D представляет собой N, а Е является связью, или А является связью, В представляет собой N, D представляет собой N, а Е представляет собой NR^9 , или А является связью, В представляет собой N, D представляет собой CR^{11} , а Е представляет собой NR^9 , где R^8 - R^{11} определены выше.

В предпочтительном соединении формулы (Ia)

R^1 является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -алкилтио, C_2 - C_6 -алкенилом, C_2 - C_6 -алкинилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкилокси-карбонил или C_2 - C_6 -алкенил-карбонил, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R^2 является водородом,

R^3 является водородом,

R^4 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^5 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом или ацилом,

$(CR^6R^7)_n$ является C_1 - C_3 -алкиленовой группой, предпочтительно этиленовой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими C_1 - C_6 -алкильными радикалами,

А является связью или NR^8 , где R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

Е является связью или NR^9 , где R^9 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

В представляет собой N или CR^{10} , где R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

D представляет собой N или CR^{11} , где R^{11} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,

Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом,

Y^2 представляет собой C или N, где C замещен R^{13} , который является водородом, C_1

-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, амино, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидроксидом, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом,

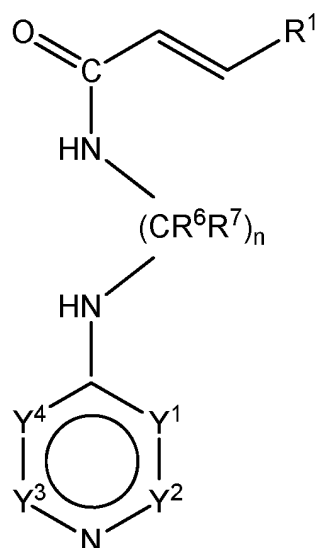
Y³ представляет собой C или N, где C замещен R¹⁴, который является водородом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, амино, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом, тиолом, гидроксидом, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом,

Y⁴ представляет собой C или N, где C замещен R¹⁵, который является водородом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, амино, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилкарбонилем, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкиламинокарбонилем, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, фенилом, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом,

или Y¹ и Y², и/или Y³ и Y⁴ соединены с образованием кольцевой системы,

и где два из A, B, D и E содержат атом азота и по меньшей мере один из B и D является атомом азота, предпочтительно B и D представляют собой атом азота, а A и E являются связью.

Предпочтительное соединение для применения согласно изобретению имеет формулу (II), изображенную непосредственно ниже,



Формула (II)

где

R^1 является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5 атомами фтора,

R^6 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, гидроксидом, C_1 - C_6 -алкилокси, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси, гидроксид- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, тиол- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, фенилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилом, где каждая фенильная группа необязательно замещена гидроксидом или C_1 - C_6 -алкилокси, предпочтительно R^6 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, гидроксикарбонил, гидроксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, аминокарбонил, аминокарбонил- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил(C_1 - C_6 -алкилом), фенилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилом, более предпочтительно R^6 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, еще более предпочтительно водородом,

R^7 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом, n равно 2 или 3, предпочтительно 2,

Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, фенилом,

Y^2 представляет собой C или N, предпочтительно C, где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинил, N-пиперидинил, N-морфолинил, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом,

Y^3 представляет собой С или N, предпочтительно С, где С замещен R^{14} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинином, N-пиперидинилом, N-морфолинином, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилем, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонилем, диоксоланом, таким как 1,3-диоксолан, диоксаном, таким как 1,3-диоксан, или диоксепаном, таким как 1,3-диоксепан, причем каждое указанное кольцо не замещено или замещено C_1 - C_6 -алкилом,

Y^4 представляет собой С или N, предпочтительно С, где С замещен R^{15} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилем, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонилем, фенилом,

или Y^1 и Y^2 , и/или Y^3 и Y^4 соединены с образованием 5- или 6-членной кольцевой системы.

В предпочтительном соединении формулы (IIa)

R^1 является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкилом, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино- C_1 - C_6 -алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5 атомами фтора,

Y^1 представляет собой С или N, где С замещен R^{12} , который представляет собой Н или C_1 - C_6 -алкил,

Y^2 представляет собой С, где С замещен R^{13} , который представляет собой Н, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил-карбонил,

Y^3 представляет собой С, где С замещен R^{14} , который представляет собой Н, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил-карбонил,

Y^4 представляет собой С, где С замещен R^{15} , который представляет собой Н, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси,

или Y^1 и Y^2 или Y^3 и Y^4 соединены с образованием 5- или 6-членной кольцевой системы.

В предпочтительном соединении формулы (Ia) или (IIa)

R^2 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^3 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^4 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^5 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^6 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом,

R^7 является водородом,

X является карбонильной группой,

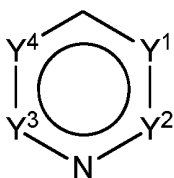
п равно 2,

группа формулы (A) представляет собой пиридиновую, пиримидиновую или хинолиновую группу, предпочтительно пиридиновую или пиримидиновую группу, более предпочтительно пиридиновую группу, где каждая группа необязательно
 5 замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тио, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-
 10 карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом, и один из A и B и один из D и E содержат атом азота.

В другом предпочтительном соединении формулы (Ia) или (IIa)

15 R¹ является C₁-C₆-алкилом, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5 атомами фтора.

В другом предпочтительном соединении формулы (IIa) группа формулы (A)



25 Формула (A)

представляет собой пиридиновую, пиримидиновую, хинолиновую, хиназолиновую, тиенопиримидиновую, тиенопиридиновую, триазолопиримидиновую, пиридопиридиновую, пирролопиридиновую, пиразолопиримидиновую, пиразолопиридиновую, фуropyридиновую, 2,3-дигидрофуropyридиновую, 2,3-дигидро-
 30 1,4-диоксинопиридиновую, фуropyримидиновую, пиридазиновую или циннолиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-
 35 -алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

40 В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или тиенопиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило,
 45 нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, C₁

-C₆-алкоксикарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой, хинолиновой, хиназолиновой, тиенопиримидиновой или тиенопиридиновой группой (предпочтительно пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой), где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой, пиримидиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой или пиримидиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, тио, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонила, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом, и предпочтительно выбрана из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиридиновой или хинолиновой группой, предпочтительно пиридиновой группой, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкилтио, диоксолана, такого как 1,3-диоксолан, диоксана, такого как 1,3-диоксан, или диоксепана, такого как 1,3-диоксепан, где каждое кольцо не замещено или замещено C₁-C₆-алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления группа формулы (A) является пиримидиновой группой, которая необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио.

Соли, сольваты, N-оксиды и пролекарства

Соль соединений формулы (I), (Ia) или (Ib), или другого соединения может быть

полезна благодаря одному или нескольким физическим свойствам соли, таким как фармацевтическая стабильность при различных температурах и влажностях; кристаллические свойства; и/или требуемая растворимость в воде, масле или другом растворителе. В некоторых случаях, соль может применяться в качестве

5 вспомогательного средства при выделении, очистке и/или повторном растворении соединения. Соли кислот и оснований обычно могут быть получены, например, при смешивании соединения с кислотой или основанием, соответственно, с использованием различные известных методов в уровне техники. В тех случаях, когда соль соединения предполагается вводить *in vivo* (то есть животному) в терапевтических целях, соль

10 является фармацевтически приемлемой.

Соли могут также обладать преимуществом в синтезе соединений согласно настоящему изобретению. Например некоторые промежуточные соединения могут с преимуществом применяться в форме своих солей в способе получения соединений согласно настоящему изобретению.

15 Как правило, кислотно-аддитивная соль может быть получена при взаимодействии соединения в форме свободного основания с приблизительно стехиометрическим количеством неорганической или органической кислоты. Примеры часто подходящих неорганических кислот для получения (фармацевтически приемлемых) солей включают хлороводородную, бромоводородную, иодоводородную, азотную, угольную, серную

20 и фосфорную кислоту. Примеры часто подходящих органических кислот для получения (фармацевтически приемлемых) солей обычно включают, например, алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые классы органических кислот. Определенные примеры часто подходящих органических кислот включают хелевую, сорбиновую, лауриновую, уксусную,

25 трифторуксусную, муравьиную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, диглюконовую, молочную, яблочную, винную кислоту, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, арилкарбоновую кислоту (например, бензойную), антралиловую кислоту, мезиловую, стеариновую, салициловую, *p*-гидроксibenзойную, фенилуксусную,

30 миндальную, эмбоновую (памовую), алкилсульфовую (например, этансульфовую), арилсульфовую (например, бензолсульфовую), пантотеновую, 2-гидроксиэтансульфовую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфовую, β -гидроксимасляную, галактаровую, галактуроновую, адипиновую, альгиновую, масляную, камфорную, камфорсульфовую, циклопентанпропионовую,

35 додецилсульфовую, гликогептановую, глицерофосфорную, гептановую, гексановую, никотиновую, 2-нафталинсульфовую, щавелевую, памовую, пектиновую, 3-фенилпропионовую, пикриновую, пивалевую, тиоциановую, тозилловую и ундекановую кислоту. В некоторых таких вариантах осуществления, например, соль включает трифторацетатную, мезилатную или тозилатную соль. В других вариантах осуществления

40 соль включает соль хлороводородной кислоты.

В большинстве случаев, основно-аддитивная соль может быть получена при взаимодействии соединения в форме свободной кислоты с приблизительно стехиометрическим количеством неорганического или органического основания. Примеры основно-аддитивных солей могут включить, например, соли металлов и

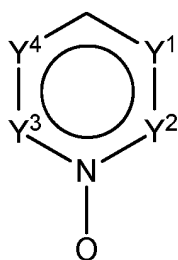
45 органические соли. Соли металлов, например, включают соли щелочных металлов (группа Ia), соли щелочноземельных металлов (группа IIa), а также другие физиологически приемлемые соли металлов. Такие соли могут быть получены из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Например, соединение в

форме свободной кислоты может быть смешано с гидроксидом натрия с образованием такой основно-аддитивной соли. Органические соли могут быть получены из аминов, таких как триметиламин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, этаноламин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин.

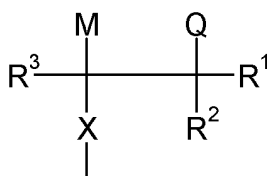
Группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими агентами, как C₁-C₆-алкил-галогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды), и другими.

Сольват соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или другого соединения может быть образован при агрегации указанного соединения формулы (I) с молекулами растворителя, такого как вода, спирты, например этанол, ароматические растворители, такие как толуол, простые эфиры, галогенированные органические растворители, такие как дихлорметан, предпочтительно в определенном весовом соотношении.

N-оксид соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или другого соединения может быть образован при окислении N-атома в амине или N-гетероцикле, таком как пиридин, под действием таких окислителей, как пероксид водорода, надкислоты, или неорганических окислителей, таких как пероксимоносульфат калия (Oxone[®]). В предпочтительных N-оксидах атом азота в группе формулы (A) окислен, при этом более предпочтительны N-оксиды, в которых окислен атом азота в пара-положении:



Настоящее изобретение также охватывает производные пролекарства соединений формулы (I) и (Ib). Термин пролекарство относится к соединениям, которые превращаются *in vivo* с образованием исходного соединения формулы (I) или (Ib). *In vivo* означает, что в случае, например, лечения паразитарной инфекции такое превращение может происходить в организме хозяина и/или паразита. Различные формы пролекарств известны в уровне техники. Например, если группа формулы (A) представляет собой пиридин, могут быть образованы соли пиридиния, такие как, например, соли ацилоксиалкилпиридиния, которые могут обеспечивать преимущества более высокой растворимости для парентеральных лекарственных форм, которые описаны в S. K. Davidsen et al., J. of Med. Chem. 37 4423-4429 (1994). Другими примерами возможных пролекарств являются соединения, которые образуют двойную связь, присутствующую в формуле (I) и (Ib), в результате элиминирования из насыщенного соединения-предшественника:



Элиминирование MQ приводит к образованию соединения формулы (I) или (Ib). Если

М является водородом, данный тип элиминирования также известен в уровне техники как ретро-реакция Михаэля или ретро-присоединение Михаэля. Примеры таких ретро-реакций Михаэля, которые проходят *in vivo* с образованием ненасыщенных соединений, описаны, например, в S. C. Alley, *Bioconjugate Chem.* 19, 759-765 (2008); D. Lopez, Abstracts of Papers, 231st National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30, 2006, MEDI-292.

Изомеры

Соединения согласно настоящему изобретению, их промежуточные соединения и соединения, соответствующие применению согласно изобретению, могут существовать в различных изомерных формах. Ссылка на соединение согласно настоящему изобретению, его промежуточное соединение или соединение, соответствующее применению согласно изобретению, всегда включает все возможные изомерные формы такого соединения.

В некоторых вариантах осуществления такие соединения могут иметь два или несколько изомеров, таких как оптические изомеры или конформационные изомеры. Например, соединения могут иметь цис или транс-конфигурацию по двойной связи $-CXR^3=CR^1R^2$. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления такое соединение имеет (E) конфигурацию, в других вариантах осуществления соединение имеет (Z) конфигурацию. В предпочтительном варианте осуществления соединения имеют (E) конфигурацию. Например соединения формулы (II), соединения Таблицы А, где $R^2 = R^3 = H$, и соединения Таблицы В демонстрируют (E) конфигурацию.

Если не указано иное, структура соединения, которая не указывает конкретную конформацию, как предполагается, охватывает композиции всех возможных конформационных изомеров соединения, а также композиции, включающие меньше, чем все возможные конформационные изомеры. В некоторых вариантах осуществления соединение является хиральным соединением. В некоторых вариантах осуществления соединение не является хиральным соединением.

Способы лечения

Данный раздел относится к соединениям согласно изобретению и соединениям, соответствующим применению согласно изобретению. Соединения и их применимые фармацевтически приемлемые сольваты, N-оксиды, соли и пролекарства могут обычно применяться в качестве лекарственного средства для животных. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения одно или больше, предпочтительно одно, соединение согласно настоящему изобретению вводят для лечения инфекций, таких как паразитарные инфекции (например, гельминтные инфекции), у животного (или применяют для изготовления лекарственного средства для лечения инфекций, таких как паразитарные инфекции животного). В одном варианте осуществления одно или больше, предпочтительно одно, соединение согласно настоящему изобретению вводят для лечения паразитозов у животного (или применяют для получения лекарственного средства для лечения паразитозов у животного). Применение согласно изобретению направлено на лечение гельминтных инфекций.

Термин "(паразитарная) инфекция" включает состояния, связанные с или вызванные одним или несколькими (паразитарными) патогенами; указанные состояния включают клинические состояния (паразитозы) и субклинические состояния. Термин "лечение паразитарной инфекции", таким образом, включает как лечение паразитозов, так и лечение субклинических состояний. Лечение паразитарной инфекции обычно подразумевает супрессию паразитарной (например, гельминтной) нагрузки у животного ниже того уровня, при котором происходят экономические потери.

Субклинические состояния обычно являются состояниями, не приводящими непосредственно к развитию клинических симптомов у зараженного паразитами животного, но приводящими к экономическим потерям. Такие экономические потери могут быть, например, снижением прироста у молодняка, более низкой эффективностью

5 питания, более низким увеличением веса у мясного скота, более низким производством молока у жвачных, более низким производством яиц у кур-несушек или более низким производством шерсти у овец.

Термин "паразитозы" относится к клинически проявляемым патологическим состояниям и болезням, связанным с или вызванным заражением одним или несколькими

10 паразитами, таким как, например, паразитарный гастроэнтерит или анемия у жвачных, например, овец и коз, или колика у лошадей.

Как правило, предотвращение или лечение паразитарной инфекции, включая паразитозы, достигается путем введения одного или несколько, предпочтительно одного, соединения согласно настоящему изобретению, для лечения паразитарной

15 инфекции, такой как гельминтная инфекция, где последнее лечение является единственным лечением в применении согласно изобретению.

Таким образом, в изобретении предложен способ лечения (паразитарной) инфекции, такой как гельминтная инфекция, включая паразитозы, который включает введение животному противопаразитарно, предпочтительно противогельминтно, эффективного

20 количества одного или нескольких соединений согласно настоящему изобретению, или, при необходимости, соединения, соответствующего применению согласно изобретению. Предпочтительно осуществляется лечение нематодных, цестодных или трематодных инфекций, более предпочтительно нематодных инфекций.

"Лечение (паразитарных) инфекций" включает лечение паразитозов и означает

25 частичное или полное подавление развития (паразитарных) инфекций у животного, восприимчивого к (паразитарной) инфекции, уменьшение или полное устранение симптомов инфекций у животного, имеющего инфекции, и/или частичное или полное излечение инфекций у животного, имеющего инфекции. Это может быть достигнуто при уменьшении или снижении количества патогенов, например, количества паразитов,

30 у животного.

Эффект соединений согласно настоящему изобретению или применения согласно изобретению может быть, например, овицидным, ларвицидным и/или имагоцидным, или комбинацией перечисленного. Эффект может проявляться непосредственно, то есть в гибели паразитов, немедленно или по прошествии некоторого времени, например,

35 когда происходит линька, или в разрушении их яиц, или опосредованно, например, путем уменьшения количества отложенных яиц и/или скорости выхода личинок. Альтернативн опаразит не гибнет, а парализуется, и затем удаляется и выводится из организма животного-хозяина.

В другом аспекте настоящего изобретения, таким образом, предложена

40 фармацевтическая композиция, включающая противогельминтно эффективное количество одного или нескольких, предпочтительно одного, соединения согласно настоящему изобретению или соединения, соответствующего применению согласно изобретению, а также одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут применяться при лечении паразитарных инфекций, таких как гельминтные

45 инфекции, у животных. "Эффективное количество" является таким количеством соединения, которое требуется для уменьшения или снижения количества паразитов у

животного, и/или подавления, полного или частичного, развития паразитарных инфекций у животного.

Такое количество с легкостью определяется путем визуального исследования или обнаружения количества патогенов, например, количества паразитов до и после контакта образца патогенов, таких как паразиты, включая их стадии, с соединением согласно настоящему изобретению, прямого и/или косвенного, например, при контакте изделий, поверхностей, листьев или животных с соединением, например, количество паразита уменьшается, после первого введения, на количество в пределах от 5% до приблизительно 100%.

Это можно оценить при подсчете паразитов (в особенности гельминтов) непосредственно после вскрытия животного-хозяина.

Уменьшение количества паразитов, в особенности желудочно-кишечных гельминтов паразитов может быть альтернативно измерено косвенно, при оценке количества яиц в помете или дифференциального подсчета количества личинок. В данном случае эффективное количество соединения определяют по сокращению количества выделяемых яиц или личинок гельминтов в помете обработанного животного до и после обработки. В случае *in vivo* введения, соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят животному в эффективном количестве, которое равнозначно "фармацевтически эффективному количеству" или "противогельминтно эффективному количеству".

Разовое введение соединения согласно настоящему изобретению или соединения, соответствующего применению согласно изобретению, обычно достаточно для лечения паразитарной инфекции, такой как гельминтная инфекция, предпочтительно нематодная, цестодная или трематодная инфекция, более предпочтительно нематодная инфекция.

Хотя такая разовая доза обычно является предпочтительной, предполагается, что могут использоваться множественные дозы. При пероральном введении соединения, суммарная доза при лечении такой болезни, как гельминтная инфекция, как правило, превышает приблизительно 0,01 мг/кг (то есть, миллиграмм соединения на килограмм массы тела обрабатываемого животного). В некоторых таких вариантах осуществления, суммарная доза составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг/кг или от приблизительно 1 до приблизительно 20. Для овец, например, доза обычно составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг. Такой же диапазон дозы может подходить для других путей введения. Например, в некоторых вариантах осуществления, такой же диапазон дозы применяют в случае подкожного введения. Требуемая доза, впрочем, может быть меньше в некоторых случаях, когда соединение согласно настоящему изобретению вводят внутривенно.

Если соединение согласно настоящему изобретению или соединение, соответствующее применению согласно изобретению, вводят парентерально путем инъекции, концентрация соединения в лекарственной форме предпочтительно достаточна для обеспечения требуемого терапевтически эффективного количества соединения в таком объеме, который подходит для парентерального введения.

Факторы, влияющие на предпочтительную дозировку, могут включать, например, вид паразита, вызвавшего инфекцию, подвергаемую лечению, и стадии развития паразитов, тип (например, вид и породу), возраст, размер, пол, питание, активность и состояние инвазированного животного; путь введения; фармакологические параметры, такие как активность, эффективность, фармакокинетика и профили токсичности

конкретной вводимой композиции; а также то, вводят ли соединение как часть комбинации действующих веществ. Таким образом, предпочтительное количество соединения может изменяться и, поэтому, может отклоняться от стандартных дозировок, представленных выше. Определение таких коррекций дозировки обычно находится в рамках компетенции специалистов в данной области.

В предпочтительном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению применяются для лечения гельминтной инфекции, такой как инфекция, вызываемая одним или несколькими гельминтами, выбранными из группы, состоящей из: а) цестод, например, *Anaplocephala* spp., *Dipylidium* spp., *Diphyllobothrium* spp., *Echinococcus* spp., *Moniezia* spp., *Taenia* spp.; б) трематод, например, *Dicrocoelium* spp., *Fasciola* spp., *Paramphistomum* spp.; *Schistosoma* spp.; или с) нематод, например, *Ancylostoma* spp., *Anecator* spp., *Ascaridia* spp., *Ascaris* spp., *Brugia* spp., *Bunostomum* spp., *Capillaria* spp., *Chabertia* spp., *Cooperia* spp., *Cyathostomum* spp., *Cylicocycclus* spp., *Cylicodontophorus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Craterostomum* spp., *Dictyocaulus* spp., *Dipetalonema* spp., *Dirofilaria* spp., *Dracunculus* spp., *Enterobius* spp., *Filaroides* spp., *Habronema* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hyostrongylus* spp., *Metastrongylus* spp., *Meullerius* spp., *Necator* spp., *Nematodirus* spp., *Nippostrongylus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Onchocerca* spp., *Ostertagia* spp., *Oxyuris* spp., *Parascaris* spp., *Stephanurus* spp., *Strongylus* spp., *Syngamus* spp., *Toxocara* spp., *Strongyloides* spp., *Teladorsagia* spp., *Toxascaris* spp., *Trichinella* spp., *Trichuris* spp., *Trichostrongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Uncinaria* spp. и/или *Wuchereria* spp.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению и соединения, соответствующие применению согласно изобретению, могут применяться для лечения животных, включая людей и животных, не относящихся к человеку, в особенности не относящихся к человеку млекопитающих. Такие не относящиеся к человеку млекопитающие включают, например, сельскохозяйственных млекопитающих (например, свиней, жвачный скот, такой как крупный рогатый скот, овцы, козы и т.д.), лабораторных млекопитающих (например, мышей, крыс, песчанок и т.д.), млекопитающих-компаньонов (например, собак, кошек, лошадей и т.д.), а также диких и содержащихся в зоопарках млекопитающих (например, буйволов, оленей и т.д.). Предполагается, что соединения также подходят для лечения не млекопитающих, таких как домашняя птица (например, индейки, куры, утки и т.д.) и рыбы (например, лосось, форель, карпы, кои и т.д.).

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько, предпочтительно одно, соединение согласно настоящему изобретению или соединение, соответствующее применению согласно изобретению, применяется для лечения гельминтной инфекции, такой как нематодная, цестодная или трематодная, предпочтительно нематодная (например, *Haemonchus contortus*), которая устойчива к одному или нескольким другим противогельминтным средствам. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению активно против гельминта, такого как нематода, цестода или трематода, предпочтительно нематода, такая как *Haemonchus contortus*, которая устойчива к одному или нескольким следующим противогельминтным средствам: авермектин (например, ивермектин, селамектин, дорамектин, абамектин и эприномектин); милбемицин (моксидектин и милбемицина оксим); пробензимидазол (например, фебантел, нетобимин и тиофанат); производное бензимидазола, такое как тиазольное производное бензимидазола (например, тиабендазол и камбендазол) или карбаматное производное бензимидазола (например, фенбендазол, албендазол (оксид), мебендазол, оксфендазол, парбендазол, оксibenдазол, флubenдазол, и триклабендазол); имидазотиазол (например, левамизол и тетраимизол); тетрагидропиримидин (морантел

и пирантел), фосфаторганические соединения (например, трихлорфон, галоксон, дихлофос и нафталофос); салициланилид (например, клозантел, оксиклозанид, рафоксанид и никлозамид); нитрофенольные соединения (например, нитроксинил и нитросканат); бензолдисульфонамид (например, клорсулон); пиазин-изохинолин (например, празиквантел и эспипрантел); гетероциклическое соединение (например, пиперазин, диэтилкарбамазин, дихлорофен и фенотиазин); мышьякосоодержжающее соединение (например, тиацетарсамид, мелорсамин и арсенамид); циклооктадепсипептид (например, эмодепсид) и парагерквямид.

В некоторых таких вариантах осуществления, например, соединение согласно настоящему изобретению или соединение, соответствующее применению согласно изобретению, активно против гельминта (например, *Haemonchus contortus*), устойчивого к авермектину, такому как ивермектин. В других вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению, альтернативно или дополнительно, активно против гельминта (например, *Haemonchus contortus*), устойчивого к производному бензимидазола, такому как фенбендазол. В других вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению, альтернативно или дополнительно, активно против гельминта (например, *Haemonchus contortus*), устойчивого к левамизолу. И, в других вариантах осуществления, соединение согласно настоящему изобретению, альтернативно или дополнительно, активно против гельминта (например, *Haemonchus contortus*), устойчивого к пирантелу.

Соединения согласно настоящему изобретению или соединения, соответствующие применению согласно изобретению, можно назначать в различных лекарственных формах. Термин "лекарственная форма" означает, что соединения находятся в форме продукта, подходящего для введения животному предусмотренным путем введения.

Такие лекарственные формы иногда именуется в настоящем описании как фармацевтические составы или фармацевтическая композиция.

Тип фармацевтического состава, выбираемый для лекарственной формы в любом случае будет зависеть от специфической предполагаемой цели, а также физических, химических и биологических свойств соединения согласно настоящему изобретению.

Лекарственные формы, применяемые в настоящем изобретении, могут быть жидкими, полутвердыми или твердыми лекарственными формами.

Жидкие лекарственные формы соединений обычно представляют собой растворы, суспензии или эмульсии. Раствор является смесью двух или больше компонентов, которые образуют одну фазу, которая является гомогенной на молекулярном уровне.

Суспензия состоит из нерастворимых твердых частиц, диспергированных в жидкой среде, при этом твердые частицы составляют от приблизительно 0,5% до приблизительно 30% суспензии. Жидкость может быть водной, масляной, или и той, и другой. Эмульсия является гетерогенной дисперсией одной несмешивающейся жидкости в другой, при этом ее стабильность основана на присутствии эмульгатора. Сухой порошок (или гранулы) для восстановления восстанавливают в виде раствора или суспензии непосредственно перед инъекцией. Основное преимущество такой лекарственной формы состоит в том, что это позволяет решить проблему неустойчивости в растворе или суспензии.

Одним из возможных путей введения является пероральный путь введения, когда соединение вводят через рот. Пероральные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают жидкие (например, пероральный раствор для вливания или составы для добавления в питьевую воду), полутвердые (например, пасты, гели) и твердые формы (например, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, жевательные

пастилки, премиксы и лекарственные блоки).

Пероральный раствор для вливания является жидким составом для перорального применения, который вводят непосредственно в рот/горло животного, в особенности сельскохозяйственного животного, с помощью пистолета для вливания или шприца, или другого подходящего устройства. При введении композиции в питьевую воду животного-реципиента или в виде перорального раствора для вливания, может быть удобно применять лекарственную форму в виде суспензии или раствора. Такая лекарственная форма может быть, например, концентрированной суспензией, которую смешивают с водой, или сухим препаратом, который смешивают и супендируют в воде.

Полутвердые пероральные лекарственные формы (пасты или гели) обычно вводят через аппликатор непосредственно животному или смешивают с кормом.

Твердые пероральные лекарственные формы вводят непосредственно животному (таблетка, капсула) или смешивают с кормом, или дают в виде кормовых блоков, содержащих лекарственное средство.

При введении пероральной лекарственной формы с кормом для не относящегося к человеку млекопитающего, ее могут, например, давать в виде отдельного корма или в виде жевательных пастилок. Альтернативно (или дополнительно), она может быть, например, тщательно диспергирована в обычном корме животного-реципиента, применяться в виде покрытия, или в форме твердых гранул, пасты или жидкости, которую добавляют в готовый корм. При введении пероральной лекарственной формы в виде кормовой добавки, может быть удобно подготовить "премикс", в котором пероральная лекарственная форма диспергирована в жидком или твердом носителе. Данный "премикс", в свою очередь, диспергируют в корме животного с помощью, например, обычного миксера.

Было разработано несколько систем доставки с модифицированным высвобождением, в которых используется преимущество уникальной анатомии преджелудка жвачных, то есть для введения в рубец. Внутриврубцовый болюс представляет собой специальную лекарственную форму для жвачных (рогатый скот, овцы, козы, буйволы, верблюды, олени и т.д.). Это - ветеринарная система доставки с замедленным высвобождением, которая остается в сетке рубца жвачного животного в течение длительного периода времени и в котором терапевтически активное вещество имеет предсказуемый и замедленный профиль высвобождения. Такие внутриврубцовые болюсы обычно вводят с использованием болюсодавателя или другого подходящего устройства.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению или соединения, соответствующие применению согласно изобретению, можно альтернативно вводить непероральными путями, например, местно (например, точечным нанесением (спот-он), распределением по шерсти (пур-он) или с помощью трансдермального пластыря), или парентерально (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция и т.д.).

Например, соединения можно вводить местно с использованием трансдермальной лекарственной формы (то есть, лекарственной формы, которая проходит через кожу). Альтернативно соединения можно вводить местно через слизистую.

Лекарственные формы местного применения, подходящие для местного применения, включают жидкие (например, раствор, спрей, спот-он), полутвердые (например, кремы, гели) и твердые формы (например, пластыри, порошки, ошейники). Типичные лекарственные формы местного применения для животных являются жидкими или полужидкими лекарственными формами. Типичные лекарственные формы для трансдермального и мукозального введения включают, например, пур-он, спот-он,

жидкости для нанесения на шерсть, спреи, муссы, шампуни, порошки, гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, покрытия, пены, пленки, кожные пластыри, повязки для ног, ошейники, ушные бирки, пластины, губки, нити, бандажи и микроэмульсии. В случае местного применения жидкой лекарственной формы на коже, ее можно применять, например, путем нанесения (пур-он или спот-он), распределения, растирания, разбрызгивания, распыления, пропитывания, купания или ополаскивания.

Методы пур-он или спот-н, например, включают нанесение лекарственной формы на определенный участок кожи или шерсти, например, на шею или спину животного. Это может быть выполнено, например, с помощью тампона или при нанесении капли лекарственной формы пур-он или спот-он на относительно небольшой участок кожи или шерсти животного-реципиента (то есть, обычно не более чем приблизительно 10% кожи или шерсти животного-реципиента). В некоторых вариантах осуществления, соединение распространяется из участка нанесения на большие площади шерсти благодаря способности компонентов лекарственной формы к распределению и из-за движений животного, и при этом одновременно абсорбируется через кожу и распределяется в жидкостях тела и/или тканях животного-реципиента.

Парентеральные лекарственные формы и системы доставки для непероральных путей введения включают жидкие (например, растворы, суспензии, эмульсии и сухие порошки для восстановления), полутвердые и твердые формы (например, имплантаты). Большинство имплантатов, которые используются в ветеринарии, являются прессованными таблетками или дисперсными матричными системами, в которых препарат однородно диспергирован в неразлагающемся полимере, или, альтернативно, экструзионными изделиями.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции (или лекарственные средства), включающие одно или несколько, предпочтительно одно, соединение согласно настоящему изобретению. Композиции также могут (и предпочтительно будут), включать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Следующий объект фармацевтических композиций также применим к фармацевтическим композициям, включающим соединения, соответствующие применению согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть изготовлены, например, способами, известными в уровне техники. Такие способы включают, например, различные известные способы смешивания, растворения, грануляции, эмульгирования, инкапсулирования, включения и лиофилизации. Оптимальная лекарственная форма зависит, например, от пути введения (например, перорального, инъекционного, местного).

Твердые лекарственные формы, например, могут быть приготовлены путем, например, тщательного и однородного смешивания соединений с наполнителями, связующими веществами, смазывающими веществами, скользящими веществами, разрыхлителями, вкусовыми добавками (например, подсластителями), буферными веществами, консервантами, фармацевтическими красителями или пигментами и веществами, регулирующими высвобождение.

Пероральные лекарственные формы, за исключением твердых, могут быть приготовлены путем смешивания соединения, например, с одним или несколькими растворителями, веществами, повышающими вязкость, поверхностно-активными веществами, консервантами, стабилизаторами, смолами, наполнителями, связующими веществами, смазывающими веществами, скользящими веществами, разрыхлителями,

вспомогательными растворителями, подсластителями, вкусовыми добавками, ароматизаторами, буферными веществами, суспендирующими веществами и фармацевтическими красителями или пигментами.

Рассматриваемые связующие вещества включают, например, желатин, гуммиарабик
5 и карбоксиметилцеллюлозу.

Рассматриваемые смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк.

Рассматриваемые разрыхлители включают, например, кукурузный крахмал, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу и натрий кроскармелозу.

10 Рассматриваемые буферные вещества включают, например, цитрат натрия, а также карбонат и бикарбонат магния и кальция.

Рассматриваемые растворители включают, например, воду, нефтепродукты, животные масла, растительные масла, минеральное масло и синтетическое масло. Также могут быть включены физиологический солевой раствор или гликоли (например,
15 этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль). Растворитель предпочтительно обладает достаточными химическими свойствами и содержится в таком количестве, чтобы поддерживать соединения в растворе при температурах, при которых композиция хранится и применяется.

Рассматриваемые вещества, повышающие вязкость, включают, например, полиэтилен,
20 метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, альгинат натрия, карбомер, повидон, гаммиарабик, гуаровую камедь, ксантановую камедь, трагакант, метилцеллюлозу, карбомер, ксантановую камедь, гуаровую камедь, повидон, натрий карбоксиметилцеллюлозу, силикат алюминия магния, карбоксивиниловые полимеры, каррагенан,
25 гидроксипропилцеллюлозу, лапонит, водорастворимые соли простых эфиров целлюлозы, природные камеди, коллоидный силикат алюминия магния или тонкодисперсный диоксид кремния, гомополимеры акриловой кислоты, сшитые с алкиловым эфиром пентаэритрита или алкиловым эфиром сахарозы, и карбомеров.

Рассматриваемые поверхностно-активные вещества включают, например,
30 полиоксиэтилен сорбитановые эфиры жирных кислот; полиоксиэтилен моноалкиловые эфиры; сложные моноэфиры сахарозы; сложные и простые эфиры ланолина; алкилсульфатные соли; а также натриевые, калиевые и аммониевые соли жирных кислот.

Рассматриваемые консерванты включают, например, фенол, алкиловые эфиры парагидроксибензойной кислоты (например, метил-п-гидроксибензоат (или
35 "метилпарабен") и пропил-п-гидроксибензоат (или "пропилпарабен")), сорбиновую кислоту, о-фенилфенол, бензойную кислоту и ее соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, тимеросал, ацетат и нитрат фенилртути, нитромерсол, хлорид бензалкония и хлорид цетилпиридиния.

Рассматриваемые стабилизаторы включают, например, хелатирующие агенты и
40 антиоксиданты.

Твердые лекарственные формы также могут включать, например, одно или несколько вспомогательных веществ для регулирования высвобождения соединений. Например, предполагается, что соединения могут быть диспергированы, например, в гидроксипропилметилцеллюлозе. Некоторые пероральные лекарственные формы
45 (например, таблетки и пилюли) также могут быть приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями.

В случае местного пути введения используется, например, концентрированный жидкий или полужидкий раствор, суспензия (водная или неводная), эмульсия (вода-в-

масле или масло-в-воде) или микроэмульсия, включающая соединения, которые растворены, суспендированы или эмульгированы в фармацевтически приемлемой жидкой основе. В таких вариантах осуществления необязательно может присутствовать ингибитор кристаллизации.

- 5 Такие лекарственные формы пур-он или спот-он могут быть приготовлены путем растворения, суспендирования или эмульгирования соединения в подходящем растворителе или смеси растворителей, приемлемых для кожи. Также могут быть включены другие вспомогательные вещества, такие как, например, поверхностно-активные вещества, краситель, антиоксидант, стабилизатор, адгезив и т.д.
- 10 Рассматриваемые растворители включают, например, воду, алканол, гликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, глицерин, бензиловый спирт, фенилэтанол, феноксиэтанол, этилацетат, бутилацетат, бензилбензоат, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, ацетон, метилэтилкетон, ароматические и/или алифатические углеводороды, растительное или синтетическое
- 15 масло, ДМФА, жидкий парафин, силикон, диметилацетамид, N-метилпирролидон или 2,2-диметил-4-окси-метил-1,3-диоксолан.

- В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для местного применения (в особенности форма пур-он или спот-он) включает носитель, который усиливает абсорбцию или проникновение соединений через кожу в кровоток, другие
- 20 физиологические жидкости (лимфу) и/или ткань тела (жировую ткань). Рассматриваемые примеры усилителей проникновения через кожу включают, например, диметилсульфоксид, изопропилмиристан, дипропиленгликольпеларгонат, силиконовое масло, алифатические сложные эфиры, триглицериды и жирные спирты.

- Лекарственная форма для местного применения также (или альтернативно) может
- 25 включать, например, один или несколько веществ, способствующих растеканию. Указанные вещества действуют как носители, которые способствуют равномерному распределению действующего вещества по шерсти или коже животного-реципиента. Они могут включать, например, изопропилмиристан, дипропиленгликольпеларгонат, силиконовое масло, сложные эфиры жирных кислот, триглицериды и/или жирные
- 30 спирты. Также могут быть подходящими различные комбинации распределяющихся масел/растворителей, такие как, например, масляные растворы, спиртовые и изопропанольные растворы (например, растворы 2-октилдодеканола или олеилового спирта), растворы сложных эфиров монокарбоновых кислот (например, изопропилмиристан, изопропилпальмитат, сложный эфир лауриновой и щавелевой
- 35 кислоты, олеиловый эфир олеиновой кислоты, дециловый эфир олеиновой кислоты, гексиллаурат, олеилолеат, децилолеат, а также сложные эфиры капроновой кислоты и насыщенных жирных спиртов с длиной углеродной цепи 12-18 атомов углерода), растворы сложных эфиров дикарбоновых кислот (например, дибутилфталат, диизопропилизофталат, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты и ди-н-
- 40 бутиладипат) или растворы сложных эфиров алифатических кислот (например, гликолей). Когда лекарственная форма включает вещество, способствующее растеканию, также может быть выгодно, чтобы она включала диспергирующее вещество, такое как, например, пирролидин-2-он, N-алкилпирролидин-2-он, ацетон, полиэтиленгликоль или его простой или сложный эфир, пропиленгликоль, или синтетические триглицериды.

- 45 При приготовлении в форме, например, мази, предполагается, что соединения могут быть смешаны, например, с парафиновой или смешивающейся с водой основой мази. При приготовлении в форме крема, предполагается, что соединения могут быть включены, например, в основу крема типа масло-в-воде. В некоторых случаях водная

фаза основы крема включает, например, по меньшей мере приблизительно 30% (вес/вес) многоатомного спирта, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль или их смеси.

Лекарственные формы для инъекций могут быть приготовлены согласно, например, известному уровню техники, с использованием подходящих растворителей, солюбилизаторов, защитных агентов, диспергирующих веществ, смачивающих веществ и/или суспендирующих веществ. Рассматриваемые носители включают, например, воду, этанол, бутанол, бензиловый спирт, глицерин, 1,3-бутандиол, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, мягкое жидкое масло (например, синтетические моно- или диглицериды), растительное масло (например, кукурузное масло), декстрозу, маннит, жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), диметилацетамид, поверхностно-активные вещества (например, ионные и неионные детергенты), N-метилпирролидон, пропиленгликоль и/или полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 400). Рассматриваемые солюбилизаторы включают, например, поливинилпирролидон, полиоксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтилированный сложный эфир сорбитана и т.п. Рассматриваемые защитные агенты включают, например, бензиловый спирт, трихлорбутанол, сложный эфир п-гидроксibenзойной кислоты, н-бутанол и т.п.

В некоторых вариантах осуществления парентеральную лекарственную форму, например, приготавливают из стерильных порошков или гранул, содержащих один или несколько носителей, обсуждаемых выше в отношении других лекарственных форм. Соединение, например, растворено или суспендировано в жидкости, содержащей воду, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, масло арахиса, кунжутное масло, бензиловый спирт, хлорид натрия и/или различные буферные вещества. Уровень pH обычно может быть доведен, при необходимости, подходящей кислотой, основанием или буфером.

Другие инертные компоненты обычно могут быть добавлены в композицию в случае необходимости. В качестве примера, предполагается, что они могут включать, например, лактозу, маннит, сорбит, карбонат кальция, карбонат натрия, трехосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, фосфат натрия, каолин, прессуемый сахар, крахмал, сульфат кальция, декстро или микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, крахмал, крахмалгликолят натрия, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, трагакант, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, повидон, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметил-целлюлозу и метилцеллюлозу.

Другие аспекты касательно приготовления лекарственных средств и различных вспомогательных веществ можно найти, например, в Gennaro, A.R., et al., eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20th Ed., 2000). Другой источник относительно приготовления лекарственных средств и различных вспомогательных веществ можно найти, например, в Liberman, H. A., et al., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

Концентрация соединений согласно настоящему изобретению в применяемой лекарственной форме может значительно изменяться в зависимости, например, от пути введения. Как правило, концентрация составляет от приблизительно 1 до приблизительно 70% (по весу). В некоторых таких вариантах осуществления, например, концентрация составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50% (по весу) или от приблизительно 10 до приблизительно 50% (по весу). В других вариантах осуществления концентрация составляет от приблизительно 35 до приблизительно 65% (по весу), от приблизительно 40 до приблизительно 60% (по весу), от приблизительно 45 до приблизительно 55% (по

весу) или приблизительно 50% (по весу).

В другом аспекте настоящего изобретения, таким образом, предложена фармацевтическая композиция, включающая противогельминтно эффективное количество одного или нескольких, предпочтительно одного, соединения согласно настоящему изобретению и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Тип лекарственной формы, выбранный для лекарственной формы, в любом случае будет зависеть от конкретного предполагаемого назначения, а также от физических, химических и биологических свойств соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут применяться при лечении паразитарных инфекций, таких как гельминтные инфекции, у животных. "Эффективное количество" является таким количеством или количеством соединения, которое требуется для уменьшения или снижения количества паразитов у животного, и/или для подавления, полного или частичного, развития паразитарных инфекций у животного.

Указанное количество с легкостью определяется при визуальном исследовании или обнаружении количества патогенов, например, количества паразитов, до и после контакта образца патогенов, таких как паразиты, включая их стадии, с соединением согласно настоящему изобретению, напрямую и/или косвенно, например, при контакте изделий, поверхностей, листьев или животных с соединением.

Это может быть оценено при подсчете паразитов (в особенности гельминтов) непосредственно после вскрытия животного-хозяина.

Уменьшение количества паразитов, в особенности желудочно-кишечных гельминтов паразитов может быть альтернативно измерено косвенно, при оценке количества яиц в помете или дифференциального подсчета количества личинок. В данном случае эффективное количество соединения определяют по сокращению количества выделяемых яиц или личинок гельминтов в помете обработанного животного до и после обработки. В случае *in vivo* введения, соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят животному в эффективном количестве, которое равнозначно "фармацевтически эффективному количеству" или "противогельминтно эффективному количеству".

Примеры рассматриваемых комбинированных терапий

Способы и фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают способы, в которых соединение согласно настоящему изобретению или соединение, соответствующее применению согласно изобретению, является единственным действующим веществом, которое вводят животному-реципиенту. Впрочем, предполагается, что способы и фармацевтические композиции также охватывают комбинированные терапии, в которых соединение вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми действующими веществами.

Другое действующее вещество(а) может быть, например, одним или несколькими другими соединениями согласно настоящему изобретению или одним или несколькими другими соединениями, соответствующими применению согласно изобретению. Альтернативно (или дополнительно), другое действующее вещество(а) может быть одним или несколькими фармацевтически приемлемыми соединениями, которые не являются соединениями согласно настоящему изобретению или соединениями, соответствующими применению согласно изобретению. Другое действующее вещество (а) может быть направлено против тех же и/или других паразитов и состояний.

Рассматриваемое действующее вещество(а), которое можно вводить в комбинации

с соединениями, включает, например, фармацевтически приемлемые противогельминтные средства, инсектициды и акарициды, регуляторы роста насекомых, противовоспалительные средства, противомикробные средства, противопаразитарные средства, гормоны, дерматологические препараты (например, антисептики и дезинфицирующие средства) и иммунобиологические средства (например, вакцины и антисыворотки) для предотвращения заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение также направлено на применение в качестве лекарственного средства комбинаций, включающих а) одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению или одно или несколько соединений,

соответствующих применению согласно настоящему изобретению, с б) одним или несколькими фармацевтически приемлемыми активными соединениями, которые отличаются по структуре от компонента а). Активные соединения б) предпочтительно являются противогельминтными соединениями, более предпочтительно выбранными из группы, состоящей из авермектинов (например, ивермектина, селамектина, дорамектина, абамектина и эприномектина); милбемицинов (моксидектина и милбемицина оксима); пробензимидазолов (например, фебантела, нетобимицина и тиюфаната); производных бензимидазола, таких как тиазольные производные бензимидазола (например, тиабендазол и камбендазол) или карбаматные производные бензимидазола (например, фенбендазол, албендазол (оксид), мебендазол, оксфендазол, парбендазол, оксбендазол, флубендазол и триклабендазол); имидазотиазолов (например, левамизола и тетраметизола); тетрагидропиримидина (морантела и пирантела), фосфаторганических соединений (например, трихлорфоса, галоксона, дихлофоса и нафтафоса); салициланилидов (например, клонантела, оксиклонанида, рафоксанида и никлозамиды); нитрофенольных соединений (например, нитроксина и нитроканата); бензодисульфониамидов (например, клонантела); пиперазин-изохинолинов (например, празиквантела и эспипрантела); гетероциклических соединений (например, пиперазина, диэтилкарбамазина, дихлорфоса и фенотиазина); мышьякосодежащих соединений (например, тиацетарсамида, мелорсамина и арсенамида); циклооктадецепептидов (например, эмодапсиды); парагеркванидов (например, дерквантела); и аминокетонитрильных соединений (например, монепантела, AAD 1566); трибендимидина (амидинового соединения); амидиновых соединений (например, амидантела и трибендимидина), включая все фармацевтически приемлемые формы, такие как соли, сольваты или N-оксиды.

Предпочтительные комбинации включают а) одно соединение, выбранное из группы соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и варианты, указанные в нижней части этих Таблиц (или их соли, сольваты, N-оксиды или пролекарства) и б) одно соединение, выбранное из группы, состоящей из противогельминтных авермектинов (например, ивермектина, селамектина, дорамектина, абамектина, эмамектина и эприномектина); милбемицинов (моксидектина и милбемицина оксима); пробензимидазолов (например, фебантела, нетобимицина и тиюфаната); производных бензимидазола, таких как триклабендазол, тиазольных производных бензимидазола (например, тиабендазола и камбендазола), карбаматных производных бензимидазола (например, фенбендазола, албендазола (оксида), мебендазола, оксфендазола, парбендазола, оксбендазола, флубендазола); имидазотиазолов (например, левамизола и тетраметизола); тетрагидропиримидинов (морантела и пирантела), фосфаторганических соединений (например, трихлорфоса, галоксона, дихлофоса и нафтафоса); салициланилидов (например, клонантела, оксиклонанида, рафоксанида и никлозамиды); нитрофенольных соединений (например, нитроксина и

и нитросканата); бензолдисульфонамидов (например, клорсулона); пиазин-изохинолинов (например, пиазиквантела и эпсипрантела); гетероциклических соединений (например, пиперазина, диэтилкарбамазина, дихлорофена и фенотиазина); мышьякосодержащих соединений (например, тиацетарсамида, мелорсамина и арсенамида); циклооктадепептидов (например, эмодепсида); парагерквामीда (например, дерквантела); аминокетонитрильных соединений (например, монепантела, AAD 1566); трибендимидина (амидинового соединения); и амидантела (амидинового соединения), включая все фармацевтически приемлемые формы, такие как соли.

Предпочтительные комбинации включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц (или их солей, сольватов или N-оксидов) и:

абамектин, ивермектин, эмаектин, эприномектин, дорамектин, моксидектин, милбемицина оксим; или

клозантел, оксиклозанид, рафоксанид, никлозамид; или
нитроксинил, нитросканат, клорсулон; или
пиазиквантел и эпсипрантел; или
эмодепсид, дерквантел, монепантел.

Примерами таких комбинаций являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с абамектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с ивермектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с эмаектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с эприномектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с дорамектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с моксидектином.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с милбемицина оксимом.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с клозантелом.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с оксиклозанидом.

Другими примерами являются комбинации одного из соединений A-1 - A-697, Aa-1 - Aa-5 и B-1 - B-204 из Таблиц A и B, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с рафоксанидом.

Другими примерами являются комбинации N-оксида одного из соединений A-1 - A-697 и B-1 - B-204 из Таблиц А и В, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с дерквантелом.

Другими примерами являются комбинации N-оксида одного из соединений A-1 - A-697 и B-1 - B-204 из Таблиц А и В, ниже, и вариантов, указанных в нижней части этих Таблиц, с монепантелом.

Соединения, описанные в настоящем описании, могут быть скомбинированы с фармацевтически приемлемыми инсектицидами или акарицидами. Такие фармацевтически приемлемые инсектициды и акарициды включают, например, ацетамиприд, ацепрол, амитраз, амидофлумет, авермектин, азадирахтин, бифентрин, бифеназат, бупрофезин, бистрифлурон, хлорфенапир, хлорфлуазурон, хлорантранилипрол, хлорпирифос, хромафенозид, клотианидин, циантранилипрол, цифлуметофен, β -цифлутрин, цигалотрин, λ -цигалотрин, цимиазол, циперметрин, циромазин, дельтаметрин, димидитраз, диафентиурон, диазинон, дифлубензулон, димефлутрин, динотефуран, эмаектин, эсфенвалерат, этипрол, феноксикарб, фенпропатрин, фенвалерат, фипронил, флониамид, флубендиамид, флуцитринат, тау-флувалинат, флуфеноксурон, галофенозид, гексафлумурон, имидаклоприд, индоксакарб, луфенурон, метафлумизон, метопрен, метофлутрин, монооксифенозид, нитенпирам, новалурон, новифлумурон, перметрин, фосмет, профлутрин, протрифенбут, пиметрозин, пирафлупрол, пиретрин, пиридалил, пирифлухиназон, пирипрол, пирипроксифен, ротенон, рианодин, спинеторам, спиносад, спиродиклофен, спиромезифен, спиротетрамат, сульфоксафлор, тебуфенозид, тебуфенпирад, тефлубензулон, тефлутрин, тетрахлолвинфос, тетраметилфлутрин, тиаклоприд, тиаметоксам, толфенпирад, тралометрин и трифлумурон. Общие ссылки, в которых обсуждаются противопаразитарные средства, такие как инсектициды и акарициды, включают, например, The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K. (2003).

Соединения, описанные в настоящем описании, могут быть скомбинированы с фармацевтически приемлемыми регуляторами роста насекомых. Такие фармацевтически приемлемые регуляторы роста насекомых включают, например, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин, хлорфлуазурон, циромазин, дифлубензулон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, ифенурон, тебуфенозид и трифлумурон. Указанные соединения имеют тенденцию обеспечивать и первоначальную, и длительную терапию паразитарных инфекций на всех стадиях развития насекомого, включая яйца, на животном субъекте, а также в среде, окружающей животного субъекта.

Соединения, описанные в настоящем описании, могут быть скомбинированы с фармацевтически приемлемыми противопротозойными средствами. Такие фармацевтически приемлемые противопротозойные средства включают, например, триазинтрионы, такие как, например, толтразурил и поназурил, а также триазиндионы, такие как клазурил, диклазурил и летразурил.

В некоторых рассматриваемых вариантах осуществления, соединения вводят с дигидроазольными соединениями, такими как, например, соединения, обсуждаемые в WO 2010/75591.

В некоторых рассматриваемых вариантах осуществления, соединения вводят с противогельминтными белками, такими как, например, кристаллические белки *Bacillus thuringensis*, например, описанные в WO 2010/053517.

В некоторых рассматриваемых вариантах осуществления, соединения вводят с

производными пиридилметиламина, такими как, например, производные пиридилметиламина, обсуждаемые в европейской заявке на патент EP0539588 или опубликованной международной заявке на патент WO2007/115643.

В некоторых рассматриваемых вариантах осуществления, соединения вводят с нодулиспоровыми кислотами и их производными, такими как, например, соединения, обсуждаемые в патентах США 5399582; 5945317; 5962499; 5834260; 6221894 или 5595991; или опубликованной международной заявке на патент 1996/29073.

Другие инсектицидные соединения, рассматриваемые в качестве применимых в комбинированных терапиях с настоящими соединениями, включают, например, соединения имидазо[1,2-b]пиридазина, обсуждаемые в опубликованной заявке на патент США 2005-0182059; 1-(4-моно- и ди-галометилсульфонилфенил)-2-ациламино-3-фторпропанольные соединения, обсуждаемые в патенте США 7361689; трифторметансульфонанилид оксим эфирные соединения, обсуждаемые в патенте США 7312248; n-[(фенилокси)фенил]-1,1,1-трифторметансульфонамидные и n-[(фенилсульфанил)фенил]-1,1,1-трифторметансульфонамидные соединения, обсуждаемые в опубликованной заявке на патент США 2006-0281695; и соединения 2-фенил-3-(1Н-пиррол-2-ил)акрилонитрила, обсуждаемые в опубликованной заявке на патент США 2006/0128779; соединения изоксазолина, обсуждаемые в опубликованных заявках WO 2005-085216, WO 2007-026965, WO 2007-070606, WO 2007-075459, WO 2007-079162, WO 2007-105814, WO 2007-125984, WO 2008-019760, WO 2008-122375, WO 2008-150393, WO 2009-002809, WO 2009-003075, WO 2009-022746, WO 2009-035004, WO 2009-045999, WO 2009-051956, WO 2009-035004.

В рассматриваемых комбинированных терапиях, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить до, одновременно и/или после другого действующего вещества(в). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в той же композиции в качестве другого действующего вещества(в) и/или в разных композициях, отдельно от другого действующего вещества(в). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению и другое действующее вещество(а) можно вводить тем же и/или другим путем введения.

В том случае, когда соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинированной терапии, весовое отношение действующих веществ может значительно изменяться. Факторы, влияющие на такое отношение, включают, например, конкретные соединения; идентичность другого действующего вещества(в), вводимого в комбинированной терапии; путь введения соединений и другого действующего вещества (в); целевое состояние и патоген; тип (например, вид и порода), возраст, размер, пол, питание, активность и состояние животного; и фармакологические параметры, такие как активность, эффективность, фармакокинетика и токсикологические профили соединений и другого действующего вещества(в). В некоторых рассматриваемых вариантах осуществления, например, весовое отношение соединений к другому действующему веществу(ам) составляет, например, от приблизительно 1:3000 до приблизительно 3000:1. В некоторых таких случаях, весовое отношение составляет от приблизительно 1:300 до приблизительно 300:1. В других подобных случаях, весовое отношение составляет от приблизительно 1:30 и до приблизительно 30:1.

В дополнение к другим действующим веществам, предполагается, что соединения можно вводить с одним или несколькими другими соединениями, которые благоприятно влияют (например, увеличивают или продлевают) на активность (или другую характеристику, такую как безопасность) соединений. Например, предполагается, что соединения можно вводить с одним или несколькими синергически действующими

веществами, такими как, например, пиперонилбутоксид (РВО) и трифенилфосфат (ТРР). Другие синергически действующие вещества включают, например, N-(2-этилгексил)-8,9,10-тринорборн-5-ен-2,3-дикарбоксамид (также известный как "ENT 8184" или "MGK 264") и вербутин (также известный как "MB 599").

5 Настоящее изобретение также направлено на наборы, которые, например, подходят для применения при осуществлении способов лечения, описанных выше. Набор включает терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений настоящего изобретения и дополнительный компонент. Дополнительный компонент(ы) может
10 быть, например, одним или несколькими из следующего: другой компонент (например, вспомогательное вещество или действующее вещество), устройство для комбинирования соединения настоящего изобретения с другим компонентом и/или для введения соединения настоящего изобретения, или диагностическое приспособление.

Соединения, применяемые согласно настоящему изобретению, демонстрируют превосходную активность при лечении паразитарных инфекций и, кроме того, пригодны
15 для животных, подвергаемых лечению.

Соединения настоящего изобретения могут применяться агрономически для защиты полевых культур от растительноядных беспозвоночных вредителей, а также неагрономически, для защиты других садовых культур и растений от растительноядных беспозвоночных вредителей.

20 Беспозвоночными вредителями являются насекомые, акариды, моллюски, грибы и нематоды, которые вызывают повреждение полевых культур или других садовых культур и растений.

Неагрономические применения соединений настоящего изобретения и композиций включают борьбу с беспозвоночными вредителями в находящихся на хранении зерне,
25 бобах и другом продовольствии, а также в текстиле, таком как одежда и ковры. Неагрономические применения соединений формулы (I) и композиций также включают борьбу с беспозвоночными вредителями на декоративных растениях, в лесах, на полях, на обочинах и железнодорожных трассах, а также на травяных покрытиях, таких как газоны, поля для гольфа и пастбища.

30 Соединения настоящего изобретения в большинстве случаев будут применяться в качестве действующего вещества для борьбы с беспозвоночными вредителями в композиции, то есть, лекарственной формы, по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, выбранным из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, твердых разбавителей и жидких разбавителей, которые служат в качестве носителя.

35 Компоненты лекарственной формы или композиции выбраны так, чтобы они были совместимы с физическими свойствами действующего вещества, способом применения и экологическими факторами, такими как тип почвы, влажность и температура.

Борьбу с беспозвоночными вредителями в агрономических и неагрономических целях ведут путем применения одного или нескольких соединений формулы (I), обычно
40 в форме композиции, в биологически эффективном количестве, в окружающей среде вредителей, включая агрономическую и/или неагрономическую зону инвазии, в области, которую требуется защитить, или путем непосредственного нанесения на вредителей, с которыми ведут борьбу.

Примеры подходящих композиций, включающих соединение изобретения, включают
45 гранулированные композиции, в которых дополнительное активное соединение присутствует в той же грануле, что и соединение изобретения, или в других гранулах, отдельных от гранул с соединением изобретения.

Для обеспечения контакта с соединением или композицией изобретения в целях

защиты полевой культуры от беспозвоночных вредителей, соединения или композиции обычно наносят на семена культуры перед посадкой, на листву (например, листья, стебли, цветы, плоды) злаков или на почву, или другую среду роста до или после посадки культуры.

5 Один вариант способа контакта осуществляют распылением.

Альтернативногранулированную композицию, включающую соединение изобретения, можно наносить на листву растения или почву. Соединения настоящего изобретения можно также эффективно доставлять посредством абсорбции растениями при контакте растения с композицией, включающей соединение настоящего изобретения.

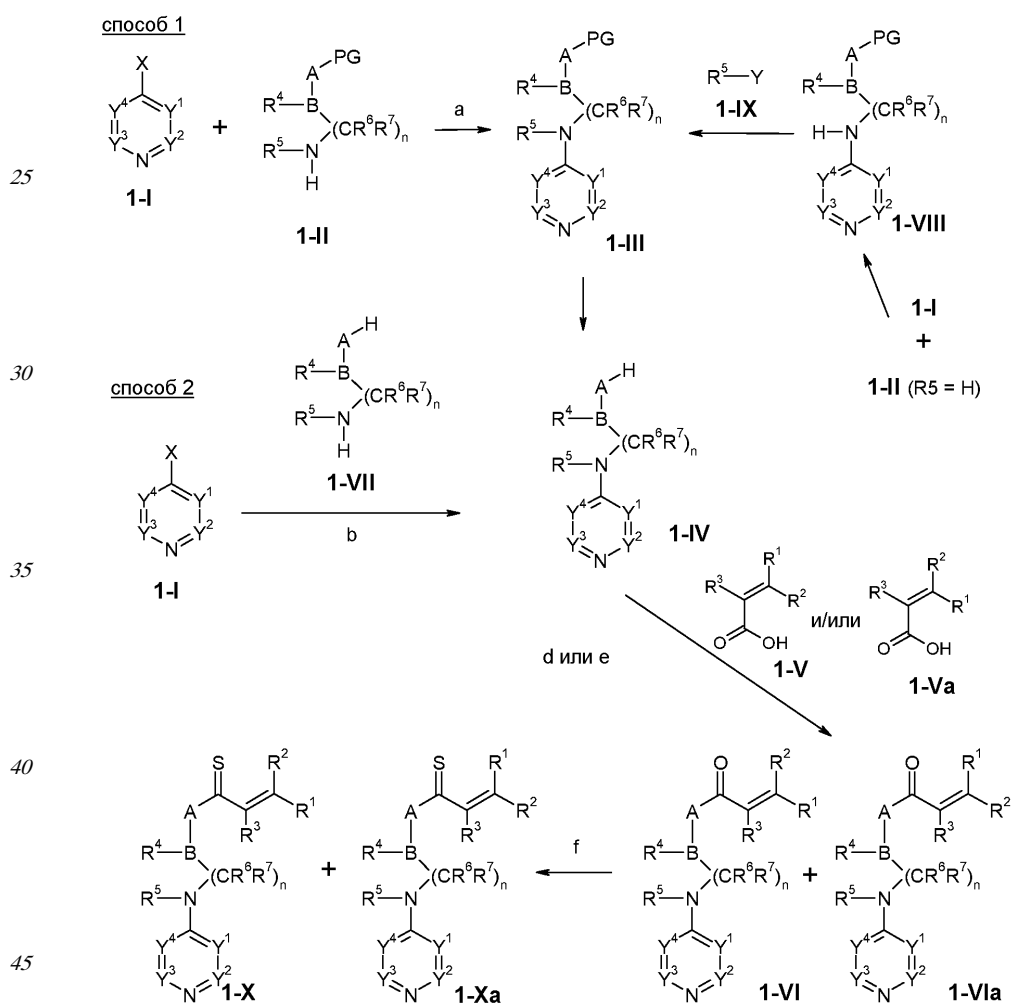
10 ПРИМЕРЫ

Следующие примеры являются лишь иллюстративными и никоим образом не ограничивают оставшуюся часть описания.

А. Общее описание синтеза соединений согласно настоящему описанию

Соединения, описанные в настоящем описании, могут быть получены различными
15 способами синтеза. Специалист, квалифицированный в данной области, выберет способ синтеза, чтобы получить соединения, описанные в настоящем описании, в зависимости от природы их радикалов, как определено в Формуле (I). Это проиллюстрировано на следующих схемах, которые являются лишь иллюстративными и никоим образом не ограничивают описание.

20 Схема 1



Примерные условия: а: ацетат палладия, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), карбонат цезия, диоксан; b: 1-метокси-2-пропанол, 110°C d: оксалилхлорид,

дихлорметан (ДХМ), диметилформамид (ДМФА), затем ДХМ, триэтиламин (ТЭА); e: гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (НВТУ), диизопропилэтиламин, ДМФА, комнатная температура; f: реактив Лавессона, тетрагидрофуран (ТГФ), 130°C.

- 5 Соединение общей формулы 1-VI может быть синтезировано, как показано на схеме 1: в способе 2 гетероарильное соединение 1-I реагирует с диамином 1-VII с образованием 1-IV. 1-I содержит необходимую уходящую группу X, которая предпочтительно является галогеном, таким как хлор или бром, или нитрогруппой. Реакция с 1-VII проходит в инертном растворителе, таком как ДМФА или диметилацетамид, предпочтительно в
- 10 диол-производном растворителе, таком как монометиловый эфир этиленгликоля или монометиловый эфир пропиленгликоля, или 1-метокси-2-пропанол, и предпочтительно при повышенных температурах. Реакцию также можно проводить без растворителя с чистыми реагентами. 1-VII предпочтительно используется в избытке. Может быть добавлено дополнительное основание. Альтернативно, реакцию можно проводить в
- 15 пиридине в качестве растворителя. Диамин может быть защищен подходящей защитной группой, как в 1-II из способа 1. Подходящие защитные группы (PG) для азота в 1-II включают, без ограничения, предпочтительно трет-бутилкарбамат (Boc), бензилкарбамат (Cbz) и т.п. Защищенный диамин 1-II может реагировать при таких же условиях, как и 1-VII, альтернативно может использоваться Pd-катализ с использованием
- 20 Pd-содержащей молекулы, такой как ацетат палладия, фосфоросодержащего лиганда, такого как BINAP, основания, такого как карбонат цезия или трет-бутоксид натрия в растворителе, таком как эфирсодержащий растворитель, такой как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран, предпочтительно диоксан, или инертный растворитель, такой как толуол. Защитная группа в промежуточном соединении 1-III может быть
- 25 удалена подходящими методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области; если PG является Boc-группой, например, защитная группа может быть удалена кислотой, такой как трифторуксусная кислота или хлороводородная кислота, с образованием амина 1-IV. Другие подходящие методы защиты и удаления защитных групп описаны, например, в Green and Wuts, Protective Groups in Organic
- 30 Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999. Если реагируют 1-I и 1-II, а R⁵ представляет собой H, то образующееся в результате 1-VIII может реагировать с 1-IX с образованием промежуточного соединения 1-III. 1-IX содержит требуемую уходящую группу Y, например, хлор, и, в зависимости от природы радикала R⁵, является
- 35 алкилирующим или ацилирующим агентом, который реагирует при условиях, известных специалисту, квалифицированному в данной области. 1-IV ацилирован производным ненасыщенной кислоты 1-V с образованием конечного продукт 1-VI. 1-V может сопровождать изомерный 1-Va, при этом смесь 1-V и 1-Va используется на стадии ацилирования. В данном случае образуется смесь 1-VI и 1-VIa, которая может быть
- 40 разделена методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, с помощью хроматографии. Или 1-Va может использоваться в чистой форме на стадии ацилирования с образованием 1-VIa. Таким образом, если в следующих описаниях и схемах указана кислота 1-V, то же самое относится к изомерной кислоте 1-Va, либо в ее чистой форме, либо в форме смеси 1-V и 1-Va. То же самое касается
- 45 продуктов реакции, полученных из 1-V: они могут быть получены в чистой форме, если на стадии ацилирования используется изомерно чистый 1-V или 1-Va, или они могут быть получены в виде смеси, если используется смесь 1-V и 1-Va, и могут быть затем разделены методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, с помощью хроматографии. Существует много методов ацилирования,

известных специалисту, квалифицированному в данной области: 1-V может быть превращен в хлорангидрид оксалилхлоридом, тионилхлоридом или подобным, который можно выделить или использовать непосредственно для взаимодействия с 1-IV в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, с образованием 1-VI. Основание также может быть на полимерной подложке для упрощения последующего выделения. Основание может использоваться в избытке, избыток может быть удален с использованием обработки водой или реагентов на полимерной подложке, таких как хлорангидрид на полимерной подложке. Кислота 1-V может также взаимодействовать непосредственно с амином 1-IV с использованием сшивающих реагентов, таких как гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)-урония (HATU), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)-урония (HBTU), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или подобное. Другие подходящие процедуры сшивания амидов описаны в Goodman, M.; Felix, A.; Moroder, L.; Toniolo, C., volume E22a, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2002. 1-VI и 1-VIa могут быть превращены в свои тиокарбонильные аналоги 1-X и 1-Xa при обработке, например, реактивом Лавессона при нагревании СВЧ-излучением. Другие методы описаны, например, в Smith, M. B. ; March, J. ; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277-1280. Соединение общей формулы 1-VI может быть замещено по Y^1-Y^4 . Данный заместитель уже может присутствовать в гетероарильном соединении 1-I. Специалисту, квалифицированному в данной области, будет очевидно, что он может быть также введен в соединения 1-III, 1-IV или 1-VI.

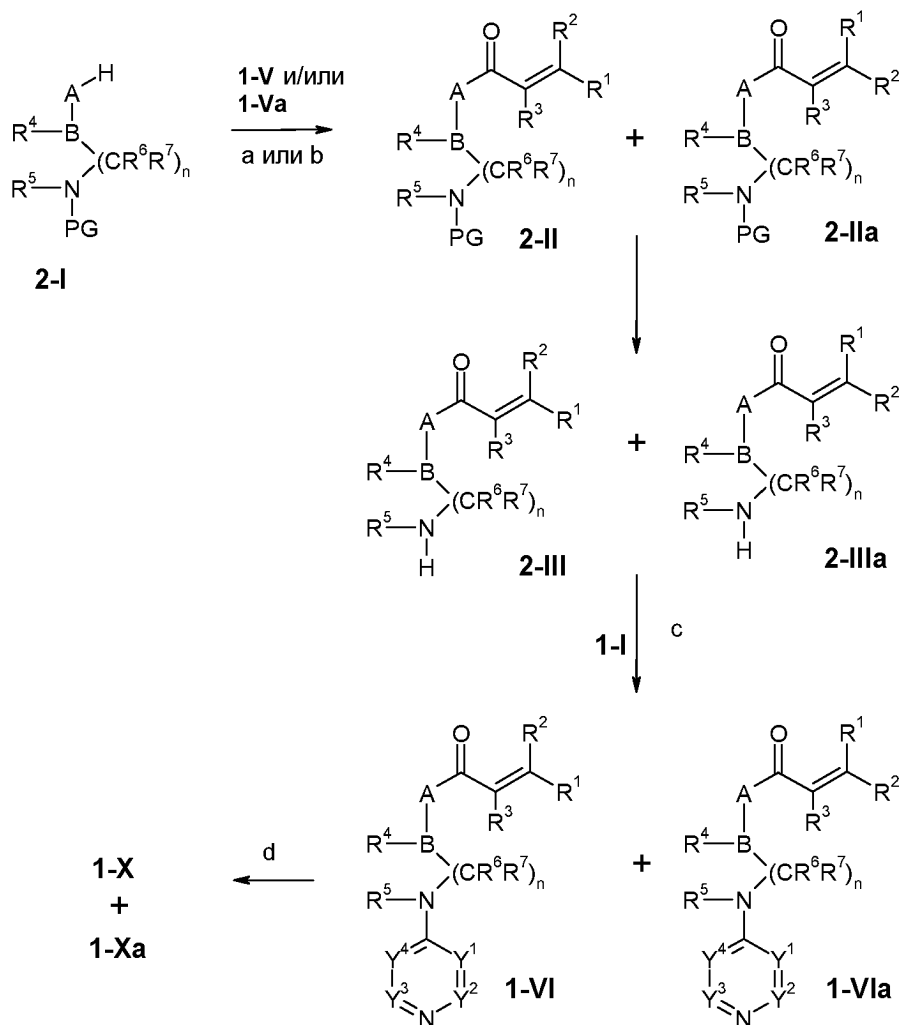
Например, Y^1-Y^4 в 1-I могут быть замещены потенциальной уходящей группой, такой как, например, галоген, который может быть заменен другой группой, например нуклеофильной группой, например, в реакции нуклеофильного замещения. Или, например, Y^1-Y^4 в 1-III могут быть замещены потенциальной уходящей группой, такой как, например, галоген, который может быть заменен другой группой, например нуклеофильной группой, например, в реакции нуклеофильного замещения. Или, например, Y^1-Y^4 в 1-IV могут быть замещены потенциальной уходящей группой, такой как, например, галоген, который может быть заменен другой группой, например нуклеофильной группой, например, в реакции нуклеофильного замещения. 1-I может быть также замещен по Y^1-Y^4 группой, которая может реагировать с группой, присутствующей в партнере реакции 1-II или 1-VII, такой как, например, аминогруппа в 1-II или 1-VII. В этом случае реагирующая группа в 1-I может быть защищена защитной группой методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области. Например, 1-I может быть замещен ацильной группой. Указанную ацильную группу можно защитить как, например, оксоланом, до реакции с 1-II или 1-VII, и снять защиту, например, водной кислотой, после реакции с 1-II или 1-VII, как описано, например, в Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999. То же самое аналогичным образом относится к следующим схемам.

Гетероарильное соединение 1-I может быть замещено по N-атому кислородом и являться, таким образом, гетероарил-N-оксидом, например, хинолин-N-оксидом или пиридин-N-оксидом. Методы синтеза таких гетероарил-N-оксидов описаны, например, в R. Kreher (editor), volume E7a of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Heteroarenes II, part 1, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1991. Специалист,

квалифицированный в данной области, сумеет оценить, что синтетические превращения, описанные на схеме 1, приводят в данном случае к соответствующим гетероарил-N-оксидам гетероарильных соединений общей формулы 1-VI и 1-VIa, например.

Промежуточные соединения формулы 1-IV, где Y^1 - Y^4 представляют собой С, который замещен R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} = галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил или фенил, и где по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, В представляет собой N, А представляет собой N или связь, n равно 2, R^6 и R^7 = H, и R^4 и R^5 определены как в формуле (I) или (II), выше, являются новыми и являются объектом настоящего изобретения. В одном предпочтительном варианте осуществления R^{12} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, в другом предпочтительном варианте осуществления R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси.

Схема 2



Примерные условия: а: оксалилхлорид, ДХМ, ДМФА, затем ДХМ, триэтиламин; b: HBTU, N-этил-диизопропиламин (EDIPA), ДМФА, комнатная температура; c: ацетат палладия, BINAP, карбонат цезия, диоксан; d: реактив Лавессона, ТГФ, 130°C.

Альтернативный способ синтеза показан на схеме 2: диамин 2-I конденсируют с 1-V, как описано для 1-IV, с последующим удалением защитных групп, как описано для 1-III, с получением 2-III, который реагирует с 1-I, как описано для реакции 1-I с 1-II.

Схема 3

5

10

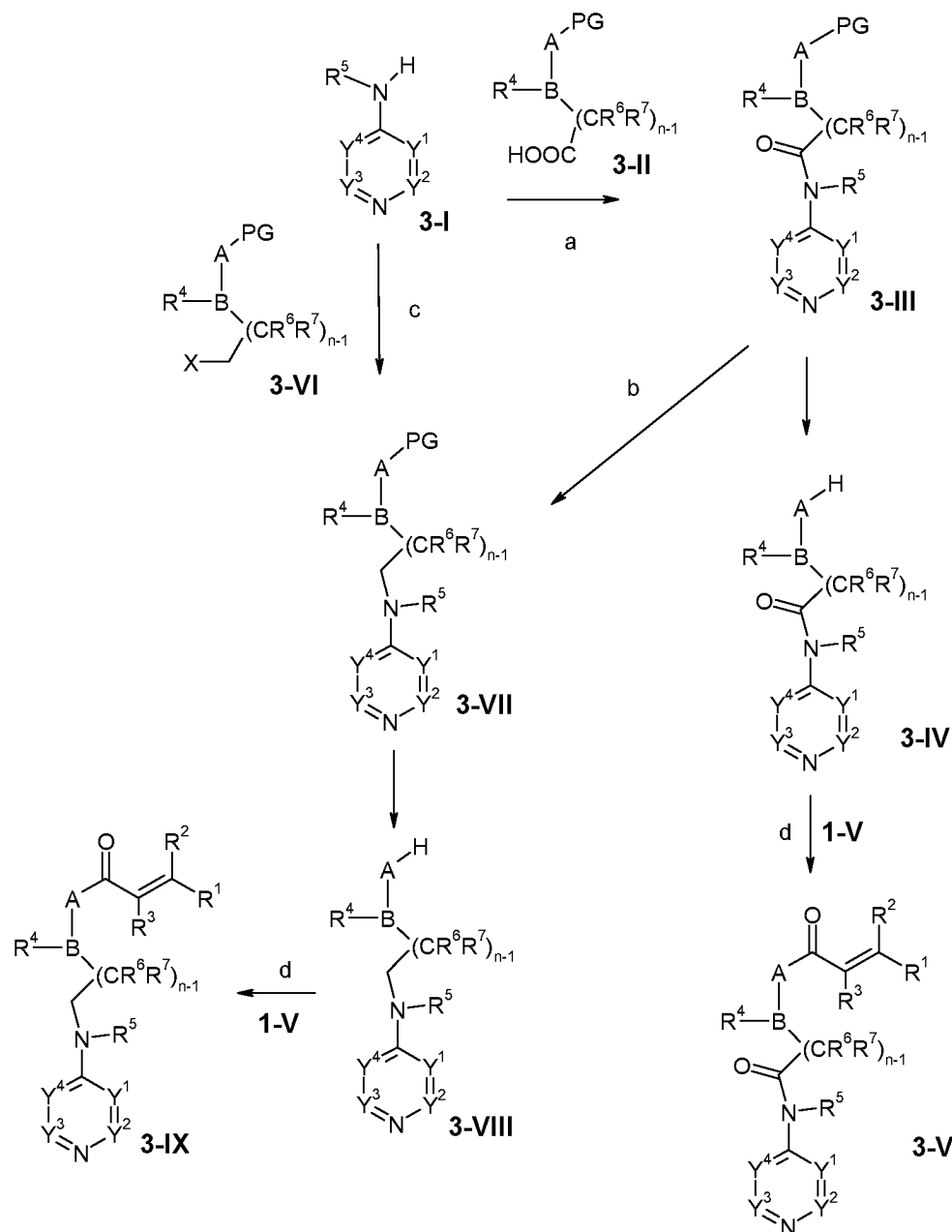
15

20

25

30

35



Примерные условия: а: оксалилхлорид, ДХМ, ДМФА, затем ДХМ, триэтиламин б: LiAlH₄, ТГФ; с: ДХМ, триэтиламин; d: HBTU, EDIPA, ДМФА, комнатная температура.

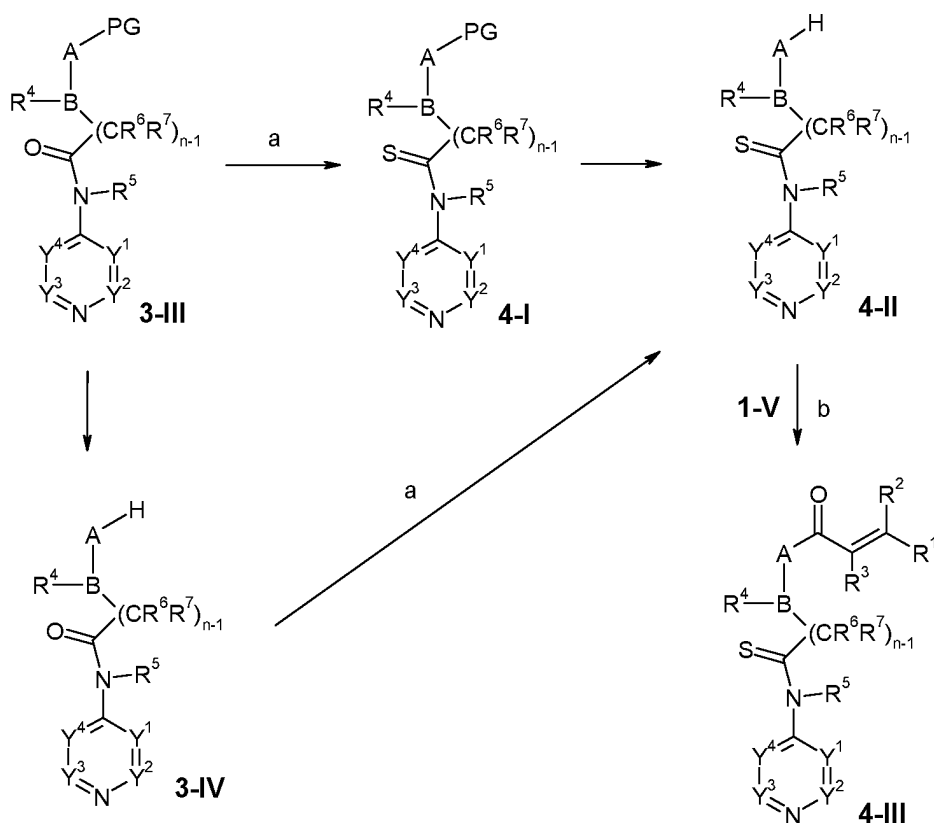
Соединение общей формулы 3-V может быть синтезировано, как показано на схеме 3: гетероариламиносоединение 3-I ацилируют производным аминокислоты 3-II методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, некоторые из которых были описаны на схеме 1. Защитную группу (PG) удаляют, и амин 3-IV ацилируют ненасыщенной кислотой 1-V с образованием конечного продукта 3-V, методами, которые были описаны на схеме 1. Оксогруппа в 3-III может быть восстановлена с образованием 3-VII при использовании таких восстановителей, как, например, алюмогидрид лития. Другие методы описаны, например, в Smith, M. B.; March, J.; March's

Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1841-1842.

Последовательность снятия защиты и ацилирования ненасыщенной кислотой дает конечный продукт 3-IX. Также 3-VII может быть получен при взаимодействии гетероариламинсоединения 3-I с 3-VI вместо 3-II. 3-VI содержит требуемую уходящую группу X, такую как, например, хлорид или метансульфонил, при условиях, которые описаны, например, в WO2006/60461 (пример 303-304.4) или EP1574504 (пример 2). Производные аминокислоты 3-II коммерчески доступны и могут быть превращены в соединения 3-VI методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области.

Промежуточные соединения формулы 3-IV, где Y^1 - Y^4 представляют собой C, который замещен R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} = галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил или фенил, и где по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, В представляет собой N, А представляет собой N или связь, n равно 2 или 3, R^6 и R^7 = H, и R^4 и R^5 определены, как в формуле (I) или (II), выше, являются новыми и являются объектом настоящего изобретения. В одном предпочтительном варианте осуществления R^{12} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, в другом предпочтительном варианте осуществления R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси.

Схема 4

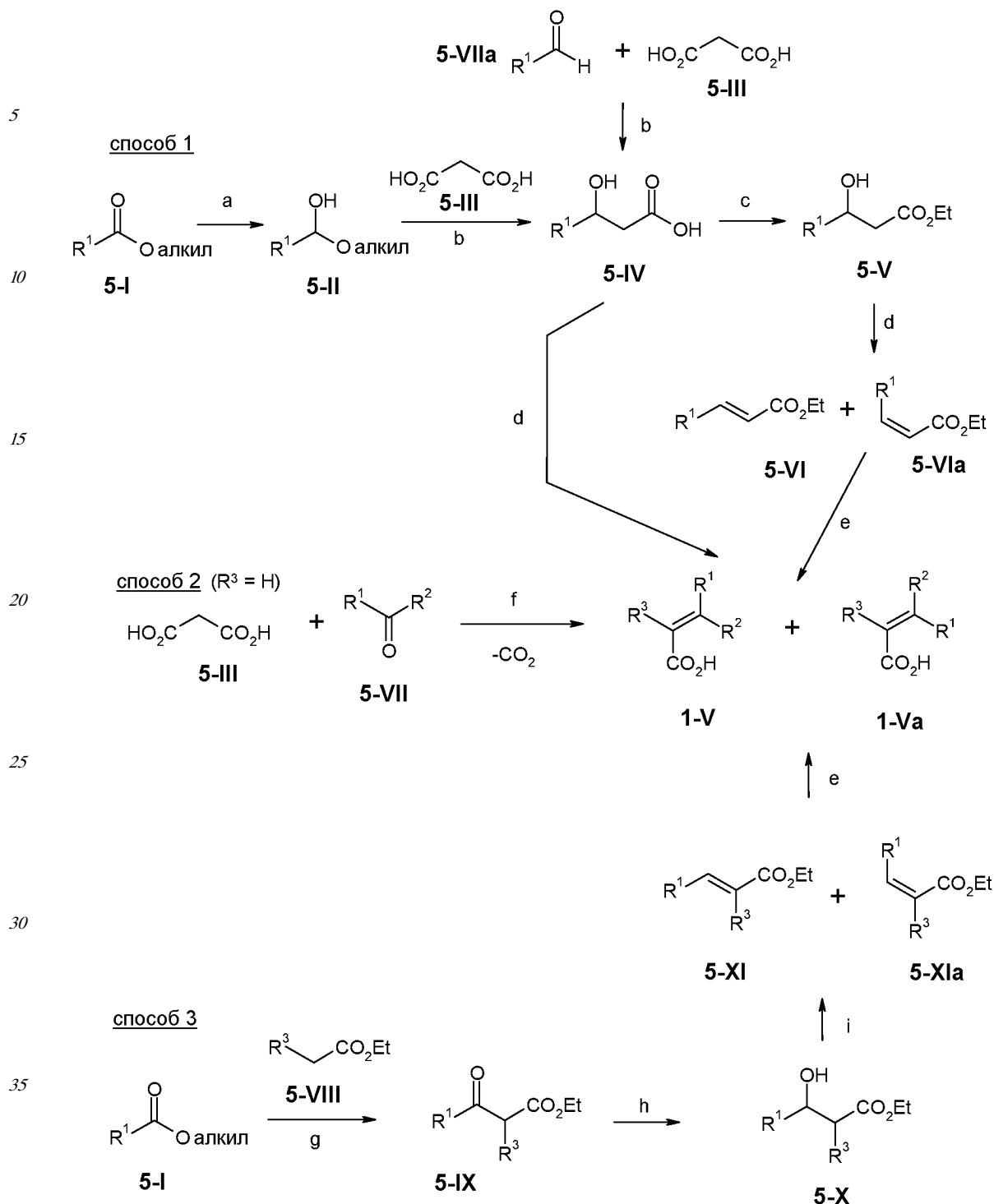


Примерные условия: а: реактив Лавессона; b: НВТУ, диизопропилэтиламин, ДМФА, комнатная температура.

Соединение общей формулы 4-III может быть синтезировано, как показано на схеме 4: оксогруппа в 3-III может быть превращена в тиоксогруппу методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, может использоваться реактив Лавессона. Этот и другие методы описаны, например, в Smith, M. B.; March, J.;
 5 March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277-1280. Последовательность удаления защитных групп и ацилирования ненасыщенной кислотой, которая была описана на схеме 1, дает конечный продукт 4-III. В альтернативе, превращение оксо- в тиоксогруппу можно выполнить после снятия защиты с 3-III - 3-IV с получением тиоксосоединения 4-II, которое затем ацилируют в конечный продукт
 10 4-III.

Промежуточные соединения формулы 4-II, где Y^1 - Y^4 представляют собой C, который замещен R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} = галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6 -алкил)аминокарбонил или фенил, и где по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, В представляет собой N, А представляет собой N или
 15 связь, n равно 2 или 3, R^6 и R^7 = H, и R^4 и R^5 определены, как в формуле (I) или (II), выше, являются новыми и являются объектом настоящего изобретения. В одном предпочтительном варианте осуществления R^{12} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, в другом предпочтительном варианте осуществления R^{13} = C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси.
 20
 25

Схема 5



Примерные условия: а: боргидрид натрия, метанол; b: пиридин, пиперидин; с: этанол, HCl; d: пентаоксид фосфора; e: NaOH; f: пиридин, пиперидин, нагрев с обратным холодильником; g: $LiN(Si(CH_3)_3)_2$, ТГФ; h: боргидрид натрия, толуол; i: пентаоксид фосфора.

Ненасыщенные кислоты, используемые для ацилирования (1-V на схеме 1) могут быть синтезированы несколькими способами, многие из которых описаны в: J. Falbe, volume E5, part 1 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1985. Предпочтительный способ выберет специалист, квалифицированный в данной области, в зависимости от природы радикалов

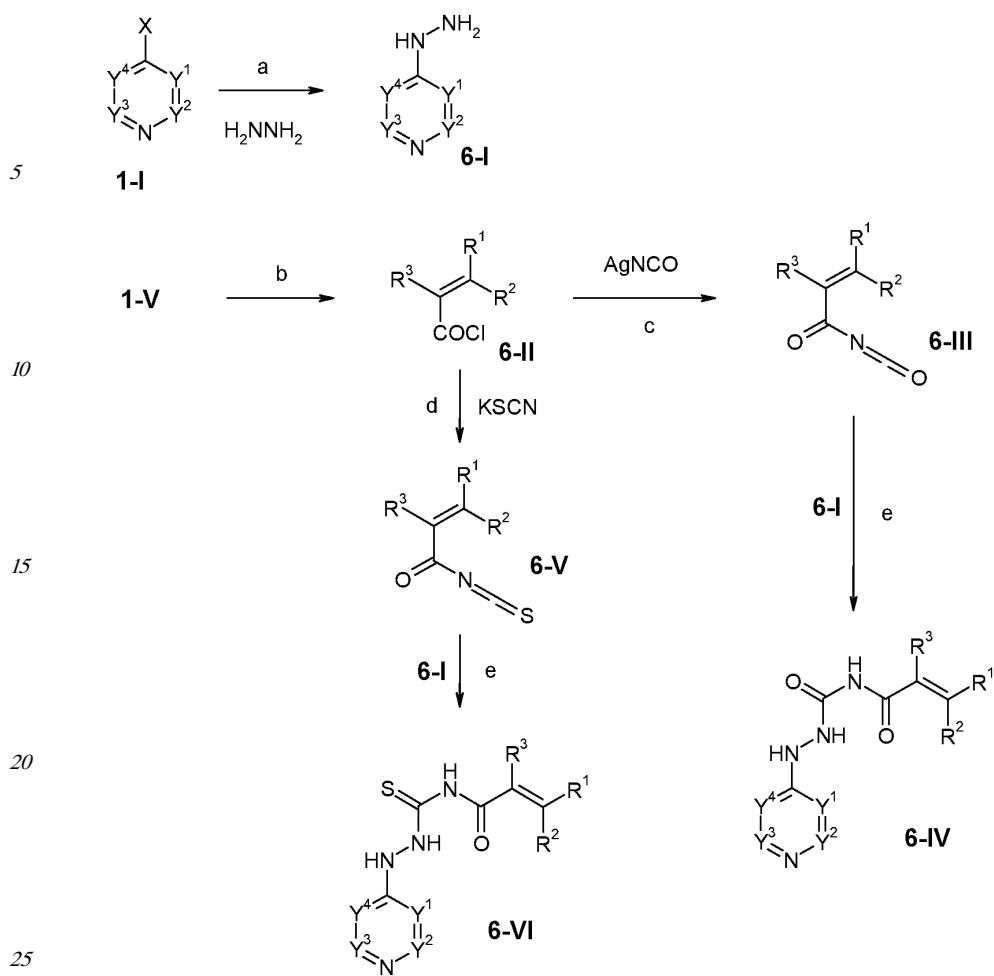
R^1 , R^2 и R^3 . Например, на схеме 5, если R^2 представляет собой Н и R^1 является алкилом, то предпочтительно выбирают способ 2. Если R^2 представляет собой Н, а R^1 является алкилом, который замещен галогеном, таким как F и/или Cl, то предпочтительно выбирают способ 1 или 3. Согласно способу 2 на схеме 5 малоновую кислоту 5-III конденсируют с альдегидом или кетоном 5-VII, непосредственно с получением кротоновой кислоты 1-V, которую может сопровождать изомерное 1-Va. Подходящие условия реакции включают нагревание реагентов в растворителе, предпочтительно пиридине с добавкой пиперидина. Согласно способу 1, эфир карбоновой кислоты 5-I восстанавливают до полуацетала 5-II, который конденсируют с малоновой кислотой аналогично способу 1. Альтернативно, 5-VIIa альдегид может быть конденсирован с малоновой кислотой с образованием оксикислоты 5-IV. Оксикислоту 5-IV можно выделить или использовать непосредственно на стадии дегидратации с получением 1-V. Предпочтительно, оксикислоту этерифицируют в 5-V, который дегидратируется с образованием 5-VI и гидролизуется до кислоты 1-V. Методы дегидратации 5-IV и 5-V описаны, например, в M. Jagodzinska et al. ; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; P.F. Bevilacqua, J. Org. Chem. 94 (1984), 1430-1434, и включают обработку оксикислоты или -сложного эфира, такого как 5-IV или 5-V, P_2O_5 , предпочтительно при повышенной температуре, или обработку диэтилазодикарбоксилатом и трифенилфосфином.

Согласно способу 3 сложный эфир 5-I конденсируют с СН-кислотным сложным эфиром 5-VIII, с образованием сложного бета-кетоефира 5-IX, который восстанавливается до гидроксиэфира 5-X. Способы конденсации сложного эфира с другим СН-кислотным сложным эфиром известны специалисту, квалифицированному в данной области, а также методы восстановления кетогруппы в гидроксигруппу описаны, например, в M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; T. Kitazume; J. Fluorine Chemistry 42 (1989), 17-29. Затем 5-X превращают в кротоновую кислоту 1-V способом, аналогичным описанному выше для 5-V.

Во всех описанных способах синтеза 1-V может сопровождаться изомерным 1-Va.

В зависимости от природы радикалов R^1 и R^2 изомеры 1-V и 1-Va могут образовываться в различных соотношениях. Например, если R^2 представляет собой Н, то преимущественно образуется Е-изомер 1-V. Изомерные 1-V и 1-Va могут быть разделены методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, с помощью хроматографии, и могут применяться в виде чистых изомеров в последующих реакциях. Или же 1-V и 1-Va могут применяться в последующих реакциях в виде смеси, при этом получаемые изомерные продукты могут быть разделены на последующей стадии. Ненасыщенные кислоты с R^1 = алкил, замещенный алкиламино или диалкиламино, и R^2 = Н и R^3 = Н, также могут быть получены, как описано, например, в WO2006/127203 или US2003/50222, соответственно. Ненасыщенные кислоты с R^1 = SF_5 и R^2 = Н, и R^3 = Н также могут быть получены, как описано, например, в V. K. Brel, Synthesis 2006, 339-343. Ненасыщенные кислоты с R^1 = алкилтио и алкилсульфонил и R^2 = Н, и R^3 = Н также могут быть получены, как описано, например, в J. T. Moon, Bioorg. Med. Chem. Letters 20 (2010) 52-55. Многие ненасыщенные кислоты 1-V, используемые в качестве исходных материалов, также поставляются большим количеством продавцов, перечисленных, например, в Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

Схема 6



Примерные условия: а: гидразин-гидрат, 150°C; б: ДХМ, оксалилхлорид, ДМФА, комнатная температура; с: бензол, комнатная температура; d: ацетонитрил, комнатная температура; е: ДМФА, K₂CO₃, комнатная температура.

Соединения общей формулы 6-IV могут быть синтезированы, как показано на схеме 6: гетероарильное соединение 1-I, содержащее соответствующую уходящую группу X, реагирует с гидразином, с образованием гидразиносоединения 6-I. Соответствующие уходящие группы включают, например, галоген, такой как хлор. Реакцию проводят предпочтительно при повышенных температурах. Ненасыщенную карбоновую кислоту 1-V превращают в соответствующий хлорангидрид 6-II методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, который затем превращают в ацилизотиоцианат 6-III при реакции с изотиоцианатной солью, такой как, например, изотиоцианат серебра. Затем 6-III взаимодействует с гидразиносоединением 6-I, с образованием конечного продукта 6-IV, например, при реакции в растворителе, таком как ДМФА, в присутствии основания, такого как карбонат калия. Тиоксо-аналог 6-VI синтезируют аналогичным образом, используя ацилизотиоцианат 6-V, который получают из хлорангидрида карбоновой кислоты 6-II в реакции с изотиоцианатной солью, такой как, например, изотиоцианат калия, в растворителе, таком как, например, ацетонитрил. Подобные реакции описаны, например, в WO2004/48347; O. Tsuge, T. Hatta, R. Mizuguchi, Heterocycles 38, (1994), 235-241 ; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 157-161 ; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 153-156.

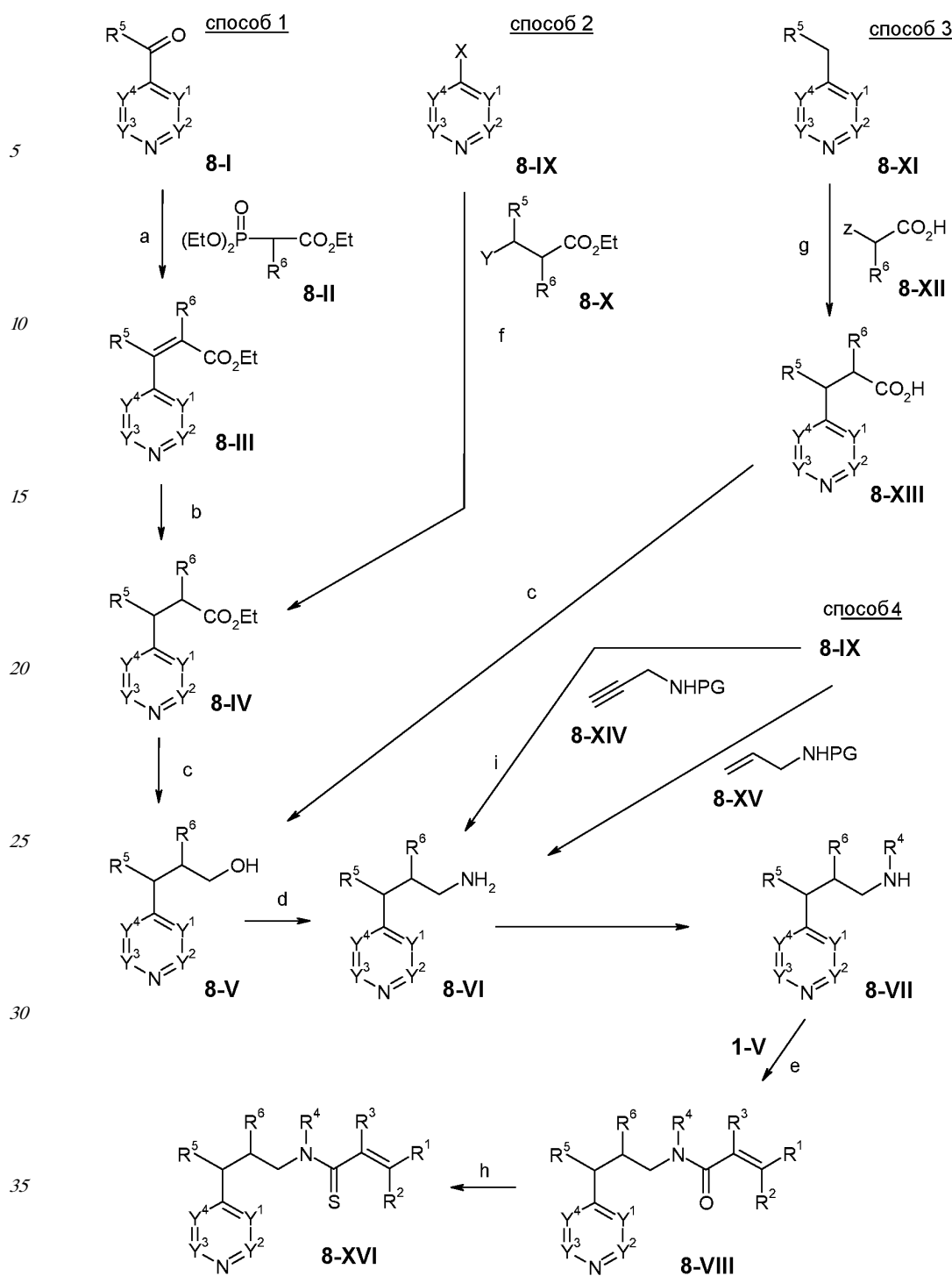
Схема 7



30

35

45



[439]

Примерные условия: а: ТГФ, LiOH; б: водород, этанол, Pd/C; в: LiAlH₄; д: 1. фталимид, PPh₃, N₂(COOEt)₂, ТГФ, 2. N₂H₄, метанол; е: HBTU, диизопропилэтиламин, ДМФА; ф: Цинк/Медь, Pd(PPh₃)₂, диметилацетамид; г: NaNH₂, NH₃(l); h: реактив Лавессона, ТГФ, 130°C; и: Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, ТГФ.

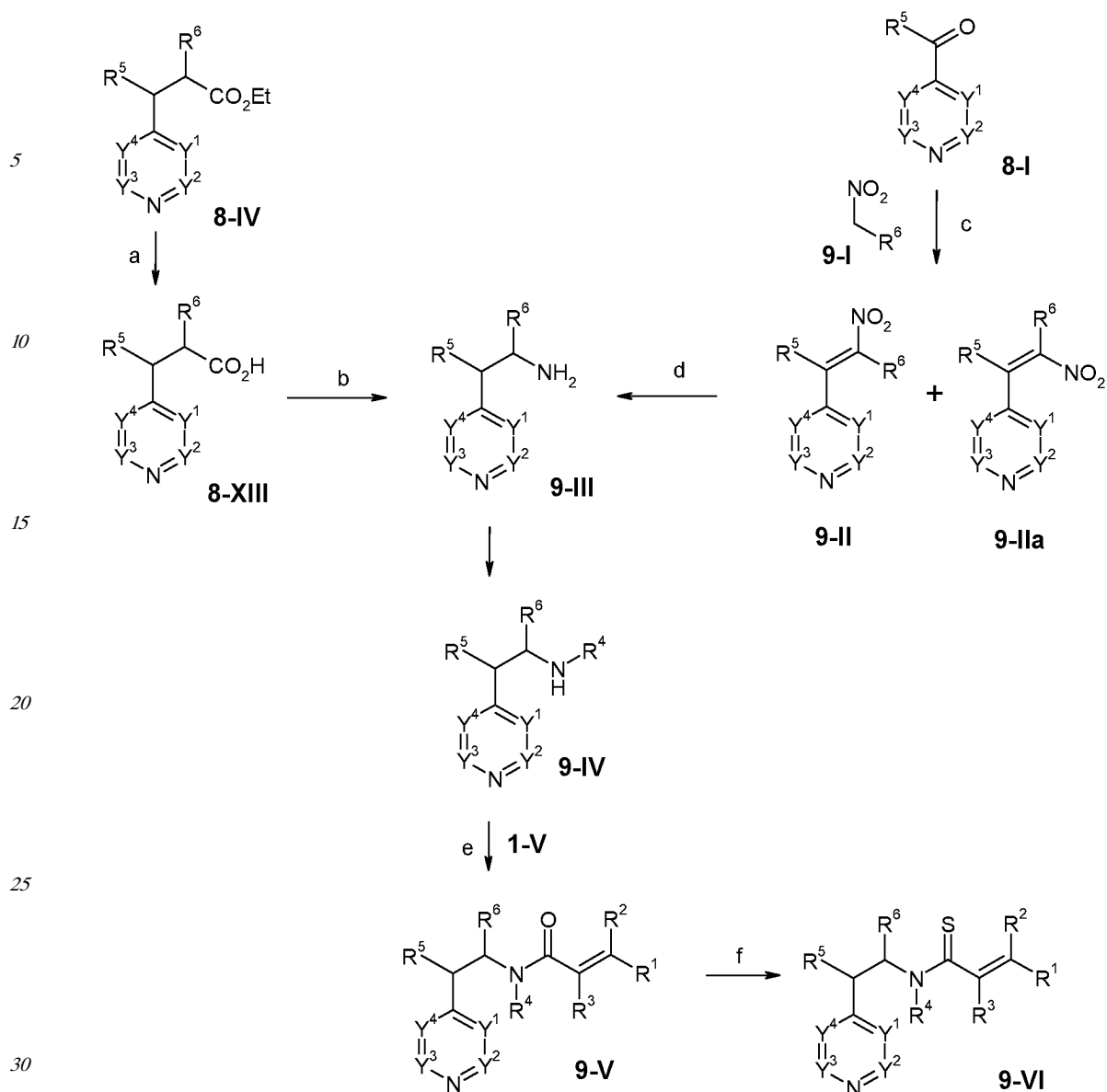
Соединение общей формулы 8-VIII может быть синтезировано, как показано на схеме 8: в способе 1 гетероарилкарбонильное соединение 8-I реагирует с производными фосфоновой кислоты 8-II в реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, с образованием ненасыщенного сложного эфира 8-III, который восстанавливают до насыщенного

сложного эфира 8-IV методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, путем гидрирования с подходящим катализатором, таким как, например, палладий на угле. Восстановление сложного эфира до спирта 8-V, например, с помощью реагента-переносчика гидрида, такого как алюмогидрид лития, с последующим превращением в амин 8-VI. Последнее превращение может быть выполнено, например, с помощью известного синтеза Габриэля через образование промежуточного фталимида. Замещение азота в 8-VI с получением 8-VII может быть выполнено методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, с использованием, например, таких алкилирующих агентов, как алкилгалогениды, или с использованием процедур восстановительного алкилирования, как описано, например, в Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1288-1292. Ацилирование ненасыщенной кислотой 1-V в условиях, которые были описаны на схеме 1, дает конечный продукт 8-VIII. Специалист, квалифицированный в данной области, может выбрать альтернативный способ синтеза в зависимости от доступности, например, коммерческой доступности исходных соединений. В способе 2 гетероарильное соединение 8-IX, содержащее требуемую уходящую группу X, такую как галоген, предпочтительно иод, реагирует с цинкорганическим реактивом, который синтезируют, например, *in situ*, из сложного эфира 8-X, содержащего атом галогена Y, предпочтительно иод, методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, как описано в Sakamoto, T., *Synthesis*, (1988), 485-486, с образованием промежуточного сложного эфира 8-IV. В способе 3 гетероарилалкильное соединение 8-IX реагирует с карбоновой кислотой 8-XII, содержащей атом галогена Z, с образованием замещенной кислоты 8-XIII, как описано, например, в Adger, B. M., et. Al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1988), 2791-2796, которую восстанавливают до промежуточного гидроксисоединения 8-V методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области. В способе 4 гетероарильное соединение 8-IX, содержащее соответствующую уходящую группу X, такую как галоген, предпочтительно иод или бром, реагирует с защищенным амином 8-XIV, содержащим концевую тройную связь, в реакции конденсации по типу реакции Соногашира. Восстановление тройной связи и удаление защитной группы приводит к образованию амина 8-VI. Альтернативно, 8-IV может быть получен конденсацией защищенного амина 8-XV, содержащего концевую двойную связь, с 8-IX в реакции по типу реакции Хека, с последующим восстановлением и снятием защиты. Превращение в тиокарбонильный аналог 8-XVI может быть выполнено при обработке, например, реактивом Лавессона при нагревании СВЧ-излучением. Другие методы описаны, например, в Smith, M. B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277-1280.

Схема 9

40

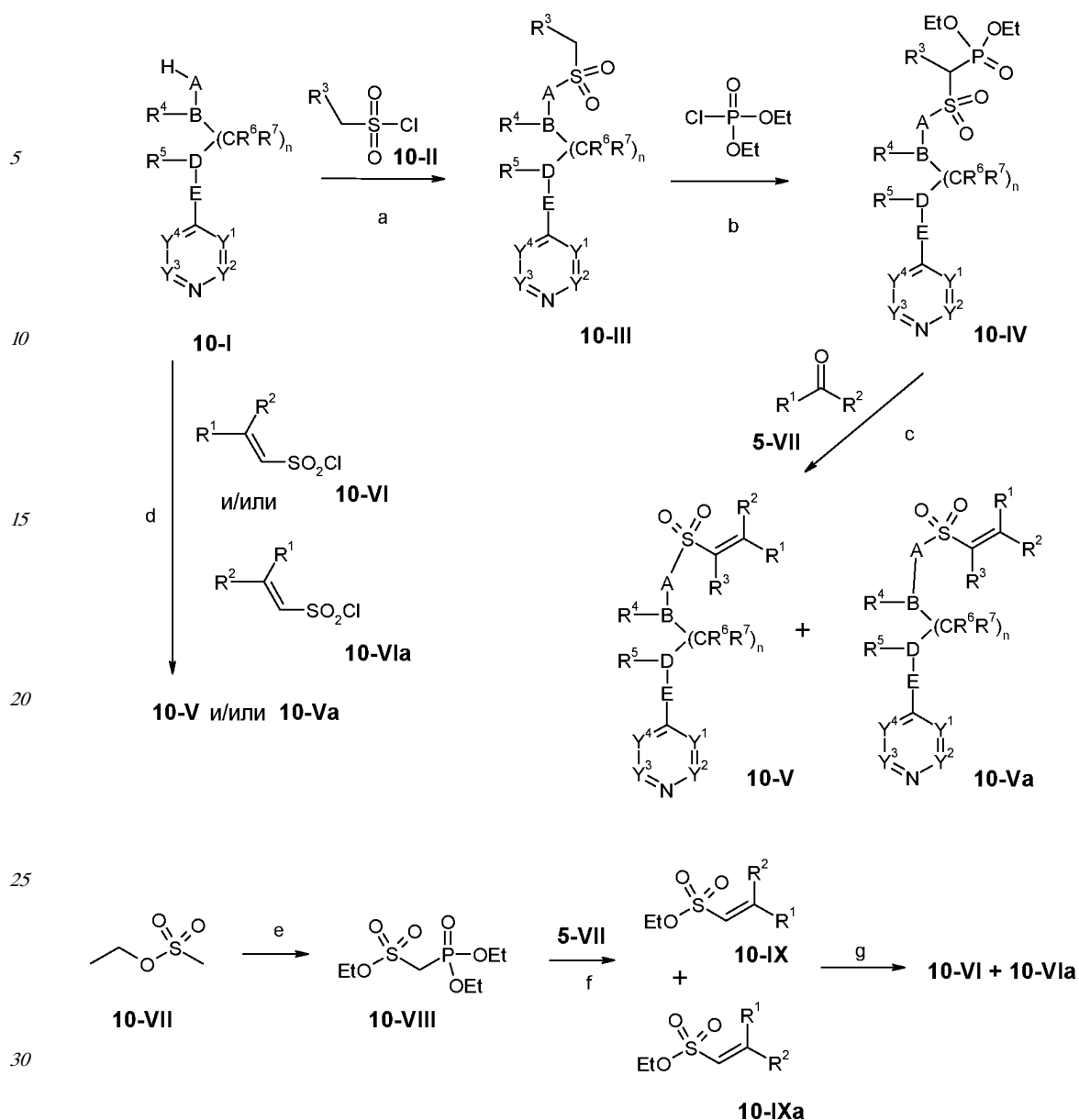
45



Примерные условия: а: NaOH, H₂O; b: NaN₃, H₂SO₄; с: 1. ДХМ, ТЭА 2. ДХМ, метансульфонилхлорид, ТЭА; d: водород, никель Ренея, метанол; e: НВТУ, диизопропилэтиламин, ДМФА; f: реактив Лавессона, ТГФ, 130°C.

Соединения общей формулы 9-V могут быть синтезированы, как показано на схеме 9: гетероарилкарбоновую кислоту 8-XIII, которая была описана на схеме 8, превращают в амин 9-III в реакции Шмидта, как описано, например, в Claudi, F. et al. Eur. J. Med. Chem. 30(5), (1995), 415-421. 8-XIII также может быть получен гидролизом сложного эфира 8-IV, который был описан на схеме 8. Альтернативно, гетероарилкарбонильное соединение 8-I может быть превращено в смесь 9-II и изомерного 9-IIa, как описано, например, в WO2008/125839 (пример 36), с последующим восстановлением до 9-III, как описано, например, в Monti, D. et al. Farmaco, 36 (6), (1981), 412-418. Затем первичный амин замещают 9-III, как было описано на схеме 8, и ацилируют ненасыщенной кислотой, как было описано на схеме 1, с получением конечного продукта 9-V. Превращение в тиокарбонильный аналог 9-VI может быть выполнено при обработке, например, реактивом Лавессона при нагревании СВЧ-излучением.

Схема 10

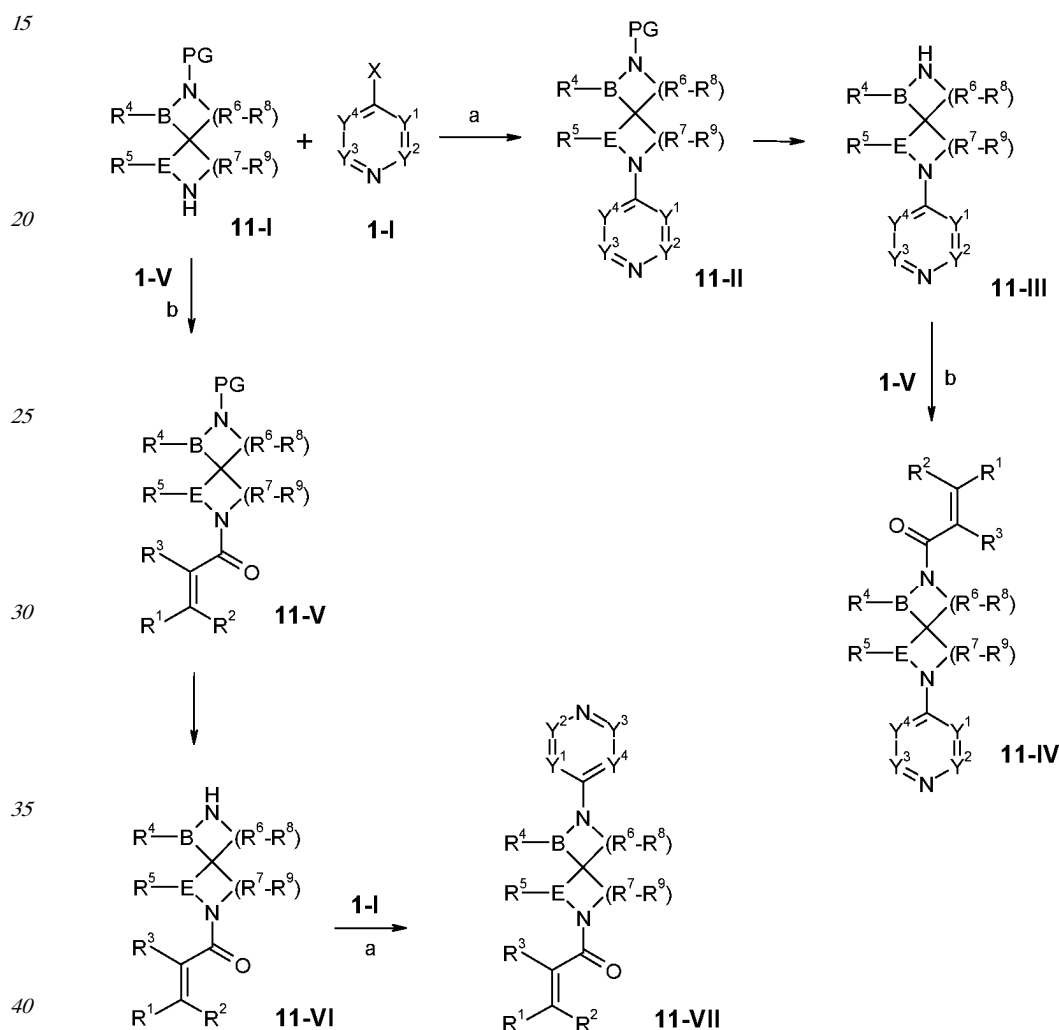


Примерные условия: a: ДХМ, ТЭА, 0°C; b: LiN(Si(CH₃)₃)₂, ТГФ, -78°C; c: LiBr, DBU, ТГФ, -10°C до комнатной температуры; d: ТЭА, ДХМ; e: (EtO)₂POCl, н-бутиллитий (н-BuLi), ТГФ, -80°C; f: иодид тетрабутиламмония, ацетон, нагрев с обратным холодильником, затем сульфурилхлорид, трифенилфосфин, ДХМ.

Соединение общей формулы 10-V может быть синтезировано, как показано на схеме 10: соединение 10-1, которое содержит NH-группу, реагирует с хлорангидридом алкилсульфоновой кислоты 10-11 в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан. 10-1 может быть синтезировано, например, согласно схемам 1, 2, 3, 4, 8 или 9. Сульфонамид 10-III депротонируют сильным основанием, таким как диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития или н-бутиллитий, при низкой температуре, такой как -78°C, и подвергают реакции с диэтилхлорфосфатом с образованием 10-IV. Затем 10-IV взаимодействует с карбонилсоединением 5-VII с образованием конечного продукта 10-V. Последнюю стадию проводят в присутствии бромида лития и сильного основания, такого как 1,8-диаза-7-бицикло[5.4.0]ундецен (DBU). Подобные реакции описаны, например, в Z.

Wrobel, Tetrahedron 57 (2001), 7899-7907. В зависимости от природы радикалов R^1 , R^2 и R^3 конечные изомерные продукты 10-V и 10-Va могут образовываться в различных соотношениях. Например, если R^2 представляет собой H, а R^3 представляет собой H, то преимущественно образуется E-изомер 10-V. Если образуется смесь 10-V и 10-Va, ее можно разделять методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, например, с помощью хроматографии. Альтернативно, винилсульфонилхлорид 10-VI может быть синтезирован, начиная с метансульфоната 10-VII посредством депротонирования и взаимодействия с диэтилхлорфосфатом, с последующим депротонированием и взаимодействием с карбонилсоединением 5-VII, и получением в результате ненасыщенного сульфоната 10-IX, который превращают в 10-VI. Указанный сульфонилхлорид затем конденсируют с аминсоединением 10-1 с образованием конечного продукта 10-VI.

Схема 11



Примерные условия: а: $Pd_2(dba)_3$, BINAP, трет-бутилат калия, ТЭА, толуол, b: HBTU, диизопропилэтиламин, ДМФА.

Спиро-соединение, образованное при соединении R^6 с R^8 , с образованием C_1-C_3 алкиленовой группы, и при соединении R^7 с R^9 , с образованием C_1-C_3 алкиленовой группы, может быть синтезировано, как показано на схеме 11: спироциклический диамин конденсируется 11-I с гетероарильным соединением 1-I с образованием 11-II. 11-I может

быть защищен по одному положению подходящей защитной группой, такой как защитные группы, которые были описаны на схеме 1. Синтез соединений, подобных 11-I, был описан, например, в Burckhard, J., Carreira, E. M., *Organic Lett.* 10 (2008), 3525-3526 и Burckhard, J., Guerot, C., Knust, H., Rogers-Evans, M., Carreira, E.M., *Organic Lett.* 12 (2010), 1944-1947. Может использоваться Pd-катализ с использованием Pd-содержащей молекулы, такой как ацетат палладия или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, фосфоросодержащий лиганд, такой как BINAP, основание, такое как карбонат цезия или трет-бутоксид натрия, в растворителе, таком как эфиросодержащий растворитель, такой как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран, или инертный растворитель, такой как толуол, как описано, например, в Burckhard, J., Carreira, E.M., *Organic Lett.* 10 (2008), 3525-3526. Удаление защитных групп и ацилирование ненасыщенной кислотой 1-V приводит к получению конечного продукта 11-IV. Последовательность можно изменить так, что сначала спироциклический диамин 11-I ацилируют с получением 11-V. Удаление защитных групп и конденсация с гетероарильным соединением 1-I приводит к образованию 11-IV.

Гетероарильные соединения 1-I и 8-IX могут быть синтезированы несколькими методами, известными квалифицированным специалистам. Хинолиновые производные описаны, например, в R. Kreher (editor), volume E7a of *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Hetarenes II*, part 1, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1991; пиридиновые производные описаны, например, в R. Kreher (editor), volume E7b of *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Hetarenes II*, part 2, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1992; пиримидины описаны, например, в E. Schaumann (editor), volume E9b of *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Hetarenes IV*, part 2a, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1998; хиназолиновые производные описаны в E. Schaumann (editor), volume E9b of *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Hetarenes IV*, part 2b, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1997; пиридазины и циннолины, например, в E. Schaumann (editor), volume E9a of *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Hetarenes IV*, part I, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1997; пиридопиридины - в *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 63, *The Naphthyridines*, D. J. Brown, P. Wipf, E. C. Taylor (Eds), John Wiley & Sons, New York, 2007; тиенопиридины, фуropyридинны, тиенопиримидины, фуropyримидины, пирролопиридины, пиразолопиримидины, пиразолопиридины, пиридопиридины и триазолопиримидины описаны, например, в A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Editors), volume 7 of *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science Ltd., Oxford - New York, 1996. Синтез фуropyридинов также описан, например, в S. Shiotani, K. Tanaguchi, J. *Heterocyclic Chem.*, 33, (1996), 1051-1056; S. Shiotani, K. Tanaguchi, J. *Heterocyclic Chem.*, 34, (1997), 925-929. 2-3-Дигидрофуropyридинны описаны, например, в F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaument, Synlett, (2009), 92-96. 2,3-Дигидро-1,4-диоксинопиридины описаны, например, B. Joseph, A. Benarab, G. Guillaument, *Heterocycles* 38, (1994), 1355-1360. Многие используемые в гетероарильных соединениях 1-I материалы также коммерчески доступны от большого количества продавцов, перечисленных, например, в Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

Амины 1-II, 1-VII, 2-I, 3-I, 7-VI, производные аминокислот 3-II, используемые в качестве исходных соединений, коммерчески доступны от большого количества продавцов, а также сложные эфиры карбоновых кислот 5-I и 5-VIII, альдегиды 5-VIIa, кетоны 8-I, сложные эфиры галогенкарбоновых кислот 8-X, галогенкарбоновые кислоты

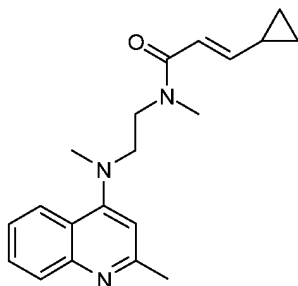
8-XII, производные фосфоновых кислот 8-II и карбонильные соединения 5-VII, перечислены, например, в Symyx Available Chemicals Directory (ACD). Кроме того, сложные эфиры карбоновых кислот могут быть получены методами, известными специалисту, квалифицированному в данной области, и описанны, например, в J. Falbe (editor), volume E5 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids and Derivatives, part I, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1985. Аналогично, альдегиды могут быть получены методами, описанными, например, в J. Falbe (editor), volume E3 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Aldehydes, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1983, и кетоны, как описано, например, в volume VII, part 2 a-c of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Ketones I-III, 4th edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1973-1977.

В. Примеры синтеза

Следующие примеры служат лишь в иллюстративных целях и не ограничивают объем изобретения. Названия соединениям давали с использованием программы Symyx[®] draw версии 3.1. Net software (Symyx Technologies, Inc.).

Способы, описанные в примерах, могут быть легко адаптированы специалистом, квалифицированным в данной области техники, для получения других соединений и соответствующих промежуточных соединений. Например, специалист, квалифицированный в данной области, может заменить представленные в примерах исходные соединения другими соединениями формул 1-I, 1-II, 1-V, 1-VII, 1-IX, 2-I, 3-I, 3-II, 3-VI, 5-I, 5-VII, 5-VIII, 5-XI, 7-VI, 8-I, 8-II, 8-IX, 8-X, 8-XI, 8-XII, 10-I, 10-II, 10-V (например, коммерчески доступными соединениями), выполнить стандартную адаптацию условий реакции, если требуется, и использовать их для синтеза других соединений согласно настоящему изобретению.

Пример 1: Синтез (E)-3-циклопропил-N-метил-N-[2-[метил-(2-метил-4-хинолил)амино]этил]проп-2-енамида (A-197)



Стадия А: N,N'-Диметил-N-(2-метил-4-хинолил)этан-1,2-диамин

4-Хлорхинальдин (1,5 г, 5 ммоль) смешивали с N,N'-диметилэтилендиамином (2,5 мл, 25 ммоль) и 1-метокси-2-пропанолом (8 мл) и оставляли с перемешиванием при 110°C на ночь. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (предварительно набитая колонка с силикагелем, градиент гептана/этилацетата, содержащих по 1% триэтиламина). Получали 0,4 г (1,75 ммоль, 35%). МС (APCI) $m/z = 230,0 [M+H]^+$.

Стадия В: (E)-3-Циклопропилпроп-2-еновая кислота

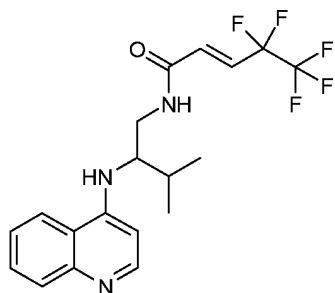
Малоновую кислоту (18,9 г, 180 ммоль), циклопропанкарбальдегид (4,5 г, 60 ммоль) и пиперидин (0,7 мл) смешивали с пиридином (37 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов, затем перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь вливали в 2М хлороводородную кислоту (200 мл), фазы разделяли и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (60

мл). Органические фазы объединяли, удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (предварительно набитая колонка с силикагелем, градиент петролейного эфира/этилацетата). Получали 6,2 г грязно-белого кристаллического вещества (51,6 ммоль, 86%). МС (APCI) $m/z = 112,9$ $[M+H]^+$.

Стадия С: (Е)-3-Циклопропил-N-метил-N-[2-[метил-(2-метил-4-хинолил)амино]этил]проп-2-енамид

(Е)-3-Циклопропилпроп-2-еновую кислоту (22 мг, 0,2 ммоль) и НВТУ (76 мг, 0,2 ммоль) растворяли в смеси 1:1 безводного ТГФ и безводного ДМФА (2 мл). Через 5 минут добавляли N,N'-диметил-N-(2-метил-4-хинолил)этан-1,2-диамин (52 мг, 0,23 ммоль) и триэтиламин (62 мкл, 0,45 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 и ацетонитрил), получив 28,3 мг (0,087 ммоль, 43,5%).

Пример 2: Синтез (Е)-4,4,5,5,5-пентафтор-N-[3-метил-2-(4-хинолиламино)бутил]пент-2-ена (В-4)



Стадия А: 1-Этокси-2,2,3,3,3-пентафтор-пропан-1-ол

Этил-2,2,3,3,3-пентафторпропионат (10,99 граммов, 57,2 ммоль) растворяли в безводном метаноле (57 мл) и охлаждали под атмосферой аргона до $-60^{\circ}C$. Боргидрид натрия (2,16 грамма, 57,2 ммоль) добавляли в четырех порциях. После завершения добавления перемешивание продолжали в течение одного часа, при этом температуру поддерживали на уровне ниже $-45^{\circ}C$. Смесь охлаждали до $-60^{\circ}C$ и по каплям добавляли 1 М хлороводородную кислоту. (172 мл), чтобы при этом температура оставалась на уровне ниже $-45^{\circ}C$. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (два раза), сушили над сульфатом магния, удаляли растворитель при пониженном давлении. Получали 9,76 г (50,3 ммоль, 88%), которые использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В: 6,6,7,7,7-Пентафтор-3-гидрокси-пентановая кислота

1-Этокси-2,2,3,3,3-пентафтор-пропан-1-ол (9,76 г, 50,3 ммоль) смешивали с малоновой кислотой (15,73 г, 0,15 моль), пиперидином (0,61 л) и пиридином (30 мл), и нагревали при $120^{\circ}C$, пока выделение газа не прекращалось (4 часа). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали 1 М хлороводородной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×). Объединенные органические фазы промывали водой (2×), сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 9,81 г (47,2 ммоль, 94%), которые использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: Этил-4,4,5,5,5-пентафтор-3-гидрокси-пентаноат

6,6,7,7,7-Пентафтор-3-гидрокси-пентановую кислоту (9,81 г, 47,2 ммоль) растворяли в безводном этаноле (47 мл), добавляли концентрированную серную кислоту (0,534 мл) и нагревали смесь с обратным холодильником. Добавляли раствор хлороводородной кислоты в безводном метаноле (1 М, 8 мл) и продолжали нагревание в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 11,9 г, которые использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D: Этил-(Е)-4,4,5,5,5-пентафторпент-2-еноат

Этил-4,4,5,5,5-пентафтор-3-гидрокси-пентаноат (11,9 г из стадии С) помещали в круглодонную колбу объемом 25 мл и небольшими порциями добавляли пентаоксид фосфора до почти полного поглощения эдукта. Температуру медленно повышали до 140°C, пока не был получен коричневый сироп. Колбу подсоединяли к перегонному аппарату и выделяли продукт путем перегонки при пониженном давлении (50 мбар, 50°C). Получали 5,5 г (25,2 ммоль, 50% по 2 стадиям).

Стадия E: (Е)-4,4,5,5,5-Пентафторпент-2-еновая кислота

Этил-(Е)-4,4,5,5,5-пентафторпент-2-еноат (5,5 г, 25,2 ммоль) суспендировали в 10% NaOH (14,5 мл) и кипятили с обратным холодильником до получения гомогенного раствора (40 минут). После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали диэтиловым эфиром (2х) и подкисляли при охлаждении во льду концентрированной серной кислотой. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3х), объединенные органические фазы промывали водой, сушили над сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении. Получали 2,64 г (13,9 ммоль, 55%). МС (ES) $M/z = 189,0 [M-H]^+$.

Стадия F: 3-Метил-2-(4-хинолиламино)бутанамид

4-Хлорхинолин (0,82 г, 5 ммоль), валинамид (0,64 г, 5,5 ммоль) и диизопропиламин (1,9 мл, 11 ммоль) смешивали с 1-метокси-2-пропанолом (8 мл) и нагревали при перемешивании с обратным холодильником в течение 48 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток делили между водой и этилацетатом, фазы разделяли, водную фазу промывали 3 раза этилацетатом и подщелачивали 50% NaOH. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, получив 0,2 г твердого вещества (0,78 ммоль, 14%). МС (APCI) $M/z = 243,6 [M+H]^+$.

Стадия G: 3-Метил-N2-(4-хинолил)бутан-1,2-диамин

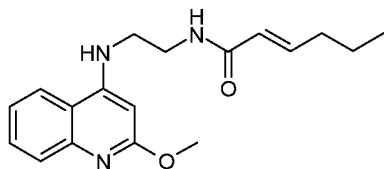
3-Метил-2-(4-хинолиламино)бутанамид (460 мг, 1,9 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (30 мл) под аргоном, смесь охлаждали до 0°C и при перемешивании добавляли 1 М раствор борана в безводном ТГФ (8 мл, 8 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 часа при 0°C, охлаждающую баню удаляли и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры на ночь с перемешиванием. В смесь вливали 1 М NaOH и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (предварительно набитая колонка с силикагелем, градиент этилацетата/метанола, содержащего 1% аммиака). Получали 220 мг (0,96 ммоль, 51%). МС (APCI) $m/z = 229,8 [M+H]^+$.

Стадия H: (Е)-4,4,5,5,5-Пентафтор-N-[3-метил-2-(4-хинолиламино)бутил]пент-2-енамид

(Е)-4,4,5,5,5-Пентафторпент-2-еновую кислоту (29 мг, 0,15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1 мл), добавляли НВТУ (60 мг, 0,15 ммоль) и диизопропиламин (26 мкл, 0,15 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли 3-метил-N2-(4-хинолил)бутан-1,2-диамин (34,4 мг, 0,15 ммоль), растворенный

в 1 мл безводного ДМФА, вместе с диизопропилэтиламином (26 мкл, 0,15 ммоль), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 7,3 мг (0,018 ммоль, 12%).

Пример 3: Синтез (E)-N-[2-[(2-метокси-4-хинолил)амино]этил]гекс-2-енамида (A-177)



Стадия А: 4-Хлор-2-метокси-хинолин

К раствору (2,5 г, 12,6 ммоль) 2,4-дихлор-хинолина в безводном толуоле (20 мл) добавляли суспензию твердого метоксида натрия (2,5 г, 46,3 ммоль) в безводном толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 часов, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали 50 мл толуола. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении, получив красное сухое вещество (2,1 г, 10,8 ммоль, 86%). МС (ES) $m/z = 193,1 [M+H]^+$.

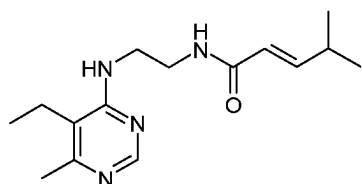
Стадия В: N-(2-Метокси-4-хинолил)этан-1,2-диамин

4-Хлор-2-метокси-хинолин (484 мг, 2,5 ммоль) и 1,2-диаминоэтан (751 мг, 12,5 ммоль) смешивали с 1-метокси-2-пропанолом и перемешивали при 110°C в течение 24 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (предварительно набитая колонка с силикагелем, градиент этилацетата/метанола, содержащих по 1% триэтиламина). Получали 0,324 г (1,49 ммоль; 60%). МС (APCI) $m/z = 218,0 [M+H]^+$.

Стадия С: (E)-N-[2-[(2-Метокси-4-хинолил)амино]этил]гекс-2-енамид

N-(2-Метокси-4-хинолил)этан-1,2-диамин (21,7 мг, 0,1 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл) вместе с триэтиламином (17,4 μl , 0,125 ммоль). Добавляли (E)-гекс-2-еноилхлорид (16,6 мг, 0,125 ммоль) и встряхивали смесь в течение 10 минут, разбавляли дихлорметаном и промывали 10% раствором бикарбоната натрия (2 раза), водой и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 3,4 мг (0,0109 ммоль, 11%).

Пример 4: Синтез (E)-N-[2-[(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]этил]-4-метилпент-2-енамида (A-20)



Стадия А: Гидрохлорид N-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамина

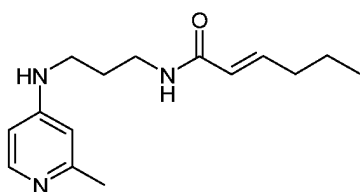
4-Хлор-5-этил-6-метилпиримидин (570 мг, 4 ммоль) смешивали с 1,2-диаминоэтаном (2 мл, 30 ммоль) и перемешивали при 150°C в закрытом сосуде при нагревании СВЧ-излучением. Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, получив 1,255 г

твердого вещества. МС (APCI) $m/z = 181,1 [M+H]^+$.

Стадия В: (Е)-N-[2-[(5-Этил-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]этил]-4-метил-пент-2-енамид

(Е)-4-Метилпент-2-еновую кислоту (46 мг, 0,4 ммоль), НВТУ (152 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламин (82 мкл, 0,6 ммоль) растворяли в смеси 1:1 безводного ДМФА и безводного ацетонитрила (2 мл), через 20 минут добавляли гидрохлорид N-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамина (40 мг, 0,185 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и оставляли при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 9 мг (0,033 ммоль, 18%).

Пример 5: Синтез (Е)-N-[3-[(2-метил-4-пиридил)амино]пропил]гекс-2-енамида (А-89)



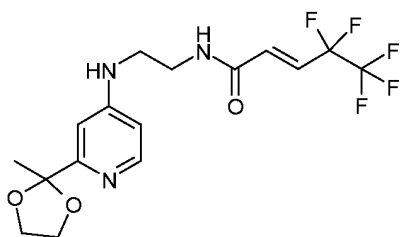
Стадия А: Гидрохлорид N-(2-метил-4-пиридил)пропан-1,3-диамина

4-Хлор-2-пиколлин (441 мкл, 4 ммоль) смешивали с 1,3-диаминопропаном (1,67 мл, 20 ммоль) и перемешивали в закрытом сосуде при 180°C с нагревом СВЧ-излучением в течение одного часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли толуол и выпаривали смесь досуха при пониженном давлении, получив 1,076 мг твердого вещества. МС (APCI) $m/z = 165,8 [M+H]^+$.

Стадия В: (Е)-N-[3-[(2-метил-4-пиридил)амино]пропил]гекс-2-енамид

(Е)-4-Гекс-2-еновую кислоту (23 мг, 0,2 ммоль) и НВТУ (76 мг, 0,2 ммоль) растворяли в смеси 1:1 безводного ДМФА и безводного ацетонитрила (2 мл), через 5 минут добавляли триэтиламин (82 мкл, 0,6 ммоль) и гидрохлорид N-(2-метил-4-пиридил)пропан-1,3-диамина (40 мг, 0,2 ммоль). К смеси добавляли основной оксид алюминия, перемешивание продолжали в течение одного часа, смесь фильтровали и выпаривали фильтрат досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 20,2 мг (0,077 ммоль, 39%).

Пример 6: Синтез (Е)-4,4,5,5,5-пентафтор-N-[2-[[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-4-пиридил]амино]этил]пент-2-енамида (А-133)



Стадия А: 4-Хлор-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин

1-(4-Хлор-2-пиридил)этанон (440 мг, 2,83 ммоль) и этиленгликоль (480 мг, 3 ммоль) смешивали с толуолом (10 мл), добавляли каталитическое количество п-

толуолсульфоновой кислоты и кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Смесь выпаривали досуха, получив 523 мг твердого вещества (2,6 ммоль, 93%).
МС (APCI) $m/z = 200,0$ $[M+H]^+$.

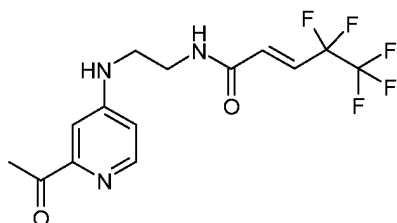
Стадия В: N-[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-4-пиридил]этан-1,2-диамин

4-Хлор-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (500 мг, 2,5 ммоль) смешивали с 1,2-диаминоэтаном (1,09 мл, 26,2 ммоль) и перемешивали в закрытом сосуде при 180°C с нагревом СВЧ-излучением в течение 30 минут двумя порциями. Смесь выпаривали досуха, твердый остаток промывали ацетоном. Промывочный раствор выпаривали досуха и полученный твердый остаток промывали ацетонитрилом. Твердые остатки объединяли и сушили при пониженном давлении, получив 531 мг твердого вещества (2,38 ммоль, 95%). МС (APCI) $m/z = 224,1$ $[M+H]^+$.

Стадия С: (Е)-4,4,5,5,5-Пентафтор-N-[2-[[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-4-пиридил]амино]этил]пент-2-енамид

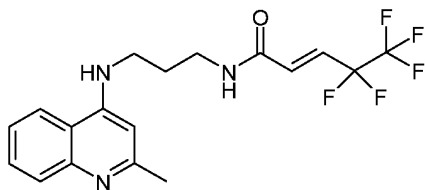
(Е)-4,4,5,5,5-Пентафторпент-2-еновую кислоту (133 мг, 0,7 ммоль) и НВТУ (265 мг, 0,7 ммоль) растворяли в смеси 2:1 безводного ДМФА и безводного ТГФ (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли N-[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-4-пиридил]этан-1,2-диамин (100 мг, 0,45 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 47 мг (0,12 ммоль, 26%).

Пример 7: Синтез (Е)-N-[2-[(2-ацетил-4-пиридил)амино]этил]-4,4,5,5,5-пентафторпент-2-енамида (А-134)



(Е)-4,4,5,5,5-Пентафтор-N-[2-[[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-4-пиридил]амино]этил]пент-2-енамид (35 мг, 0,09 ммоль) растворяли в ацетоне (1 мл), добавляли 4М хлороводородную кислоту (0,5 мл) и перемешивали смесь в закрытом сосуде при 100°C в течение 15 минут с нагревом СВЧ-излучением. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и промывали органическую фазу рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 2,5 мг (0,071 ммоль, 7,9%).

Пример 8: Синтез (Е)-4,4,5,5,5-пентафтор-N-[3-[(2-метил-4-хинолил)амино]пропил]пент-2-енамида (А-217)



Стадия А: Трет-бутил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]пропил]-карбамат

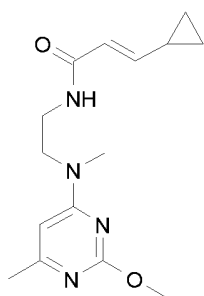
Ацетат палладия (II) (126 мг, 0,56 ммоль), карбонат цезия (2,6 г, 8 ммоль) и BINAP (498 мг, 0,8 ммоль) суспендировали в безводном диоксане под атмосферой аргона и обрабатывали ультразвуком в течение 40 минут. К этой смеси добавляли 4-хлорхинальдин (711 мг, 4 ммоль) и трет-бутил-N-(3-аминопропил)карбамат (697 мг, 4 ммоль), и перемешивали смесь при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали, фильтрат выпаривали досуха, полученный остаток растворяли в дихлорметане и фильтровали через колонку, набитую основным оксидом алюминия. Продукт элюировали этилацетатом, раствор выпаривали досуха и получали 771 мг (2,44 ммоль, 61%). МС (APCI) $m/z = 315,8 [M+H]^+$.

Стадия В: Гидрохлорид N-(2-метил-4-хинолил)пропан-1,3-диамина трет-Бутил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]пропил]карбамат (771 мг, 2,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток растворяли в диоксане и снова выпаривали. Остаток снова растворяли в диоксане и добавляли 4М раствор HCl в диоксане для осаждения гидрохлоридной соли продукта, которую отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. МС (APCI) $m/z = 216,1 [M+H]^+$.

Стадия С: (Е)-4,4,5,5,5-Пентафтор-N-[3-[(2-метил-4-хинолил)амино]пропил]пент-2-енамид

(Е)-4,4,5,5,5-Пентафторпент-2-еновую кислоту (38 мг, 0,2 ммоль) и НВТУ (76 мг, 0,2 ммоль) растворяли в смеси 1:1 безводного ДМФА и безводного ацетонитрила (2 мл), через 5 минут добавляли триэтиламин (82 мкл, 0,6 ммоль) и гидрохлорид N-(2-метил-4-хинолил)пропан-1,3-диамина (48 мг, 0,24 ммоль), и продолжали перемешивание в течение 3 часов. К смеси добавляли основной оксид алюминия, перемешивание продолжали в течение одного часа, смесь фильтровали и выпаривали фильтрат досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH₃, и ацетонитрила), получив 28,4 мг (0,076 ммоль, 38%).

Пример 9: Синтез (Е)-3-циклопропил-N-[2-[(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)метиламино]этил]проп-2-енамида (А-77)



Стадия А: 4-Хлор-2-метокси-6-метил-пиримидин

К безводному метанолу (10 мл) добавляли натрий (230 мг, 10 ммоль) и перемешивали смесь под атмосферой аргона до образования прозрачного раствора. Данный раствор в течение двух часов по каплям при перемешивании добавляли к раствору 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (1,79 г, 11 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) при охлаждении, чтобы температура оставалась на уровне ниже 10°C. Перемешивание продолжали в течение 30 минут, затем добавляли воду (2 мл), смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (предварительно набитая колонка с силикагелем, градиент гептана/этилацетата). Получали 750 мг (4,75 ммоль, 47%). МС (APCI) $m/z = 159,2$ $[M+H]^+$.

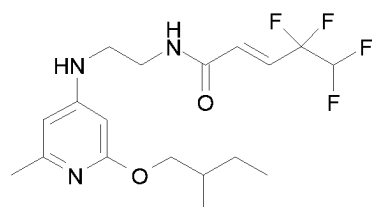
Стадия В: N-(2-Метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-N-метил-этан-1,2-диамин

4-Хлор-2-метокси-6-метил-пиримидин (320 мг, 2 ммоль) смешивали с N-Вос-N'-метил-2,3-диаминоэтаном (464 мг, 2,2 ммоль), диизопропилэтиламино (285 мг, 2,2 ммоль) и монометилловым эфиром дипропиленгликоля (4 мл) и перемешивали в течение ночи при 120°C. Смесь выпаривали досуха. Остаток растворяли в смеси 1:1 дихлорметана и трифторуксусной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в дихлорметане и снова выпаривали. Растворение в дихлорметане и выпаривание повторяли дважды. Остаток растворяли в воде, подщелачивали 5Н NaOH и экстрагировали этилацетатом. После выпаривания органической фазы получали 450 мг светло-коричневого, вязкого масла (количественный выход). МС (APCI) $m/z = 197,1$ $[M+H]^+$.

Стадия С: (Е)-3-Циклопропил-N-[2-[(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-метиламино]этил]проп-2-енамид

(Е)-3-Циклопропилпроп-2-еновую кислоту (11,2 мг, 0,1 ммоль) и диизопропилэтиламин (17,4 мкл, 1 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (0,5 мл), добавляли НВТУ (39 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли N-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)-N-метил-этан-1,2-диамин (19,6 мг, 0,1 ммоль) и диизопропилэтиламин (17,4 мкл, 0,1 ммоль), растворенный в безводном ДМФА (0,5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 13,7 мг (0,047 ммоль, 47,2%).

Пример 10: Синтез (Е)-4,4,5,5-тетрафтор-N-[2-[[2-метил-6-(2-метилбутоксид)-4-пиридил]амино]этил]пент-2-енамида (А-323)



Стадия А: 2-Хлор-6-метил-пиридин-1-оксид

2-Хлор-6-метилпиридин (12,76 г, 0,1 моль) растворяли вместе с м-хлорпербензойной кислотой (17,56 г, 0,15 моль) в ДХМ (100 мл) и перемешивали при 40°C в течение 90 минут. Нагревающую баню убирали и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь вливали насыщенный раствор тиосульфата натрия и доводили pH до 8 1 М раствором NaOH. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали ДХМ и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и удаляли непрореагировавший 2-хлор-6-метилпиридин с помощью перегонки (2 мбар, 65°C). 2-Хлор-6-метил-пиридин-1-оксид получали в виде остатка (6,0 г желтого масла, 0,042 моль, 42%). МС (ESI) $m/z = 144,0$ $[M+1]^+$.

Стадия В: 2-Хлор-4-нитро-6-метил-пиридин-1-оксид

2-Хлор-6-метил-пиридин-1-оксид (5,0 г, 0,035 моль) растворяли в концентрированной

серной кислоте (20 мл) при 0°C. При перемешивании по каплям добавляли охлажденную во льду смесь концентрированной азотной кислоты (12 мл) в концентрированной серной кислоте (20 мл) при 0°C. Охлаждающую баню убирали, перемешивание продолжали в течение 3 часов при 90°C. Смесь вливали в смесь воды со льдом и этилацетата, и образовавшийся осадок удаляли фильтрованием. Фазы фильтрата разделяли, водную фазу несколько раз экстрагировали этилацетатом, подщелачивали NaOH и снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток объединяли с отфильтрованным выше остатком, получив 6,21 г желтого твердого вещества (0,033 моль, 94%). МС (ESI) $m/z = 189,0 [M+1]^+$.

Стадия С: 2-Хлор-4-нитро-6-метил-пиридин

2-Хлор-4-нитро-6-метил-пиридин-1-оксид (6,2 г, 0,033 моль) растворяли в хлороформе (100 мл), добавляли трихлорид фосфора (22,6 г, 0,165 моль) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду со льдом и нейтрализовывали смесь твердым карбонатом калия. Фазы разделяли, водную фазу три раза экстрагировали хлороформом, объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении, после чего получали 5,326 г коричневого масла (0,031 моль, 94%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D: N-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)этан-1,2-диамин

2-Хлор-4-нитро-6-метил-пиридин (5,29 г, 0,031 моль) растворяли в этаноле (100 мл) и по каплям при перемешивании добавляли к раствору этилендиамина (18,4 г, 0,31 моль) в этаноле (200 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а избыток этилендиамина удаляли при многократной азеотропной перегонке с толуолом при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в хлороформе, три раза экстрагировали 1 М раствором HCl, объединенные водные экстракты подщелачивали NaOH и экстрагировали этилацетатом и ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении, получив 3,92 г твердого остатка (0,021 моль, 68%).

МС (APCI) $m/z = 186,0 [M+1]^+$.

Стадия E: N-[2-Метил-6-(2-метилбутоксид)-4-пиридил]этан-1,2-диамин

N-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)этан-1,2-диамин (0,205 г, 1,2 ммоль) соединяли с натриевой солью 2-метилбутан-1-ола (0,66 г, 6 ммоль, которую получали при обработке 2-метилбутан-1-ола дисперсией гидрида натрия в ТГФ), дифениловым эфиром (2,2 г) и диметилсульфоксидом (0,75 мл). Смесь нагревали при 160°C в течение 16 часов и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/метанол, 1% концентрированный NH_3), с получением 200 мг коричневого масла (0,84 ммоль, 70%).

МС (APCI) $m/z = 237,9 [M+1]^+$.

Стадия F: Этил-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксо-пентаноат

Гексаметилдисилазид лития (250 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,25 моль) охлаждали в атмосфере аргона до -78°C и по каплям при перемешивании добавляли этилацетат (23 мл, 0,26 моль). Перемешивание продолжали в течение одного часа при -78°C, затем по каплям при перемешивании добавляли метил-2,2,3,3-тетрафторпропионат (22 г, 0,137 моль). Перемешивание продолжали в течение трех часов при -78°C, затем по каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (175 мл). Смеси позволяли достичь комнатной температуры, оставив ее на ночь. Смесь подкисляли 1 М HCl, фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы два раза

промывали 1 М НСl, рассолом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью вакуумной перегонки, получив 25,7 г (0,119 ммоль, 87%) бесцветной жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

5 Стадия G: Этил-4,4,5,5-тетрафтор-3-гидрокси-пентаноат

Этил-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксо-пентаноат (25,7 г, 0,119 ммоль) растворяли в толуоле (260 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли боргидрид натрия (5,4 г, 0,143 ммоль) и оставляли смесь с перемешиванием на ночь, чтобы она достигла комнатной температуры. Затем смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1 М НСl. Фазы разделяли, водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве метанола и выпаривали досуха при пониженном давлении, получив 22,9 г (0,105 ммоль, 88%), которые использовали непосредственно на следующей стадии.

15 Стадия H: Этил-(E)-4,4,5,5-тетрафторпент-2-еноат

Этил-4,4,5,5-тетрафтор-3-гидрокси-пентаноат (22,9 г, 0,105 ммоль) смешивали с пентаоксидом фосфора (7,5 г, 0,053 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение двух часов. Продукт выделяли с помощью вакуумной перегонки (53 мбар, 92°C), получив 15,9 г жидкости (0,08 ммоль, 76%), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

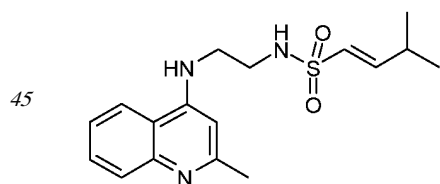
20 Стадия I: (E)-4,4,5,5-тетрафторпент-2-еновая кислота

Этил-(E)-4,4,5,5-тетрафторпент-2-еноат (15,9 г, 0,08 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл), добавляли 4М NaOH (15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой, промывали этилацетатом, подкисляли 1 М НСl и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 12,8 г бесцветного масла (0,074 ммоль, 93%). МС (ESI, определение отрицательных ионов) $m/z = 170,9 [M-1]^-$.

Стадия J: (E)-4,4,5,5-тетрафтор-N-[2-[[2-метил-6-(2-метилбутоксид)-4-пиридил]амино]этил]пент-2-енамид

30 (E)-4,4,5,5-тетрафторпент-2-еновую кислоту (21 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), добавляли оксалилхлорид (10 мкл, 0,12 ммоль) с последующим добавлением капли ДМФА. Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. N-[2-метил-6-(2-метилбутоксид)-4-пиридил]-этан-1,2-диамин (18 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл), смеси объединяли, добавляли ТЭА (42 мкл, 0,3 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH₃, и ацетонитрила), получив 13 мг белого твердого вещества (0,039 ммоль, 39%).

40 Пример 11: Синтез (E)-3-метил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]этил]бут-1-ен-1-сульфонамида (A-447)



Стадия A: Этил-диэтоксифосфорилметансульфонат

Раствор этилметансульфоната (4,14 мл, 40,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до -78°C под атмосферой азота. Медленно, в течение 7 минут, добавляли н-бутиллитий (20 мл, 50,0 ммоль), после чего перемешивание продолжали в течение 15 минут. Добавляли диэтилфосфорохлоридат (4,36 мл, 30,2 ммоль),
 5 реакцию смесь перемешивали в течение 2,5 ч, убирали охлаждающую баню и оставляли смесь нагреваться при комнатной температуре. В реакционную смесь вливали насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получив 9,20 г желтого масла. Масло очищали
 10 на силикагеле (600 г) при использовании градиента этилацетата (0-100%) в гептане, получив 1,75 г продукта (6,7 моль, 17%).

Стадия В: Этил-(Е)-3-метилбут-1-ен-1-сульфонат

Минеральное масло удаляли с гидрида натрия (84,4 мг, 2,110 ммоль) гептаном (2×4 мл) под атмосферой азота, после чего добавляли безводный тетрагидрофуран (10 мл).
 15 К этой суспензии по каплям добавляли раствор этил(диэтоксифосфорил)метансульфоната (500 мг, 1,921 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл), при этом из смеси выделялся газообразный водород. Через 5 минут получали прозрачный, слегка желтый раствор. Добавляли изобутиральдегид (200 мкл, 2,191 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В
 20 реакционную смесь вливали смесь рассола (50 мл) и насыщенного водного раствора хлорида аммония (150 мл). Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×70 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получив 550 мг слегка желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

25 Стадия С: (Е)-3-метилбут-1-ен-1-сульфонат тетрабутиламмония

Раствор (Е)-этил-3-метилбут-1-ен-1-сульфоната (550 мг из стадии В) и иодида тетрабутиламмония (1128 мг, 3,05 ммоль) в ацетоне (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи, после чего летучие соединения отгоняли при пониженном давлении. Получали 1,26 г белого твердого вещества, которое использовали без
 30 дополнительной обработки на следующей стадии реакции.

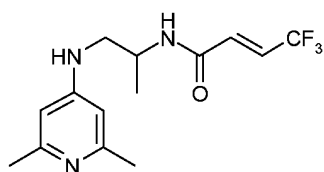
Стадия D: (Е)-3-Метилбут-1-ен-1-сульфонилхлорид

К раствору трифенилфосфина (1,055 г, 4,02 ммоль) в дихлорметане (50 мл) под атмосферой азота при 0°C добавляли сульфурилдихлорид (0,359 мл, 4,42 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, после чего по каплям добавляли раствор
 35 (Е)-3-метилбут-1-ен-1-сульфоната тетрабутиламмония (1,25 г из стадии С) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали через стеклянный фильтр для удаления трифенилфосфиноксида. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получив 102
 40 мг коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия Е: (Е)-3-метил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]этил]бут-1-ен-1-сульфонамид

К раствору N1-(2-метилхинолин-4-ил)этан-1,2-диамина (161 мг, 0,800 ммоль) и триэтиламина (0,350 мл, 2,51 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли раствор (Е)-3-метилбут-1-ен-1-сульфонилхлорида (102 мг из стадии D) в дихлорметане (1 мл). Смесь
 45 перемешивали 30 минут при комнатной температуре, упаривали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия при использовании градиента метанола (2-10%) в дихлорметане, получив 83 мг грязно-белой пены (0,25 ммоль; 13% за 4 стадии).

Пример 12: Синтез (Е)-N-[2-[(2,6-диметил-4-пиридил)амино]пропил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамида (В-13)



Стадия А: Трет-бутил-N-[2-[(2,6-диметил-4-пиридил)амино]пропил]карбамат

Смесь 4-Хлор-2,6-диметилпиридина (131 мг, 0,925 ммоль), гидрохлорида трет-бутил-2-аминопропилкарбамата (151 мг, 0,717 ммоль), карбоната цезия (750 мг, 2,302 ммоль) и безводного 1,4-диоксана (3 мл) обрабатывали трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (39 мг, 0,043 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантеном (74 мг, 0,128 ммоль) под атмосферой аргона. Смесь нагревали при 110°C в течение 8 часов, позволяли остыть до комнатной температуры и фильтровали. Остаток на фильтре промывали ДХМ, объединенные фильтраты выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при использовании градиента метанола (1-10%) в дихлорметане, получив 241 мг желтого масла. МС (ESI) m/z = 280,2.

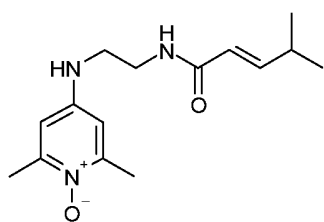
Стадия В: Гидрохлорид N2-(2,6-диметил-4-пиридил)пропан-1,2-диамина

К трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-иламино)пропилкарбамату (147 мг, 0,526 ммоль), растворенному в 1,4-диоксане (1 мл), добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль). В течение нескольких минут начинал образовываться осадок. Растворитель удаляли в токе азота, к остатку добавляли диэтиловый эфир и оставляли смесь при комнатной температуре на ночь. Растворитель отфильтровывали, остаток сушили при пониженном давлении с получением 135 мг грязно-белого твердого вещества, МС (ESI) m/z = 180,0.

Стадия С: (Е)-N-[2-[(2,6-диметил-4-пиридил)амино]пропил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамид

(Е)-4,4,4-Трифторбут-2-еновую кислоту (15,4 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (0,75 мл, содержащем одну каплю диметилформамина), добавляли оксалилхлорид (14 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор добавляли к раствору N2-(2,6-диметил-4-пиридил)пропан-1,2-диамина (21,6 мг, 0,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (44 мкл, 0,25 ммоль), растворенного в диметилформамиде (1 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Летучие соединения отгоняли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 10,7 мг (0,035 ммоль, 35%)

Пример 13: Синтез (Е)-N-[2-[(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)амино]этил]-4-метил-пент-2-енамида (Аа-4)



Стадия А: 4-Бром-2,6-диметил-пиридин-1-оксид

4-Бром-2,6-диметилпиридин (0,5 г, 2,69 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), охлаждали до 0°C и объединяли с раствором м-хлорпербензойной кислоты в ДХМ (75%, 0,928 г,

4,03 ммоль в 5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, фазы разделяли с помощью разделителя фаз, органическую фазу выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент 0,5-10% метанола в ДХМ). Получали 475 желтого твердого вещества (2,35 ммоль, 88%). МС (ESI) $m/z = 204,0 [M+1]^+$.

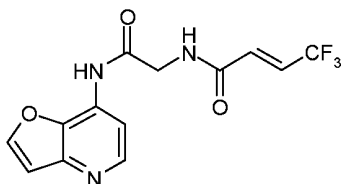
Стадия В: Трет-бутил-N-[2-[(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)амино]этил]карбамат 4-Бром-2,6-диметил-пиридин-1-оксид (475 мг, 2,35 ммоль), трет-бутил-N-(2-аминоэтил) карбамат (452 мг, 2,82 ммоль), карбонат цезия (1,68 г, 5,17 ммоль) и BINAP (рацемический, 73,2 мг, 0,118 ммоль) смешивали с безводным диоксаном (10 мл) под атмосферой аргона. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (108 мг, 0,118 ммоль) и оставляли смесь с перемешиванием при 100°C на ночь. Смесь разбавляли диоксаном, фильтровали через целит, остаток на фильтре три раза промывали диоксаном, объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент ДХМ - ДХМ, содержащий 10% 7Н аммиака, в метаноле), получив 482 мг (1,71 ммоль, 73%). МС (ESI) $m/z = 282,2 [M+1]^+$.

Стадия С: Гидрохлорид N-(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)этан-1,2-диамина трет-Бутил-N-[2-[(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)амино]этил]-карбамат (482 мг, 1,71 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2,15 мл, 8,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 397 мг бежевого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ESI) $m/z = 182,2 [M+1]^+$.

Стадия D: (E)-N-[2-[(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)амино]этил]-4-метил-пент-2-енамид

(E)-4-Метилпент-2-еновую кислоту (118 мг, 1,034 ммоль), NATU (327 мг, 0,861 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,236 мл, 1,378 ммоль) смешивали с ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученный раствор добавляли при перемешивании к суспензии гидрохлорида N-(2,6-диметил-1-оксо-4-пиридил)этан-1,2-диамина (125 мг, 0,574 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,098 мл, 0,574 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь оставляли на ночь с перемешиванием при комнатной температуре. Растворитель удаляли в токе азота, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент 2,5% 7Н аммиака в метаноле в ДХМ - 10% 7Н аммиака в метаноле в ДХМ), получив 53,1 мг желтого твердого вещества (0,191 ммоль, 33%).

Пример 14: Синтез (E)-4,4,4-трифтор-N-[2-(фуоро[3,2-b]пиридин-7-иламино)-2-оксо-этил]бут-2-енамида (В-44)



Стадия А: трет-Бутил-N-[2-(фуоро[3,2-b]пиридин-7-иламино)-2-оксо-этил]карбамат К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (660 мг, 3,77 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли НВТУ (1,491 г, 3,93 ммоль) и перемешивали полученный раствор 40 минут при комнатной температуре. Затем добавляли

триэтиламин (0,785 мл, 5,63 ммоль) и перемешивали смесь еще пять минут при комнатной температуре. Затем добавляли фууро[2,3-*b*]пиридин-4-амин (253 мг, 1,886 ммоль) и оставляли реакционную смесь с перемешиванием при 60°C на ночь. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении, а остаток повторно растворяли в дихлорметане (50 мл).

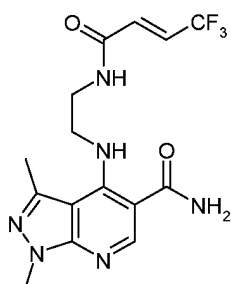
Раствор в дихлорметане промывали водным 1 Н NaOH (40 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл), объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получив 1,03 г коричневатого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, с использованием градиента 2% MeOH в ДХМ, получив 350 мг белой пены (1,2 ммоль, 64%). МС (ESI) $m/z = 292,2 [M+1]^+$.

Стадия В: Гидрохлорид 2-амино-N-фууро[3,2-*b*]пиридин-7-ил-ацетамида
трет-Бутил-2-(фууро[2,3-*b*]пиридин-4-иламино)-2-оксоэтил-карбамат (350 мг, 1,2 ммоль) вносили в этанол (96%) (3,0 мл) и добавляли хлороводород в диоксане (5,0 мл, 20,00 ммоль), после чего полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые частицы отфильтровывали, последовательно промывали EtOH и диэтиловым эфиром и сушили в потоке воздуха. Получали 230 мг белого порошка (1,01 ммоль, 84%). МС (ESI) $m/z = 191,9 [M+1]^+$.

Стадия С: (Е)-4,4,4-Трифтор-N-[2-(фууро[3,2-*b*]пиридин-7-иламино)-2-оксо-этил]бут-2-енамид

(Е)-4,4,4-Трифторбут-2-еновую кислоту (15,4 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (0,75 мл, содержащем одну каплю диметилформаида), добавляли оксалилхлорид (14 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор добавляли к раствору гидрохлорида 2-амино-N-фууро[3,2-*b*]пиридин-7-ил-ацетамида (25,3 мг, 0,11 ммоль) и диизопропилэтиламина (44 мкл, 0,25 ммоль), растворенного в диметилформаиде (1 мл), и оставляли полученную смесь при комнатной температуре с перемешиванием на ночь. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH₃, и ацетонитрила), получив 6,9 мг (0,022 ммоль, 20%).

Пример 15: Синтез 1,3-диметил-4-[2-[(Е)-4,4,4-трифторбут-2-еноил]амино]этиламино]пиразоло-[3,4-*b*]-пиридин-карбоксамид (А-381)



Стадия А: Этил-4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этиламино]-1,3-диметил-пиразоло [3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат

К смеси этил-4-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 1,971 ммоль) и карбоната калия (817 мг, 5,91 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) медленно добавляли трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамат (1,248 мл, 7,88 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Твердые частицы отфильтровывали через стеклянный фильтр и промывали смесью 1:1 EtOH и ДХМ. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении с образованием белого полутвердого вещества, которое очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, с использованием градиента этанола (0-5%) в ДХМ), получив 658 мг белого твердого вещества (1,743 ммоль, 88%). МС (ESI) $m/z = 378,2 [M+1]^+$.

Стадия В: 4-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)этиламино]-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

К раствору этил-4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этиламино]-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (303 мг, 0,803 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли гидроксид натрия (4,02 г, 101 ммоль) в воде (10 мл) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Смесь остужали до $\sim 50^\circ\text{C}$, после чего добавляли хлорид аммония (6,07 г, 113 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 15 минут, после чего отфильтровывали твердую фазу. Твердую фазу промывали этанолом (150 мл) и упаривали объединенные фильтраты при пониженном давлении, получив 2,32 г белого твердого вещества, которое очищали с помощью фильтрования через слой силикагеля на стеклянном фильтре при использовании 10% (1% АсОН в МеОН) в ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получив 240 мг (0,687 ммоль, 86%). МС (ESI) $m/z = 350,2 [M+1]^+$.

Стадия С: трет-Бутил-N-[2-[[5-[(4-метоксифенил)метилкарбамоил]-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]амино]этил]карбамат

К раствору 4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этиламино]-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (96,1 мг, 0,275 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) последовательно добавляли гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (91,8 мг, 0,479 ммоль), 3-гидрокситриазоло[4,5-b]пиридин (39,7 мг, 0,292 ммоль) и триэтиламин (0,115 мл, 0,825 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, после чего добавляли (4-метоксифенил)метанамин (0,072 мл, 0,550 ммоль). Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь делили между водой (40 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (3×40 мл) и дихлорметаном (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получив 360 мг желтой жидкости, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, с использованием градиента МеОН (1-7%) в дихлорметане), получив 43 мг бесцветного вязкого масла (0,092 ммоль, 33%). МС (ESI) $m/z = 469,3 [M+1]^+$.

Стадия D: Трифторметансульфонат 4-(2-аминоэтиламино)-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида

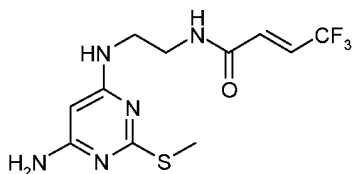
К раствору трет-бутил-N-[2-[[5-[(4-метокси-фенил)метилкарбамоил]-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]амино]этил]карбамата (43 мг, 0,092 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (2,0 мл, 22,60 ммоль) и полученную оранжево-красную смесь оставляли с перемешиванием при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь последовательно разбавляли дихлорметаном (40 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), в результате чего образовался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего белое твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в потоке воздуха. Получали 43 мг грязно-белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ESI) $m/z = 249,2$.

Стадия E: 1,3-Диметил-4-[2-[(E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил]-амино]этиламино]пиразоло-[3,4-b]-пиридин-5-кабоксаимид

(E)-4,4,4-Трифторбут-2-еновую кислоту (21 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ДХМ (2

мл, содержащем одну каплю диметилформамида), добавляли оксалилхлорид (19 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор добавляли к раствору трифторметансульфоната 4-(2-аминоэтиламино)-1,3-диметил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-кабоксамида (40 мг, 0,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (60 мкл, 0,35 ммоль), растворенного в диметилформамиде (1 мл), и оставляли полученную смесь с перемешиванием при комнатной температуре на ночь. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 2,1 мг (0,005 ммоль, 5,7%).

Пример 16: Синтез (Е)-N-[2-[(6-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)амино]этил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамида (А-374)



Стадия А: трет-Бутил-N-[2-[(6-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)амино]этил]карбамат

6-Хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-4-амин (176 мг, 1 ммоль) растворяли вместе с трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбаматом (200 мг, 1,25 ммоль) и триэтиламином (174 мкл, 1,25 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при 180°C при нагреве СВЧ-излучением в течение 8 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали полученный раствор раствором бикарбоната натрия (5%) и рассолом, сушили над сульфатом магния, летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и очищали с помощью фильтрования через силикагель, получив 105 мг (0,35 ммоль, 35%). МС (ESI) $m/z = 300,2$ $[\text{M}+1]^+$.

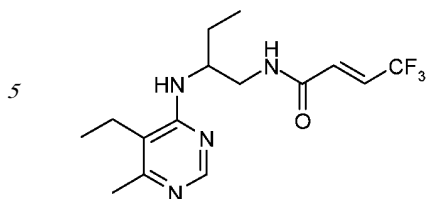
Стадия В: Трифторметансульфонат N6-(2-аминоэтил)-2-метилсульфанил-пиримидин-4,6-диамина

трет-Бутил-N-[2-[(6-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)амино]этил]карбамат (105 мг, 0,35 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (20 мл) и трифторметансульфоновой кислоты (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в ТГФ и снова выпаривали, получив 182 мг остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: (Е)-N-[2-[(6-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)амино]этил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамид

(Е)-4,4,4-Трифторбут-2-еновую кислоту (21 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл, содержащем одну каплю ДМФА), добавляли оксалилхлорид (13 мкл, 0,15 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор добавляли к раствору трифторметансульфоната N6-(2-аминоэтил)-2-метилсульфанил-пиримидин-4,6-диамина (20 мг, 0,057 ммоль) и диизопропилэтиламина (51 мкл, 0,3 ммоль), растворенного в диметилформамиде (1 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH_3 , и ацетонитрила), получив 3,3 мг белого твердого вещества (0,001 ммоль, 18%).

Пример 17: Синтез (Е)-N-[2-[(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]бутил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамида (А-347)



Стадия А: N2-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)-N1,N2-бис[(4-метоксифенил)метил]бутан-1,2-диамин

Дигидрохлорид N1,N1-бис(4-метоксибензил)бутан-1,2-диамина (552 мг, 1,375 ммоль), 4-хлор-5-этил-6-метилпиримидин (331 мг, 2,113 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (824 мкл, 4,81 ммоль) смешивали с ацетонитрилом (1,5 мл) и нагревали в закрытом сосуде при 150°C в атмосфере аргона в течение двух дней. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент ДХМ - ДХМ, содержащий 5% метанола), получив 353 мг желтого масла (0,787 ммоль, 57%). МС (ESI) $m/z = 449,2 [M+1]^+$.

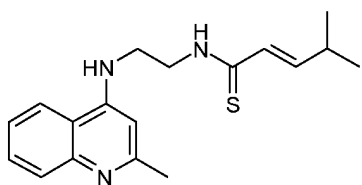
Стадия В: N2-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)бутан-1,2-диамин

N2-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)-N1,N2-бис[(4-метокси-фенил)метил]бутан-1,2-диамин (353 мг, 0,787 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл), сосуд продували аргоном, добавляли палладий (10% на активированном угле, 109 мг, 0,102 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали уксусной кислотой, объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении, получив 472 мг коричневого масла. Остаток растворяли в ДХМ, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, объединенные водные растворы три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент ДХМ - смесь 9 к 1 ДХМ и 7Н NH₃ в метаноле), получив 94,6 мг желтого масла. Масло растворяли в смеси диэтилового эфира и ДХМ, добавляли 1 М HCl в диэтиловом эфире до осаждения продукта. Осадок выделяли с помощью фильтрования, пррмывали диэтиловым эфиром и сушили в токе азота и при пониженном давлении с получением 127 мг белого твердого вещества (0,498 ммоль, 63%). МС (ESI) $m/z = 209,2 [M+1]^+$.

Стадия С: (Е)-N-[2-[(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]бутил]-4,4,4-трифтор-бут-2-енамид

(Е)-4,4,4-Трифторбут-2-еновую кислоту (15 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл, содержащем одну каплю диметилформамида), добавляли оксалилхлорид (9,5 мкл, 0,11 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор добавляли к раствору N2-(5-этил-6-метил-пиримидин-4-ил)бутан-1,2-диамина (24,5 мг, 0,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (44 мкл, 0,25 ммоль), растворенного в ДМФА (1 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% NH₃, и ацетонитрила), получив 12,7 мг (0,038 ммоль, 38%).

Пример 18: Синтез (Е)-4-метил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]этил]пент-2-ентиамида (А-449)



Стадия А: (Е)-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]этил]бут-2-енамид

(Е)-4-Метилпент-2-еновую кислоту (190 мг, 1,3 ммоль) смешивали с НВТУ (470 мг, 1,3 ммоль) и N-(2-метил-4-хинолил)этан-1,2-диамином (250 мг, 1,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Добавляли триэтиламин (1 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 15 минут и оставляли полученную смесь с перемешиванием при комнатной температуре на ночь. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные водные растворы три раза экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 245 мг желтого твердого вещества (0,82 ммоль, 66%). МС (APCI) $m/z = 298,2 [M+1]^+$.

Стадия В: (Е)-4-Метил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]-этил]пент-2-ентиаамид

(Е)-4-Метил-N-[2-[(2-метил-4-хинолил)амино]этил]пент-2-енамид (50 мг, 0,15 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), одной порцией добавляли реактив Лавессона (75 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 130°C с нагревом СВЧ-излучением в течение 0,5 часа. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент воды, содержащей 0,1% аммиака, и ацетонитрила), получив 15 мг (0,047 ммоль, 28,5%).

С. Методы анализа: Методы ВЭЖХ

Метод 1

Система ВЭЖХ-МС:

Серия Agilent LC/MSD Trap 1100, состоящая из:

Бинарного насоса G 1312A, включавшего дегазатор G1379A, сеплера для планшетов G1367A, термостата колонки G1316A, диодно-матричного детектора G1315B и масс-детектора G2445D с APCI-источником.

Хроматографическая система:

Колонка: Waters Xbridge C-18, 4,6*50 мм, 2,5 мк

Термостат: 40°C

Вводимый объем: 2,0 мкл

Элюенты:

Растворитель А: вода/аммиак: 99,9/0,1 об./об.

Растворитель В: ацетонитрил/аммиак: 99,9/0,1 об./об.

Расход: 1,0 мл/мин

Градиент:

Время [мин]	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	95	5
5	0	100
7	0	100

Время работы: 10 мин (включая уравнивание)

Методы детектирования:

УФ при 254 нм, 210 нм

APCI/MS (100-1500 m/z), положительно заряженные ионы

Комментарии: Образцы, растворенные в смеси 1 к 1 растворителей А и В перед

анализом

Метод 2

Система ВЭЖХ-МС:

Серия Agilent LC/MSD Trap 1100, состоящая из:

Бинарного насоса G 1312A, включавшего дегазатор G1379A, семплера для планшетов G1367A, термостата колонки G1316A, диодно-матричного детектора G1315B и масс-детектора G2445D с APCI-источником.

Хроматографическая система:

Колонка: Waters Xbridge C-18, 4,6*50 мм, 2,5 мк

Термостат: 40°C

Вводимый объем: 2,0 мкл

Элюенты:

Растворитель А: вода/аммиак: 99,9/0,1 об./об.

Растворитель В: ацетонитрил/аммиак: 99,9/0,1 об./об.

Расход: 1,0 мл/мин

Градиент:

Время [мин]	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	90	10
4	0	100
5	0	100

Время работы: 7 мин (включая уравнивание)

Методы детектирования:

УФ при 254 нм, 210 нм

APCI/MS (80-1000 m/z), положительно заряженные ионы

Комментарии: Образцы, растворенные в смеси 1 к 1 растворителей А и В перед

анализом

Метод 3

Система ВЭЖХ-МС:

Серия Agilent HPLC/MSD 1100, составленный из:

Бинарного насоса G 1312A, включавшего дегазатор G1379A, семплера для планшетов G1367A, термостата колонки G1316A, диодно-матричного детектора G1315B и масс-детектора G2445D SL с ESI-источником и испарительным детектором светорассеяния Sedex 75.

Хроматографическая система:

Колонка: Chromolith FastGradient RP-18E производства Merck, 2*50 мм

Термостат: 30°C

Вводимый объем: 1,0 мкл

Элюенты:

Растворитель А: вода/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Растворитель В: ацетонитрил/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Расход: 1,2 мл/мин

Градиент:

Время [мин]	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	98	2
0,2	98	2
2,2	2	98
2,7	2	98

Время работы: 3,5 мин (включая уравнивание)

Методы детектирования:

УФ при 210 нм и 254 нм

ESI/MS (100-1000 m/z), положительно заряженные ионы

ELSD (Sedex 75)

Комментарии: Образцы, растворенные в смеси 1 к 1 растворителей А и В перед анализом

Метод 4

Система ВЭЖХ-МС:

Серия Agilent HPLC/MSD 1100, состоящая из:

Бинарного насоса G 1312A, включавшего дегазатор G1379A, семплера для планшетов G1367A, термостата колонки G1316A, диодно-матричного детектора G1315B и масс-детектора G2445D SL с ESI-источником и испарительным детектором светорассеяния Sedex 75.

Хроматографическая система:

Колонка: Chromolith FastGradient RP-18E производства Merck, 2*50 мм

Термостат: 30°C

Вводимый объем: 1,0 мкл

Элюенты:

Растворитель А: вода/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Растворитель В: ацетонитрил/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Расход: 1,2 мл/мин

Градиент:

Время [мин]	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	90	10
2	0	100
2,7	0	100

Время работы: 3,5 мин (включая уравнивание)

Методы детектирования:

УФ при 210 нм и 254 нм

ESI/MS (105-1000 m/z), положительно заряженные ионы

ELSD (Sedex 75)

Комментарий: Образцы, растворенные в смеси 1 к 1 растворителей А и В перед анализом

Метод 5

Система ВЭЖХ-МС:

Серия Agilent LC/MSD Trap 1100, состоящая из:

Бинарного насоса G 1312A, включавшего дегазатор G1379A, семплера для планшетов G1367A, термостата колонки G1316A, диодно-матричного детектора G1315B и масс-детектора G2445D с APCI-источником.

Хроматографическая система:

Колонка: Waters Sunfire C-18, 4,6*50 мм, 3,5 мк

Термостат: 40°C

Вводимый объем: 2,0 мкл

Элюенты:

Растворитель А: вода/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Растворитель В: ацетонитрил/муравьиная кислота: 99,9/0,1 об./об.

Расход: 1,0 мл/мин

Градиент:

Время [мин]	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	90	10
4	0	100
5	0	100

Время работы: 7,5 мин (включая уравнивание)

Методы детектирования:

УФ при 254 нм, 210 нм

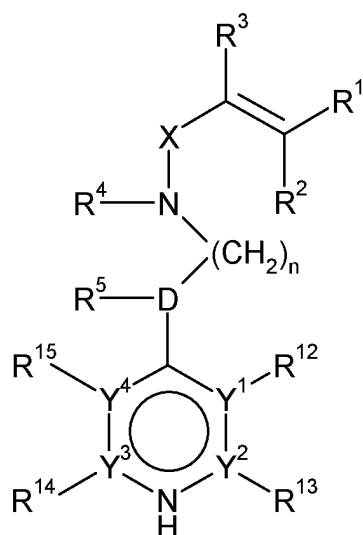
APCI/MS (80-1000 m/z), положительно заряженные ионы

Комментарии: Образцы, растворенные в смеси 1 к 1 растворителей А и В перед анализом

D. Определенные соединения

В Таблице А ниже для каждого из представленных в качестве примера соединений формулы (А') приведена структура, расчетная молекулярная масса (MW) (грамм/моль), наблюдаемый МС сигнал (m/z), время удержания ВЭЖХ (Rt) в минутах и номер ВЭЖХ-метода, как описано в разделе С выше ("Методы анализа: ВЭЖХ-методы"), используемого для анализа. С соединения А-451 до конца Таблицы А, способы, которыми синтезировали соединения, идентифицированы путем указания стадий синтеза, описанных в примерах синтеза в разделе В выше ("Примеры Синтеза"). Если соединение содержит хиральный центр, при ссылке такое соединение указывают как рацемат.

В Таблице А, в случае а) образования кольца между Y¹ и Y² заместителями R¹² и R¹³ или б) образования кольца между Y³ и Y⁴ заместителями R¹⁴ и R¹⁵, в колонках для R¹² и R¹³ или в колонках для R¹⁴ и R¹⁵, в зависимости от обстоятельств, символы Y¹, Y², Y³ и Y⁴ обозначают атомы кольца Y¹, Y², Y³ и Y⁴ в формуле (А'), с которыми связана группа, соединяющая их.



Формула (А')

Таблица А																				
№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВЭЖХ	Rt	m/z	MW
A-1	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,09	303,2	302,3
A-2	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,13	335,2	334,3
A-3	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,43	353,2	352,3

5	A-4	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,69	403,2	402,3
	A-5	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	4	1,29	401,9	401,3
	A-6	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	4	1,23	387,9	387,3
	A-7	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	3	1,34	303,0	302,3
	A-8	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	3	1,36	335,0	334,3
10	A-9	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	3	1,48	353,0	352,3
	A-10	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	3	1,58	402,9	402,3
	A-11	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,89	289,1	288,3
	A-12	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,95	321,2	320,3
	A-13	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,25	339,2	338,3
15	A-14	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,52	389,2	388,3
	A-15	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,66	249,2	248,3
	A-16	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,90	263,2	262,4
	A-17	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,13	277,2	276,4
	A-18	циклопропил	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,69	261,2	260,3
20	A-19	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,93	263,2	262,4
	A-20	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	2,98	277,2	276,4
	A-21	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	3,21	291,2	290,4
	A-22	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	3,01	277,2	276,4
	A-23	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,59	275,9	275,4
	A-24	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,41	261,9	261,4
25	A-25	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,41	288,2	287,3
	A-26	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,49	320,2	319,3
	A-27	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,90	338,2	337,3
30	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВК	Rt	m/z	MW
	A-28	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	4,37	388,2	387,3
	A-29	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,09	248,2	247,3
	A-30	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,39	262,2	261,4
	A-31	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,73	276,3	275,4
35	A-32	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,09	260,2	259,4
	A-33	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,58	302,2	301,3
	A-34	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,69	334,2	333,3
	A-35	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	4,21	352,2	351,3
	A-36	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	4,69	402,1	401,3
40	A-37	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,29	262,2	261,4
	A-38	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,68	276,2	275,4
	A-39	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	4,04	290,3	289,4
	A-40	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,35	274,2	273,4
	A-41	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	2,98	299,2	298,3
45	A-42	CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	2,79	285,2	284,3
	A-43	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	2,53	279,2	278,4
	A-44	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	3,26	317,2	316,3
	A-45	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	3,28	317,2	316,3
	A-46	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,40	284,2	283,3
	A-47	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,32	284,2	283,3

A-48	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,90	270,1	269,3
------	------------------	---	---	----	---	---	---	---	---	-----------------	-----------------	---	---	---	---	---	---	------	-------	-------

5

A-49	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,95	270,2	269,3
A-50	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	3	H	H	N	2	3,12	284,2	283,3
A-51	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,63	264,2	263,3
A-52	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	2,72	264,2	263,3
A-53	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	N	2	2,84	278,2	277,4
A-54	CF ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,57	302,2	301,3
A-55	CF ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,58	302,2	301,3

10

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	N	R ⁴	R ⁵	D	ВК	RT	M/Z	MW
A-56	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	N	2	3,79	316,2	315,3
A-57	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,63	302,2	301,3
A-58	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	3,62	302,2	301,3
A-59	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	N	2	3,85	316,2	315,3
A-60	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,39	305,1	304,3
A-61	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,82	319,2	318,3
A-62	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,62	319,2	318,3
A-63	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	4,05	333,2	332,3
A-64	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,43	337,2	336,3
A-65	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,82	351,2	350,3
A-66	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,65	351,2	350,3
A-67	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	4,03	365,2	364,3
A-68	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,72	355,2	354,3
A-69	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	4,12	369,2	368,3
A-70	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,92	369,2	368,3
A-71	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	4,32	383,2	382,3
A-72	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,29	301,2	300,3

30

A-73	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,69	315,2	314,3
A-74	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,51	315,2	314,3
A-75	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,92	329,2	328,4
A-76	циклопропил	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,19	277,2	276,3
A-77	циклопропил	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,60	291,2	290,4
A-78	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,43	318,2	317,3
A-79	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,47	350,2	349,3
A-80	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,77	368,2	367,3
A-81	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,30	314,2	313,3
A-82	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	4	1,24	387,9	387,3
A-83	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	4	1,30	401,9	401,3

40

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Π	R ⁴	R ⁵	D	ВК	RT	M/Z	MW
A-84	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	4	1,26	387,9	387,3
A-85	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	4	1,16	373,9	373,3
A-86	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	3	1,28	274,0	273,3
A-87	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	3	1,30	306,0	305,3
A-88	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	3	1,44	323,9	323,3
A-89	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,29	261,9	261,4
A-90	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,65	275,9	275,4
A-91	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,49	275,9	275,4

45

5	A-92	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,78	373,7	373,3
	A-93	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,77	233,9	233,3
	A-94	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,06	247,9	247,3
	A-95	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,35	261,9	261,4
	A-96	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,79	245,9	245,3
10	A-97	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,26	288,2	287,3
	A-98	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,31	320,2	319,3
	A-99	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,66	338,2	337,3
	A-100	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	4,02	388,2	387,3
	A-101	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,93	248,2	247,3
15	A-102	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,24	262,2	261,4
	A-103	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,55	276,2	275,4
	A-104	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,02	260,2	259,4
	A-105	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,37	288,2	287,3
	A-106	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,43	320,2	319,3
20	A-107	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,82	338,1	337,3
	A-108	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	4,21	388,2	387,3
	A-109	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,14	248,2	247,3
	A-110	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,45	262,2	261,4
	A-111	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,82	276,2	275,4
25	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВК	Rt	m/z	MW
	A-112	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,16	260,2	259,4
	A-113	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,60	302,2	301,3
	A-114	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,64	334,2	333,3
	A-115	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	4,04	352,2	351,3
30	A-116	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	4,47	402,2	401,3
	A-117	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,29	262,2	261,4
	A-118	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,62	276,2	275,4
	A-119	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,97	290,3	289,4
	A-120	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,34	274,2	273,4
35	A-121	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,46	302,2	301,3
	A-122	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,51	334,3	333,3
	A-123	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,86	352,2	351,3
	A-124	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	4,14	402,2	401,3
	A-125	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,22	262,2	261,4
40	A-126	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,49	276,2	275,4
	A-127	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,76	290,3	289,4
	A-128	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,24	274,2	273,4
	A-129	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,13	247,9	247,3
	A-130	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,52	261,9	261,4
45	A-131	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-метил-1,3-диок- солан-2-ил	H	H	2	H	H	N	2	2,95	346,2	345,3
	A-132	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-метил-1,3-диок- солан-2-ил	H	H	2	H	H	N	2	2,99	378,2	377,3

5

A-133	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-метил-1,3-диок- солан-2-ил	H	H	2	H	H	N	2	3,30	396,2	395,3
A-134	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,37	352,2	351,3
A-135	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,05	334,2	333,3
A-136	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,98	302,1	301,3
A-137	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,30	277,9	277,4

10

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВКХ	Rt	m/z	MW
A-138	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,30	304,2	303,3
A-139	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,34	336,2	335,3
A-140	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,64	354,2	353,3
A-141	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,89	404,2	403,3

15

A-142	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,04	264,2	263,3
A-143	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,29	278,2	277,4
A-144	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,52	292,3	291,4
A-145	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,06	276,2	275,3
A-146	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,97	270,1	269,3
A-147	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,64	256,1	255,3
A-148	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,16	300,2	299,3
A-149	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,96	286,2	285,3
A-150	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,67	280,2	279,3

25

A-151	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,64	333,2	332,3
A-152	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,31	351,2	350,3
A-153	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,65	365,2	364,3
A-154	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,61	369,2	368,3
A-155	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,96	383,2	382,3
A-156	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,15	315,2	314,3
A-157	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,49	329,2	328,4

35

A-158	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,36	319,2	318,3
A-159	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	H	N	2	3,08	337,2	336,3
A-160	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,40	351,2	350,3
A-161	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	H	N	2	3,39	355,2	354,3
A-162	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,72	369,2	368,3
A-163	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	H	N	2	2,90	301,2	300,3
A-164	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,22	315,0	314,3
A-165	циклопропил	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,10	291,2	290,4

45

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВКХ	Rt	m/z	MW
A-166	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH- Y4		2	H	H	N	4	1,36	409,9	409,3
A-167	(CF ₂) ₂ CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH- Y4		2	H	H	N	4	1,40	423,9	423,3
A-168	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH- Y4		2	H	H	N	3	1,47	284,2	283,4
A-169	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH- Y4		2	H	H	N	3	1,40	270,2	269,3

5	A-170	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,45	310,1	309,3	
	A-171	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,48	326,2	325,5	
	A-172	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,38	312,2	311,4	
	A-173	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,50	326,1	325,5	
	A-174	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,44	352,2	351,4	
10	A-175	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,67	314,2	313,4	
	A-176	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,61	300,2	299,4	
	A-177	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,67	314,2	313,4	
	A-178	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,63	340,1	339,3	
15	A-179	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,49	284,2	283,4	
	A-180	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,42	312,2	311,4	
	A-181	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,39	298,2	297,4	
	A-182	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,44	312,2	311,4	
20	A-183	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	3	1,38	338,2	337,3	
	A-184	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,52	298,2	297,4	
	A-185	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,45	284,2	283,4	
	A-186	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,52	298,2	297,4	
25	A-187	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1,46	324,1	323,3	
	A-188	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,77	372,2	371,3	
	A-189	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4,06	390,2	389,3	
	A-190	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4,27	440,2	439,3	
30	A-191	CH (CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,99	328,3	327,4	
	A-192	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,56	312,2	311,4	
	A-193	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,63	384,2	383,4	
40	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВКХ	Rt	m/z	MW
	A-194	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,93	402,2	401,4	
	A-195	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	4,18	452,2	451,4	
	A-196	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,88	340,3	339,5	
	A-197	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,43	324,3	323,4	
	A-198	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,32	342,2	341,3	
	A-199	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,62	360,2	359,3	
	A-200	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,87	410,2	409,3	
	A-201	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,56	298,2	297,4	

5	A-202	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,09	282,2	281,4	
	A-203	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,52	370,2	369,4	
	A-204	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	4,05	438,2	437,4	
	A-205	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,81	388,2	387,4	
	A-206	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,76	326,3	325,5	
10	A-207	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH ₃	CH ₃	N	2	3,32	310,2	309,4	
	A-208	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,68	311,9	311,4	
	A-209	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,74	325,9	325,5	
	A-210	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,47	355,8	355,3	
15	A-211	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,79	373,8	373,3	
	A-212	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4,06	423,7	423,3	
	A-213	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,74	311,9	311,4	
	A-214	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,26	295,9	295,4	
20																					
25	A-215	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,56	337,8	337,3	
	A-216	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,61	369,8	369,4	
	A-217	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,95	387,8	387,4	
	A-218	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	4,20	437,7	437,4	
	A-219	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,36	297,9	297,4	
	A-220	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,63	311,9	311,4	
30	A-221	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,90	325,9	325,5	
35	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВК	Rt	m/z	MW
	A-222	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3,37	309,9	309,4	
	A-223	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,70	351,8	351,4	
	A-224	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,71	383,8	383,4	
	A-225	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4,03	401,8	401,4	
40	A-226	CF(CF ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4,33	451,7	451,4	
	A-227	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,44	311,9	311,4	
	A-228	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,69	325,9	325,5	
	A-229	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,96	339,9	339,5	
45	A-230	циклопропил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3,47	323,9	323,4	
	A-231	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,36	320,2	319,4	
	A-232	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,10	306,2	305,3	
	A-	CH ₂ OCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2,86	300,2	299,4	

233																			
A-234	CF ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,60	338,2	337,3
A-235	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,65	338,2	337,3
A-236	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH ₃	H	N	1	3,59	304,9	304,4
A-237	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH ₃	H	N	1	3,63	304,9	304,4
A-238	CH ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH ₃	H	N	1	3,32	290,9	290,4

A-239	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-пирролидинил	H	2	H	H	N	2	3,11	329,8	329,3
A-240	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-пиперидинил	H	2	H	H	N	2	3,44	343,8	343,4
A-241	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-морфолинил	H	2	H	H	N	2	2,84	345,8	345,3
A-242	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	3,31	316,8	316,3
A-243	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,31	301,8	301,3
A-244	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,00	302,8	302,3
A-245	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,31	316,8	316,3
A-246	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,65	330,8	330,4
A-247	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,38	352,8	352,3
A-248	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	CH ₃	N	2	3,57	379,7	379,4
A-249	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-пиперидинил	H	2	H	H	N	2	3,76	393,7	393,4

№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	π	R ⁴	R ⁵	D	ВКХ	Rt	m/z	MW
A-250	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-морфолинил	H	2	H	H	N	2	3,22	395,7	395,3
A-251	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	H	N	2	3,45	365,7	365,3
A-252	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,64	351,8	351,3
A-253	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃	N	2	3,62	351,8	351,3
A-254	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,26	318,8	318,3
A-255	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,38	352,8	352,3
A-256	циклопропил	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	2	H	H	N	2	2,73	276,8	276,3
A-257	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,70	366,8	366,3
A-258	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,66	366,8	366,3
A-259	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,97	380,8	380,4
A-260	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	2,87	298,8	298,3
A-261	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	CH ₃	N	2	3,10	325,8	325,4
A-262	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,26	297,8	297,3

A-263	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃	N	2	3,17	297,8	297,3
A-264	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,17	312,8	312,4

5	A-265	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,50	326,8	326,4	
	A-266	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,05	334,8	334,3	
	A-267	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	CH ₃	N	2	3,27	361,7	361,4	
	A-268	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-морфолинил	H	2	H	H	N	2	2,91	377,7	377,3	
	A-269	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,82	320,8	320,3	
10	A-270	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	H	N	2	3,15	347,7	347,3	
	A-271	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,63	333,8	333,3	
	A-272	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃	N	2	3,31	333,8	333,3	
15	A-273	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,39	348,8	348,3	
	A-274	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,34	348,8	348,3	
	A-275	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	CH ₃	N	2	3,66	362,8	362,4	
	A-276	(CH ₂) ₂ CCH	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	H	H	N	2	2,85	286,8	286,4	
	A-277	(CO)CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	2,71	298,2	297,4	
20																						
25	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵		n	R ⁴	R ⁵	D	HPLC	Rt	m/z	MW
	A-278	(CO)OC ₂ H ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,27	328,2	327,4	
	A-279	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H		2	H	CH ₃	N	2	4,43	381,7	381,3
	A-280	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H		2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	4,08	426,2	425,4
	A-281	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H		2	H	COCH ₃	N	2	3,69	396,1	395,3
	A-282	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H		2	H	H	N	2	3,44	340,2	339,3
	A-283	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H		2	H	COCH ₃	N	2	3,23	380,2	379,3
	A-284	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H		2	H	CH ₃	N	2	3,80	368,2	367,3
30	A-285	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H		2	H	H	N	2	4,07	382,2	381,3
	A-286	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H		2	H	H	N	2	3,85	368,2	367,3
35																						
40	A-287	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H		2	CH ₃	H	N	2	3,67	367,7	367,3
	A-288	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H		2	H	H	N	2	3,59	353,7	353,3
	A-289	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопро- пил	CH ₃	H		2	H	H	N	2	4,08	394,2	393,4
	A-290	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH(CH ₃))C ₂ H ₅	CH ₃	H		2	H	H	N	2	4,44	410,2	409,4
45	A-291	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH ₃	H	H		2	H	H	N	2	3,24	367,1	366,3
	A-292	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H		2	H	H	N	2	3,52	349,1	348,3
	A-293	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H		2	H	H	N	2	3,83	368,2	367,3
	A-294	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	H		2	H	H	N	2	3,81	381,2	380,4
	A-295	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H		2	H	H	N	2	4,05	367,2	366,3

5	A-296	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,89	376,1	375,2
	A-297	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,23	368,1	367,3
	A-298	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,59	358,1	357,7
	A-299	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,42	363,1	362,3	
	A-300	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	CONH_2	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	2	H	H	N	2	3,82	450,1	449,4	
10	A-301	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,11	353,1	352,3
	A-302	C ₂ F ₅	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N=CH-NH-Y4	2	H	H	N	2	2,43	351,1	350,2	
	A-303	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	CONH_2	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	2	H	H	N	2	2,97	421,1	420,3	

15	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВМХ	Rt	m/z	MW
	A-304	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	CH	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4		2	H	H	N	4	3,08	422,1	421,3
	A-305	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,39	314,2	313,3
	A-306	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	3,64	372,2	371,4
	A-307	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,93	286,1	285,3

25	A-308	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₃	N	2	3,34	314,2	313,3
	A-309	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,09	299,8	299,3
	A-310	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,02	294,7	294,3
	A-311	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,90	299,2	298,3
	A-312	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,55	350,2	349,3
30	A-313	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	3,79	408,2	407,4
	A-314	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,12	322,2	321,3
	A-315	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₃	N	2	3,50	350,2	349,3
	A-316	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₂ CH ₃	N	2	4,12	363,7	363,4
35	A-317	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,55	350,2	349,3
	A-318	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,77	364,2	363,4
	A-319	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,57	350,2	349,3
40	A-320	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	CH ₃	H	N	2	3,38	349,7	349,3
	A-321	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,28	335,7	335,3
	A-322	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,80	376,2	375,4
45	A-323	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	H	2	H	H	N	2	4,19	392,2	391,4
	A-324	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,94	349,2	348,3
	A-325	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,21	331,1	330,3
	A-326	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,08	335,2	334,3

5	A-327	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,52	363,2	362,4
	A-328	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,69	349,2	348,3
	A-329	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,63	358,1	357,3
	A-330	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,93	350,1	349,3
	A-331	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,30	340,1	339,7
10	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВНХ	Rt	m/z	MW
	A-332	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	2	H	H	N	2	2,79	335,1	334,3
	A-333	CF ₂ Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,42	320,1	319,7
	A-334	CF ₂ Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,10	319,1	318,8
	A-335	CF ₂ Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,43	333,2	332,8
15	A-336	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,52	318,2	317,3
	A-337	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	COCH ₃	N	2	3,31	345,32	345,3
	A-338	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,06	290,1	289,3
	A-339	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₃	N	2	3,47	318,2	317,3
	A-340	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	3,80	376,2	375,3
20	A-341	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,53	318,2	317,3
	A-342	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,76	332,2	331,3
	A-343	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,55	318,2	317,3
	A-344	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₂ CH ₃	N	2	4,14	331,7	331,3
	A-345	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	CH ₃	H	N	2	3,32	317,8	317,3
25	A-346	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	2	CH ₃	H	N	2	3,77	301,8	301,3
	A-347	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2	CH ₃	H	N	2	3,05	316,8	316,3
	A-348	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,23	303,7	303,3
	A-349	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,79	344,2	343,3
	A-350	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	H	2	H	H	N	2	4,20	360,2	359,4
30	A-351	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	CH ₃	H	N	2	3,50	338,2	337,3
	A-352	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,86	317,2	316,3
	A-353	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CO ₂ C ₂ H ₅	SCH ₃	Y3-CH=CH-CCl=CH-Y4		2	H	H	N	2	4,71	462,2	461,9
	A-354	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-N=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	2,90	325,2	324,3
	A-355	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CO ₂ CH ₃	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4		2	H	H	N	2	3,32	386,2	385,3
40	A-356	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4		2	H	H	N	2	2,86	329,1	328,3
	A-357	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-S-Y4		2	H	H	N	2	2,93	317,1	316,3

	№	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n	R ⁴	R ⁵	D	ВХ	Rt	m/z	MW
5	A-358	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,15	299,1	298,3
	A-359	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,37	317,2	316,3
	A-360	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,49	331,2	330,4
	A-361	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,68	317,2	316,3
	A-362	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	2	H	H	N	2	4,14	332,2	331,3
10	A-363	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	N-пирролидинил	CH ₃	H	2	H	H	N	2	4,02	344,2	343,4
	A-364	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,86	326,1	325,2
	A-365	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,67	328,1	327,2
15	A-366	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,12	311,1	310,3
	A-367	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	Cl	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,68	374,1	373,8
	A-368	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	NO ₂	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,48	355,1	354,3
20	A-369	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,82	378,1	377,3
	A-370	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,26	308,1	307,7
	A-371	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,40	318,1	317,3
25	A-372	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,18	304,1	303,3
	A-373	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CH ₃	H	H	H	2	H	H	N	2	3,20	274,1	273,3
	A-374	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	SCH ₃	NH ₂	H	2	H	H	N	2	3,06	322,1	321,3
30	A-375	CF ₃	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CF=CH-Y4		2	H	H	N	2	2,94	301,1	300,2
	A-376	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CF ₃	H	H	H	2	H	H	N	2	3,32	328,1	327,2
	A-377	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,86	318,1	317,3
35	A-378	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-CH=N-Y4		2	H	H	N	2	2,67	315,1	314,3
	A-379	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CONH ₂	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4		2	H	H	N	2	2,69	371,1	370,3
	A-380	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,08	313,1	312,3
40	A-381	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	CO ₂ CH ₃	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4		2	H	H	N	2	3,54	400,1	399,4
	A-382	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH ₂) ₂ -O-Y4		2	H	H	N	2	2,92	318,1	317,3
	A-383	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,32	303,1	302,3
	A-384	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH ₃)	H	H	2	H	H	N	2	3,19	306,1	305,3
45	A-385	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	2	H	H	N	2	2,77	303,1	302,3
	A-386	CF ₃	H	H	CS	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	3	1,57	320,1	319,3
	A-387	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCF ₃)-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,79	394	393,3
	A-388	CF ₃	H	H	CO	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	2,97	311,1	310,3

5	A-389	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2,95	275,2	274,3		
	A-390	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-CH=N-Y4	2	H	H	N	2	2,69	289,2	288,4		
	A-391	CH ₂ Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,91	283,7	283,8	
	A-392	CH ₂ N (CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	3,22	365,3	364,4	
	A-393	CH ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,42	283,8	283,4		
10	A-394	CHCHCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3,62	296,2	295,5		
	A-395	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,21	300,2	299,3	
	A-396	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CO ₂ C ₂ H ₅	N	2	3,48	358,2	357,4	
	A-397	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	COCH ₃	N	2	2,99	328,2	327,3	
	A-398	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,70	272,1	271,3	
15	A-399	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	CH ₃	N	2	3,16	300,2	299,3	
	A-400	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,21	300,2	299,3	
	A-401	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,45	314,2	313,3	
	A-402	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,25	300,2	299,3	
	A-403	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	CH ₃	H	N	2	3,04	299,8	299,3	
20	A-404	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,89	285,8	285,3	
25	A-405	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,55	299,1	298,3	
	A-406	CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,04	299,2	298,3	
	A-407	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,81	280,7	280,3	
	A-408	CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,70	285,2	284,3	
	A-409	CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,20	313,2	312,4	
30	A-410	CHF ₂	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	3,32	299,2	298,3	
	A-411	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	2	H	H	N	2	3,32	308,1	307,2	
	A-412	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	3	H	H	N	2	3,09	300,2	299,3	
	35	A-413	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	3	H	H	N	2	2,86	286,1	285,3
		A-414	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-CH=N-Y4	2	H	H	N	2	2,37	296,7	296,3	
A-415		CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH ₂) ₂ -O-Y4	2	H	H	N	2	2,58	300,1	299,3		
A-416		CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	2	H	H	N	2	2,90	285,1	284,3	
A-417		CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH ₃)	H	H	2	H	H	N	2	2,89	288,1	287,3	
45	A-418	CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	2	H	H	N	2	2,38	285,1	284,3	
	A-419	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,88	269,8	269,7	
	A-420	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,69	256,1	255,7	

5	A-421	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,28	290,1	289,8
	A-422	фуран-2-ил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,41	322,2	321,4
	A-423	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,44	256,0	255,7
	A-424	H	N (CH ₃) ₂	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	2,49	265,1	264,3
	A-425	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,01	290,1	289,8
10	A-426	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	2	H	H	N	2	2,60	293,2	292,4
	A-427	OC ₂ H ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,28	300,2	299,4
	A-428	фенил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,83	332,2	331,4

15	A-429	SCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,24	302,1	301,4
	A-430	тиофен-2-ил	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		2	H	H	N	2	3,69	338,2	337,4
	A-431	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	SC ₂ H ₅	H	H	2	H	H	N	2	3,43	320,1	319,3
	A-432	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2,87	245,1	244,2
20	A-433	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2,95	277,1	276,2
	A-434	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	3,29	295,1	294,2
	A-435	CF ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3,05	259,1	258,2
	A-436	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3,11	291,1	290,3
25	A-437	C ₂ F ₅	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3,44	309,1	308,2
	A-438	CH(CH ₃) ₂	H	H	SO ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,38	314,2	313,4
	A-439	CH(CH ₃) ₂	H	H	SO ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	2	H	H	N	2	3,23	300,2	299,4
	A-440	SCH ₃	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	2	H	H	N	5	1,65	282,1	281,4

30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Продолжение Таблицы А (X=CO, n = 2, D = N):

№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
---	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	----------------	-----------------

5	A-451	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-452	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-453	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-454	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	4A;2H
	A-455	CH ₂ OCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-456	CH ₂ OCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-457	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
10	A-458	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-459	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-460	CH ₂ OCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4A;2H
	A-461	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-462	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-463	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-464	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	4A; 2H
15	A-465	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-466	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-467	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-468	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-469	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4A;2H
	A-470	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H

25	A-471	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-472	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-473	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	4A;2H
	A-474	N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-475	N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-476	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H

30	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-477	N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-478	N(CH ₃) ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4A;2H
	A-479	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
	A-480	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-481	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	4A;2H
35	A-482	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	4A;2H
	A-483	CH ₂ NHCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-484	CH ₂ NHCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-485	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-486	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-487	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
40	A-488	CH ₂ NHCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4A;2H
	A-489	CH ₂ OCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7
	A-490	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7

45	A-491	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7
	A-492	CF ₃	H	H	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
	A-493	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-494	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
	A-495	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-496	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H

5	A-497	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-498	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-499	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-500	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-501	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-502	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-503	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H

10	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-504	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-505	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-506	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-507	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-508	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-509	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
15	A-510	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H

20	A-511	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-512	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-513	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-514	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-515	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-516	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-517	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
25	A-518	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-519	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-520	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-521	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-522	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-523	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-524	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
30	A-525	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-526	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-527	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-528	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-529	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-530	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

40	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-531	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-532	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-533	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-534	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-535	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-536	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
45	A-537	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-538	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-539	CP ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-540	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-541	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

5	A-542	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-543	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-544	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-545	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-546	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-547	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-548	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-549	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
10	A-550	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-551	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H

15	A-552	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-553	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-554	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-555	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-556	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-557	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
20	A-558	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-559	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-560	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-561	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-562	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
25	A-563	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-564	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-565	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
	A-566	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-567	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
30	A-568	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-569	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-570	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-571	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7

35	A-572	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-573	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-574	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	6A-C; 7
	A-575	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	6A-C; 7
40	A-576	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	H	H	6A-C; 7
	A-577	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-578	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-579	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
45	A-580	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-581	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
	A-582	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7
	A-583	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7
	A-584	CH ₂ NHCH ₃	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	6A-C; 7

№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
A-585	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4		H	H	2A-E; 3B, 4B

5	A-586	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	H	H	2A-E; 3B, 4B
	A-587	CF ₃	H	H	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=CH-CH=N-Y4	H	H	2A-E; 4A, B
	A-588	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	H	H	2A-E; 3B, 4B
	A-589	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
	A-590	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	H	H	2A-E; 3B, 4B
10	A-591	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH=CH-Y4	H	H	2A-E; 3B, 4B
	A-592	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH ₂ -CH ₂ -Y4	H	H	2A-E; 8A-C
	A-593	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-594	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-595	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
15	A-596	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-597	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	10A-I; 16C
	A-598	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	10A-J
	A-599	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-600	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
20	A-601	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	10A-J
	A-602	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
	A-603	CF ₂ CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
	A-604	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-605	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
25	A-606	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-607	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-608	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	10A-I; 16C
	A-609	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	10A-J
	A-610	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
30	A-611	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-612	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	10A-J
	A-613	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
	A-614	CF ₂ CH ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
	A-615	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
35	A-616	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-617	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-618	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-619	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	10A-I; 16C
	A-620	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	10A-J
40	A-621	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-622	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-623	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	10A-J
	A-624	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
	A-625	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	10A-J
45	A-626	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
	A-627	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-628	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	9A; 4A; 2H

5	A-629	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4A;2H
	A-630	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	H	H	10F-I; 6A-C;7
	A-631	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	10A-E; 2H
	A-632	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-633	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-E; 2H
	A-634	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
	A-635	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	10A-E; 2H
	A-636	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-E; 2H
10	A-637	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	10A-E; 2H
	A-638	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	H	H	10A-I; 2H

15	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-639	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
	A-640	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-641	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-642	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-643	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
20	A-644	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
	A-645	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-646	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-647	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
	A-648	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-649	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-650	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-651	CF ₂ Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J
25	A-652	CF ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-653	CF ₃	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-654	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-655	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-656	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-657	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-658	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
	A-659	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
30	A-660	CF ₃	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-661	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-662	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-663	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-664	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-665	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-666	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-667	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
35	A-668	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-669	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
	A-670	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-671	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-672	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J

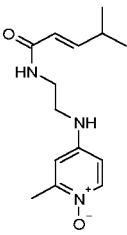
40	A-665	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-666	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J

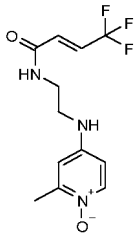
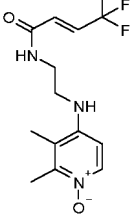
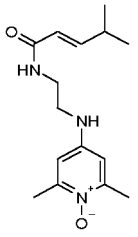
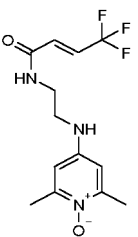
45	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-666	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-667	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-668	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-669	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
50	A-670	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-671	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-672	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-673	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
	A-674	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J

5	A-671	CH ₂ OCH ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-672	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-673	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-674	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-675	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
	A-676	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-677	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-678	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
10	A-679	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-680	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
	A-681	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-682	CHF ₂	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
15	A-683	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
	A-684	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
	A-685	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -циклопропил	H	H	H	H	10A-I; 16C
	A-686	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10A-I; 16C
	A-687	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-688	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-689	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	10A-J
	A-690	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	10A-J
20	A-691	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
	A-692	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10A-J
25	№	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	Способы синтеза
	A-693	SF ₅	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
	A-694	SF ₅	H	H	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
	A-695	SF ₅	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
	A-696	SF ₅	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	10F-I; 4A; 2H
	A-697	SF ₅	H	H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
30															

Другие примеры определенных соединений настоящего изобретения включают каждое из соединений в Таблице А выше, где X = SO₂ вместо CO, и каждое из соединений в Таблице А, где X = CS вместо CO, если уже не содержатся в Таблице А, и где n равно 2 или где n равно 3.

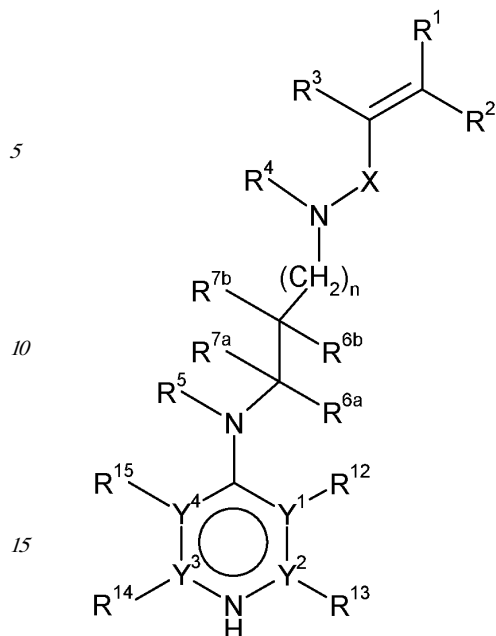
Другие примеры определенных соединений настоящего изобретения включают каждое из соединений в Таблице А и аналоги, где X = SO₂ или где X = CS, и где n равно 2 или где n равно 3, в форме соответствующего пиридин-N-оксида, такие как N-оксиды, показанные в Таблице ниже:

№	Структура	ВЭЖХ	Rt	m/z	MW
Aa-1		2	2,48	264,2	263,3

Aa-2		2	2,40	290,1	289,3
Aa-3		2	2,62	304,2	303,3
Aa-4		2	2,53	278,2	277,4
Aa-5		2	2,57	304,2	303,3

В Таблице В ниже для каждого из приведенных в качестве примера соединений формулы (В) представлена структура, расчетная молекулярная масса (MW) (грамм/моль), наблюдаемый МС сигнал (m/z), время удержания ВЭЖХ (Rt) в минутах и номер ВЭЖХ-метода, как описано в разделе С выше ("Методы анализа: ВЭЖХ-методы"), используемого для анализа. С соединения В-51 до конца Таблицы, способы, которыми синтезировали соединения, указаны путем отсылки к стадиям синтеза, описанным в примерах синтеза раздела В выше ("Примеры синтеза"). Если соединение содержит один или несколько хиральных центров, при ссылке такое соединение указывают как рацемат.

В Таблице В, в случае а) образования кольца между Y¹ и Y² заместителями R¹² и R¹³ или б) образования кольца между Y³ и Y⁴ заместителями R¹⁴ и R¹⁵, в колонках для R¹² и R¹³ или в колонках для R¹⁴ и R¹⁵, в зависимости от обстоятельств, символы Y¹, Y², Y³ и Y⁴ обозначают атомы кольца Y¹, Y², Y³ и Y⁴ в формуле (В), с которыми связана группа, соединяющая их.



Формула (В)

20 Таблица В (X=CO; R² = H; R³ = H; Y², Y³, Y⁴ = C)

Таблица В																				
№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴		R ¹⁵		R ^{6A}	R ^{7A}	R ⁴	R ^{6B}	R ^{7B}	R ⁵	n	ВЭЖХ	Rt	m/z	MW	
25	B-1	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃		H		CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,91	302,2	301,3
	B-2	CF ₃	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH(CH ₃) ₂		H	H	H	H	H	H	0	2	3,77	352,3	351,4
	B-3	CF ₂ CHF ₂	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH(CH ₃) ₂		H	H	H	H	H	H	0	2	3,79	384,3	383,4
	B-4	C ₂ F ₅	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH(CH ₃) ₂		H	H	H	H	H	H	0	2	4,04	402,3	401,4
30	B-5	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,61	332,2	331,3
	B-6	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	3,62	332,2	331,3
	B-7	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,43	318,2	317,3
	B-8	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		H	H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,45	317,8	317,3
35	B-9	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	3,73	331,8	331,3
	B-10	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H		H		CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,33	361,1	360,3
	B-11	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H		CH ₂ CH ₃		H	H	H	H	H	0	2	5,04	316,2	315,3
40	B-12	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H		H		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	4,59	316,2	315,3
	B-13	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H		H		H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,91	301,8	301,3
	B-14	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H		H		H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	4,81	315,8	315,3
	B-15	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃		H	H	H	H	H	0	2	3,42	331,2	330,4
45	B-16	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		H		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	3,38	331,2	330,4
	B-17	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		CH ₃		H	H	H	H	H	0	2	3,27	317,2	316,3
	B-18	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		H		H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,22	317,2	316,3
	B-19	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		H		H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	3,65	330,8	330,4
B-20	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		CO ₂ CH ₃		H	H	H	H	H	0	2	3,43	362,1	361,3	

5	B-21	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,99	352,2	351,4	
	B-22	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	4,02	352,2	351,4	
	B-23	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,80	338,2	337,3	
	B-24	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,85	338,2	337,3	
	B-25	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	4,24	352,2	351,4	
	B-26	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,33	313,8	313,3	
10	№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ^{6A}	R ^{7A}	R ⁴	R ^{6B}	R ^{7B}	R ⁵	n	ВЭЖХ	Rt	m/z	MW	
	B-27	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	3,33	313,8	313,3	
	B-28	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,13	299,8	299,3	
	B-29	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,13	299,8	299,3	
	B-30	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	3,42	313,8	313,3	
	B-31	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,13	343,7	343,3	
	B-32	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,93	381,7	381,3	
	B-33	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	3,93	381,7	381,3	
	B-34	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,77	367,7	367,3	
	B-35	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,77	367,7	367,3	
	B-36	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	4,03	381,7	381,3	
	B-37	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,75	411,7	411,3	
	B-38	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,64	363,8	363,4	
	B-39	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	0	2	3,64	363,8	363,4	
	35	B-40	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	0	2	3,47	349,8	349,3
		B-41	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	0	2	3,48	349,8	349,3
		B-42	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	2	3,73	363,7	363,4
		B-43	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		COOH	H	H	H	H	H	0	2	2,16	368,1	367,3
		B-44	CF ₃	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4		=O	H		H	H	H	0	2	2,83	314,1	313,2
B-45		C ₂ F ₅	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4		=O	H		H	H	H	0	2	3,25	364,1	363,2	
B-46		CF ₂ CHF ₂	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4		=O	H		H	H	H	0	2	2,93	346,1	345,3	
40	B-47	CHF ₂	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4		=O	H		H	H	H	0	2	2,49	296,1	295,2	
	B-48	CF ₃	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	фенил	H	H	0	2	4,01	400,2	399,4	
	B-49	CF ₃	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	бензил	H	H	0	2	4,19	414,2	413,4	
	B-50	CH ₃	C	H	CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -		-CH ₂ -		1	2	2,96	258,2	257,3	

Продолжение Таблицы В (X=CO; R² = H; R³ = H; Y², Y³, Y⁴ = C)

№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{6b}	R ^{7b}	Способ синтеза				
---	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	--	--	--	--

5	B-51	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-52	CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-53	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-54	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-55	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-56	CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-57	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H

10

15	B-58	CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-59	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-60	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-61	CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-62	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-63	CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
20	B-64	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-65	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-66	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
25	B-67	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-68	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-69	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-70	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-71	CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
30	B-72	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-73	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-74	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
35	B-75	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-76	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-77	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H

35

40	№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	R ^{6A}	R ^{7b}	R ^{6b}	R ^{7b}	Способ синтеза
	B-78	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
	B-79	CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-80	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
	B-81	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
45	B-82	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
	B-83	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
	B-84	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 8A, 12B; 2H
	B-85	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
	B-86	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H

5	B-87	CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-88	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-89	CF ₂ CF ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-90	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
10	B-91	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H		2A-E; 8A,12B; 2H
	B-92	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-93	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H		2A-E; 8A,12B; 2H
	B-94	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃		2A-E; 8A,12B; 2H
15	B-95	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-96	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-97	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
20	B-98	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H

25	B-99	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-100	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-101	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-102	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2A-E; 17A,12B; 2H
30	B-103	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-104	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
	B-105	CF ₂ CF ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H

35	№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{6b}	R ^{7b}	Способ синтеза
	B-106	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
40	B-107	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-108	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-109	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-110	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-111	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-112	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
45	B-113	CF ₂ CF ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-114	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
	B-115	CF ₂ CHF ₂	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
	B-116	CF ₂	C	H	OCH ₂	H	H	H	H	CO ₂	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H

	CHF ₂			CH ₃					CH ₃				
B-117	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-118	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2A-E; 12A-B; 2H

5

B-119	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-120	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-121	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2A-E; 8A,12B; 2H
B-122	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-123	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-124	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-125	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-126	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-127	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-128	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-129	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2A-E; 17A,12B; 2H
B-130	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-131	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 17A,12B; 2H
B-132	CF ₂ CHF ₂	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-133	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H

10

15

20

25

30

№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{6b}	R ^{7b}	Способ синтеза
B-134	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-135	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-136	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-137	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2A-E; 8A,12B; 2H
B-138	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H

35

40

B-139	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-140	CF ₂ CHF ₂	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	2A-E; 8A,12B; 2H
B-141	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-142	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂	H	H	H	H	H	H	CH ₂	H	10F-I; 8A,12B; 2H

45

5					CH ₃						CH ₃			
	B-143	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
	B-144	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-145	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 12A-B; 2H
	B-146	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
10	B-147	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B ;2H
	B-148	CF ₂ CH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-149	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH3	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
15	B-150	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-151	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-152	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 8A,12B; 2H
20	B-153	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-154	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-155	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-156	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-157	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-158	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-159	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
25	B-160	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 17A,12B; 2H
<div></div>														
	B-161	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 17A,12B; 2H
<div></div>														
30	№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴	R ⁵	R ^{6A}	R ^{7A}	R ^{6B}	R ^{7B}	Способ синтеза
	B-162	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH2CH3	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
	B-163	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH2CH3	CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 17A,12B; 2H
35	B-164	CF ₂ CH ₃	N	-	H	CH ₃	CH2CH3	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
	B-165	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-166	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-167	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-168	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-169	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-170	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
40	B-171	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
	B-172	CF ₂ CH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	10F-I; 8A,12B; 2H
45	B-173	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	12A-B; 2H
	B-174	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	8A,12B; 2H
	B-175	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H	12A-B; 2H
	B-176	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	8A,12B; 2H

5	B-177	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	12A-B; 2H
	B-178	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	12A-B; 2H
	B-179	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H	8A,12B; 2H
	B-180	CH ₂ OCH ₃	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	12A-B; 2H

10	B-181	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	12A-B; 2H
	B-182	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	12A-B; 2H
	B-183	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	12A-B; 2H
	B-184	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	8A,12B; 2H
15	B-185	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	8A,12B; 2H
	B-186	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	12A-B; 2H
	B-187	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	8A,12B; 2H
	B-188	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	12A-B; 2H
20	B-189	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	17A,12B; 2H

25	№	R ¹	Y ¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ^S	R ⁴	R ⁵	R ^{6A}	R ^{7A}	R ^{6B}	R ^{7B}	Способ синтеза
	B-190	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	17A,12B; 2H
	B-191	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	17A,12B; 2H
	B-192	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	17A,12B; 2H
30	B-193	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	17A,12B; 2H
	B-194	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	17A,12B; 2H
	B-195	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	17A,12B; 2H
	B-196	CH ₂ OCH ₃	N	-	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	12A-B; 2H
40	B-197	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8A,12B; 2H
	B-198	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	8A,12B; 2H
	B-199	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	H	H	H	8A,12B; 2H
	B-200	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	H	8A,12B; 2H

45	B-201	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	8A,12B; 2H
	B-202	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	8A,12B; 2H
	B-203	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH ₃	H	H	H	H	H	8A,12B; 2H
	B-204	CH ₂ OCH ₃	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	8A,12B; 2H

Другие примеры определенных соединений настоящего изобретения включают каждое из соединений в Таблице В выше, где $X = SO_2$ вместо CO , и каждое из соединений в Таблице В, где $X = CS$ вместо CO .

Другие примеры определенных соединений настоящего изобретения включают каждое из соединений в Таблице В и аналоги, где $X = SO_2$ или где $X = CS$, в форме соответствующего пиридин-N-оксида.

Е Биологические примеры: Определение активности против *Ascaridia galli* и *Oesophagostomum dentatum*.

Противогельминтное действие соединений настоящего изобретения тестировали *in vitro*, используя кишечные личиночные стадии двух видов паразитных нематод: *Ascaridia galli* (кишечный круглый червь курицы), личиночная стадия 3 ("L3"); и *Oesophagostomum dentatum* (узелковый червь свиньи), личиночные стадии 3 и 4 (соответственно "L3" и "L4"). При проведении указанных экспериментов приготавливали ДМСО-растворы соединений настоящего изобретения с различными концентрациями и инкубировали в 96-луночных микротитровальных планшетах. Затем паразитов распределяли по 20 личинок в лунку. Противогельминтные эффекты классифицировали с помощью микроскопического исследования. Микроскопическое исследование, включало оценку летальности, повреждения, подвижности, прогрессии развития и накопления личинками нейтрального красного по сравнению с ДМСО-контролем. Противогельминтные эффекты определяли минимальной эффективной концентрацией ("МЭК"), которая является концентрацией, при которой по меньшей мере одна из личинок демонстрирует летальность, повреждение, изменение подвижности, изменение прогрессии развития или отсутствие накопления нейтрального красного. Следующие соединения показали по меньшей мере некоторую активность против одной или нескольких нематод при МЭК 50 мкМ или меньше: A-1 - A-5, A-7 - A-9, A-11 - A-14, A-17, A-19 - A-22, A-25 - A-27, A-29 - A-31, A-33 - A-35, A-41 - A-44, A-46 - A-52, A-55 - A-56, A-60 - A-75, A-78 - A-81, A-83, A-86 - A-89, A-91 - A-92, A-95 - A-100, A-102 - A-103, A-105 - A-107, A-111, A-113 - A-119, A-121 - A-123, A-125, A-129 - A-153, A-156 - A-159, A-163, A-166 - A-168, A-170 - A-180, A-182 - A-187, A-189 - A-190, A-192 - A-206, A-210 - A-226, A-229, A-231 - A-234, A-236 - A-248, A-251 - A-255, A-257 - A-267, A-269 - A-276, A-279 - A-290, A-292 - A-296, A-298 - A-303, A-305 - A-329, A-331, A-333 - A-352, A-354 - A-393, A-395 - A-404, A-406 - A-413, A-415 - A-421, A-428 - A-429, A-431 - A-432, A-434 - A-437, A-440 - A-446, Aa2, Aa3, Aa5, B-1 - B-9, B-11 - B-19, B-21 - B-49.

Ф Примеры приготовления лекарственных форм

Лекарственная форма А: 5% суспензия:

4,5 г соединения (соединение согласно настоящему изобретению, но которое может быть любым соединением в соответствии с изобретением) растворяли в ДМСО, полученный раствор смешивали с 0,1% раствором метилцеллюлозы в изотоническом NaCl с получением гомогенной суспензии соединения А (5% по весу).

Лекарственная форма В: 0,5% суспензия:

18,6 мг соединения В (соединение согласно настоящему изобретению, но которое может быть любым соединением в соответствии с изобретением) растворяли в ДМСО, полученный раствор смешивали с 0,1% раствором метилцеллюлозы в изотоническом NaCl с получением гомогенной суспензии соединения В (0,5% по весу).

Лекарственная форма С: 5% раствор:

0,25 г соединения С (соединение согласно настоящему изобретению, но которое может быть любым соединением в соответствии с изобретением) растворяли в 1-метил-2-пирролидиноне (3,25 мл). Добавляли 1,2-пропандиол (0,75 мл) и воду, пока не был

достигнут полный объем 5,0 мл, с получением гомогенного раствора с 5%-ым (по весу) содержанием соединения С.

Лекарственные формы могут применяться, помимо прочего, для парентерального и перорального введения животным, например, овцам или рогатому скоту.

5 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "ацил" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает радикал, полученный из оксокислоты, предпочтительно из карбоновой кислоты, при удалении ОН-группы. Предпочтительные ацильные группы имеют формулу R-CO, где R является Н или ароматическим или гетероароматическим кольцом, предпочтительно содержащим 10 4-10 атомов, или алифатическим углеводородным радикалом, предпочтительно из 1-10 атомов углерода, причем более предпочтительными является незамещенный или замещенный алкил из 1-6 атомов углерода.

Термин "алкил" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает насыщенный углеводородный заместитель с прямой или разветвленной цепью (то есть, 15 заместитель, содержащий только углерод и водород), который, если не указано иное, обычно содержит от 1 до 6 атомов углерода, и еще чаще от 1 до приблизительно 4 атомов углерода. Примеры таких заместителей включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и октил. Например термин "C₁-C₆-алкил" включает, без ограничения, метил, этил, н- 20 пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, нео-пентил, н-гексил, изо-гексил.

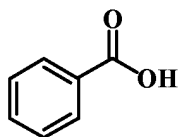
Термин "алкенил" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает углеводородный заместитель с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну или несколько двойных связей, который, если не указано иное, обычно содержит от 2 25 до 6 атомов углерода, еще чаще от 2 до 4 атомов углерода. Примеры таких заместителей включают этенил (винил); 2-пропенил; 3-пропенил; 1,4-пентадиенил; 1,4-бутадиенил; 1-бутенил; 2-бутенил; 3-бутенил и 2-гексенил.

Термин "алкинил" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает углеводородный заместитель с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну 30 или несколько тройных связей, который, если не указано иное, обычно содержит от 2 до 6 атомов, еще чаще от 2 до 4 атомов углерода. Примеры таких заместителей включают этинил, 2-пропинил, 3-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 2-гексинил.

Термин "циклоалкил" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает 35 циклический насыщенный углеводородный заместитель (то есть, заместитель, содержащий только углерод и водород), который, если не указано иное, обычно содержит от 3 до 8 атомов углерода. Цикл или кольцо в "циклоалкильном" заместителе могут быть образованы всеми атомами углерода такого заместителя, или могут быть образованы некоторыми, но не всеми, атомами углерода заместителя. В последнем 40 случае, заместитель может быть связан через атом углерода, который является частью цикла или не является частью цикла. Примеры таких заместителей включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 2-метилциклопропил, циклопропилметил, циклогексилметил.

Термин "галоген" (один или в комбинации с другим термином (ами)) означает радикал 45 фтора ("фтор", который может быть изображен как F), радикал хлора ("хлор", который может быть изображен как Cl), радикал брома ("бром", который может быть изображен как Br) или радикал иода ("иод", который может быть изображен как I). Как правило, фтор или хлор являются предпочтительными.

Когда химическая формула используется для описания одновалентного заместителя, штриховая линия на левой стороне формулы обозначает часть заместителя, которая имеет свободную валентность. Для иллюстрации, бензол, замещенный группой -C(O)OH, имеет следующую структуру:



10 Когда химическая формула используется для описания дивалентного (или "связывающего") компонента между двумя другими компонентами изображенной химической структуры (правого и левого компонентов), крайняя левая штриховая линия связывающего компонента обозначает часть связывающего компонента, которая связана с левым компонентом в изображенной структуре. Крайняя правая штриховая

15 с другой стороны, обозначает часть связывающего компонента, который связан с правым компонентом в изображенной структуре.

Термин "фармацевтически приемлемый" используется как прилагательное, для обозначения того, что модифицированное им существительное является пригодным для применения в фармацевтическом продукте. Когда данный термин используется, например, для описания соли, сольвата, N-оксида, действующего вещества или

20 вспомогательного вещества, он характеризует соль, сольват, N-оксид, действующее вещество или вспомогательное вещество, как являющиеся совместимыми с другими компонентами композиции, и не оказывающие неблагоприятного воздействия на предполагаемое животное-реципиент, например, в такой степени, в которой благоприятный эффект(ы) превосходит неблагоприятный эффект(ы).

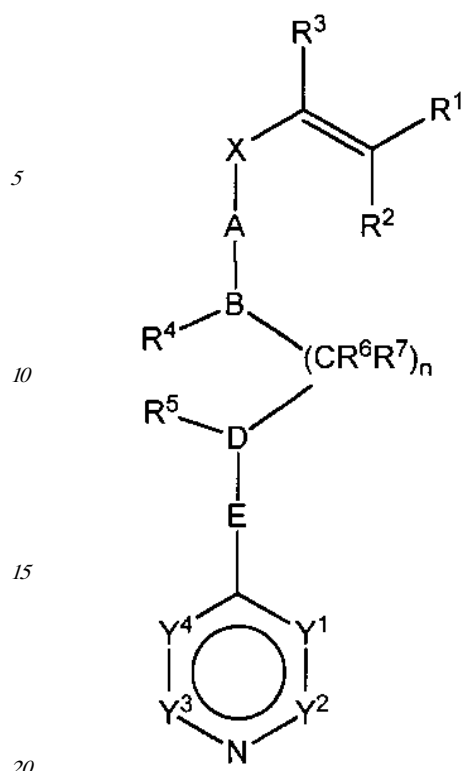
25

Представленное выше подробное описание предпочтительных вариантов осуществления предназначено лишь для ознакомления других, квалифицированных в данной области, специалистов с изобретением, его принципами и его практическим применением, чтобы другие, квалифицированные в данной области, специалисты смогли адаптировать и применить изобретение в его многочисленных формах, поскольку они

30 могут более всего подходить для требований конкретного применения. Настоящее изобретение, таким образом, не ограничивается представленными выше вариантами осуществления и может быть изменено различным образом.

Формула изобретения

35 1. Соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли, сольваты или N-оксиды,



Формула (I)

где

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкил-карбонил, SF₅, C₁-C₆-алкил-сульфонилом, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R² является водородом, C₁-C₆-алкилом,

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-ацилом или C₁-C₆-алкилоксикарбонил,

R⁶ является водородом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилоксикарбонил, фенилом, фенил-C₁-C₆-алкилом,

R⁷ является водородом, C₁-C₆-алкилом,

n является целым числом от 1 до 3,

X является карбонильной, тиокарбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

A является связью,

E является связью или NR⁹, где R⁹ является водородом,

B представляет собой N,

D представляет собой N или CR¹¹, где R¹¹ является водородом,

Y^1 представляет собой С или N, где С замещен R^{12} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, нитро,

Y^2 представляет собой С или N, где С замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинином, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил,

Y^3 представляет собой С, где С замещен R^{14} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, amino, N-пирролидинином, N-пиперидинилом, N-морфолинином, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, 1,3-диоксоланом, являющимся незамещенным или замещенным C_1 - C_6 -алкилом,

Y^4 представляет собой С или N, где С замещен R^{15} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом,

причем два из Y^1 , Y^2 и Y^4 могут представлять собой N,

или Y^3 и Y^4 соединены с образованием кольцевой системы, выбранной из фенила, тиофена, имидазола, пиридина, фурана, 1,4-диоксана, триазола, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота.

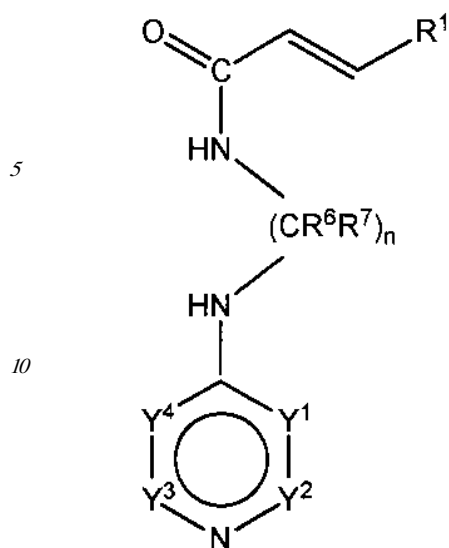
2. Соединение по п.1, где

R^1 является галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -алкилтио, C_2 - C_6 -алкенилом, C_2 - C_6 -алкинилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкил-карбонил, SF_5 , C_1 - C_6 -алкил-сульфонилом, где каждый углеродосодержащий радикал необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

R^2 является водородом,

R^3 является водородом.

3. Соединение формулы (II) по п.1 или 2,



Формула (II)

где

20 R^1 является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5, атомами фтора,

25 R^6 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилоксикарбонилем, фенилом, фенил- C_1 - C_6 -алкилом,

R^7 является водородом или C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно водородом, n равно 2 или 3,

30 Y^1 представляет собой C или N, где C замещен R^{12} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, нитро,

35 Y^2 представляет собой C или N, предпочтительно C, где C замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинином, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилем,

40 Y^3 представляет собой C, где C замещен R^{14} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, amino, N-пирролидинином, N-пиперидинилем, N-морфолинином, C_1 - C_6 -алкил-карбонилем, 1,3-диоксоланом, являющимся незамещенным или замещенным C_1 - C_6 -алкилом,

45 Y^4 представляет собой C или N, предпочтительно C, где C замещен R^{15} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, и/или Y^3 и Y^4 соединены с образованием 5- или 6-членной кольцевой системы.

4. Соединение по п.3, где

R^1 является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкилокси- C_1 - C_6 -алкилом, где каждый углеродосодержащий радикал не замещен или замещен одним или несколькими атомами

галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора, например 1-10, предпочтительно 1-5, атомами фтора,

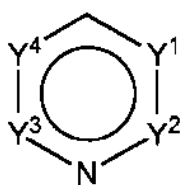
Y^1 представляет собой С или N, где С замещен R^{12} , который является Н или C_1-C_6 -алкилом,

Y^2 представляет собой С, где С замещен R^{13} , который является Н, C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил-карбонил, C_1-C_6 -алкилтио,

Y^3 представляет собой С, где С замещен R^{14} , который является Н, C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил-карбонил,

Y^4 представляет собой С, где С замещен R^{15} , который является Н, C_1-C_6 -алкилом, или Y^3 и Y^4 соединены с образованием 5- или 6-членной кольцевой системы.

5. Соединение по п.1, где группа формулы (A)



Формула (A)

представляет собой пиридиновую, пиримидиновую, хинолиновую, хиназолиновую, тиенопиримидиновую, тиенопиридиновую, триазолопиримидиновую, пиридопиридиновую, фуropyридиновую, 2,3-дигидро-1,4-диоксипиридиновую, фуropyримидиновую, придазиновую или циннолиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы C_1-C_6 -алкила, циклоалкилокси, C_1-C_6 -галоалкила, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галоалкокси, галогена, нитро, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C_1-C_6 -алкил-карбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 -алкоксикарбонила, диоксолана, не замещенного или замещенного C_1-C_6 -алкилом.

6. Соединение по п.1, где

R^2 является водородом,

R^3 является водородом,

R^4 является водородом или C_1-C_6 -алкилом,

R^5 является водородом или C_1-C_6 -алкилом,

R^6 является водородом или C_1-C_6 -алкилом,

R^7 является водородом,

X является карбонильной группой,

n равно 2,

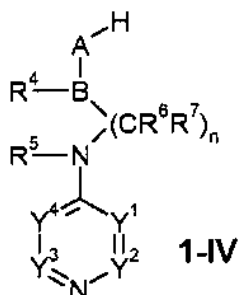
группа формулы (A) представляет собой пиридиновую, пиримидиновую или хинолиновую группу, предпочтительно пиридиновую или пиримидиновую группу, более предпочтительно пиридиновую группу, где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими радикалами, предпочтительно одним или двумя

радикалами, выбранными из группы C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитро, N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-морфолинила, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая противогельминтным действием, содержащая:

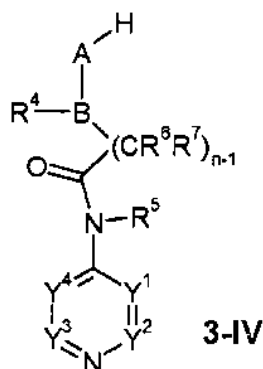
- а) одно или несколько соединений по одному или нескольким пп.1-6; и
- б) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

8. Соединение формулы (1-IV)



где Y¹, Y², Y³ и Y⁴ представляют собой C, который замещен R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ соответственно, и которые выбраны из группы галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, аминокарбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, и где по меньшей мере один из R¹² и R¹³ представляет собой C₁-C₆-алкокси или C₁-C₆-галоалкокси, и В представляет собой N, А представляет собой связь, n равно 2, R⁶ и R⁷ представляют собой H, и R⁴ и R⁵ определены как в любом из пп.1-6.

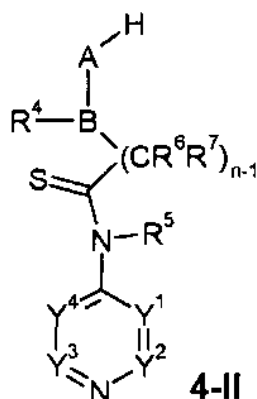
9. Соединение формулы (3-IV)



где Y¹, Y², Y³ и Y⁴ представляют собой C, который замещен R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ соответственно, и которые выбраны из группы галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галоалкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, нитрило, нитро, amino, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкил-карбонила, C₁-C₆-алкиламинокарбонила, и где по меньшей мере один из R¹² и R¹³ представляет собой C₁-C₆-алкокси или C₁-C₆-галоалкокси, и В представляет собой N, А представляет собой связь, n равно 2 или 3, R⁶ и R⁷ представляют собой H, и R⁴ и R⁵ определены как

в любом из пп.1-6.

10. Соединение формулы (4-II)



где Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой C, который замещен R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} соответственно, и которые выбраны из группы галогена, C_1 - C_6 -алкила,

C_1 - C_6 -галоалкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, нитро, amino, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонила,

C_1 - C_6 -алкиламинокарбонила, и где по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -галоалкокси, и В представляет собой N, А представляет собой связь, n равно 2 или 3, R^6 и R^7 представляют собой H, и R^4 и R^5 определены как в любом из пп.1-6.

11. Соединение по п.1 или фармацевтическая композиция по п. 7 для применения в качестве лекарственного средства для лечения гельминтной инфекции.

12. Соединение по п.1 или фармацевтическая композиция по п.7 для применения в лечении паразитарных инфекций.

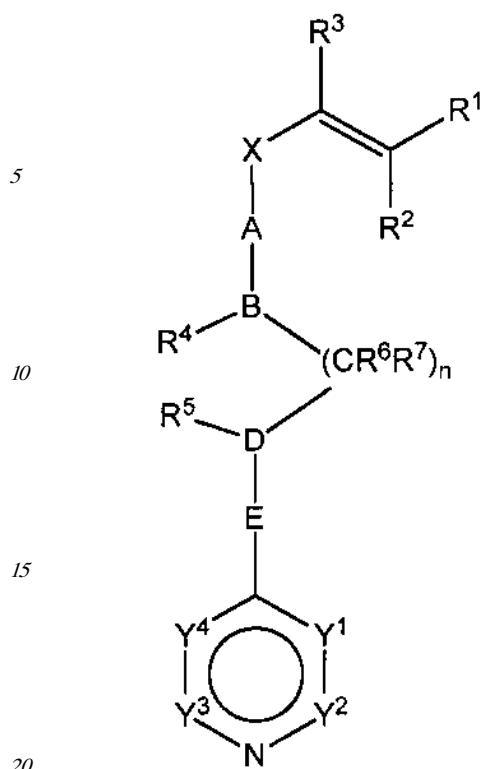
13. Применение соединения по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п.7 в качестве лекарственного средства для лечения гельминтной инфекции.

14. Применение соединения по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п.7 для лечения паразитарных инфекций у не относящихся к человеку млекопитающих.

15. Применение соединения по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п.7 для получения лекарственного средства для лечения паразитарных инфекций у не относящихся к человеку млекопитающих.

16. Способ лечения заболевания, включающий введение животному одного или нескольких соединений по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п.7, где заболевание является паразитарной инфекцией у не относящегося к человеку млекопитающего, предпочтительно гельминтной инфекцией, более предпочтительно инфекцией, вызываемой нематодой, цестодой или трематодой.

17. Соединение формулы (Ia) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды,



Формула (Ia)

где

R¹ является галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₃-циклоалкилом, C₁-C₆-алкилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино, ди(C₁-C₆-алкил)амино-C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкилокси-карбонилем, где C₁-C₆-алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора,

или R¹ является фенилом, фуранилом, или тиофенилом,

R² является водородом, C₁-C₆-алкилом, ди(C₁-C₆-алкил)амино,

R³ является водородом, C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁴ является водородом, C₁-C₆-алкилом, предпочтительно водородом,

R⁵ является водородом, C₁-C₆-алкилом, или C₁-C₆-ацилом,

R⁶ является водородом,

R⁷ является водородом,

X является карбонильной или сульфонильной группой, предпочтительно карбонильной группой,

A является связью,

E является связью или NR⁹, где R⁹ является водородом,

B представляет собой N,

D представляет собой N,

Y¹ представляет собой C или N, где C замещен R¹², который является водородом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-галоалкилом, нитро,

Y^2 представляет собой С или N, где С замещен R^{13} , который является водородом, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, нитрило, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино, N-пирролидинилом, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкил-карбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилем, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем,

Y^3 представляет собой С, где С замещен R^{14} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, амино, N-пирролидинилом, N-пиперидинилом, N-морфолинилом,

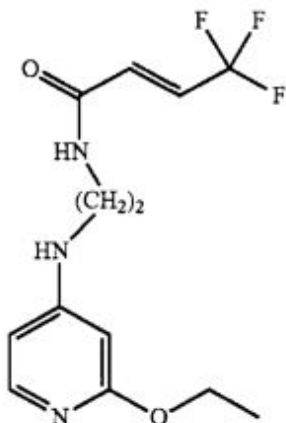
Y^4 представляет собой С или N, где С замещен R^{15} , который является водородом, C_1 - C_6 -алкилом,

причем только два из Y^1 , Y^2 и Y^4 может представлять собой атом азота,

и/или Y^3 и Y^4 соединены с образованием кольцевой системы, выбранной из 1,4-диоксана, фурана, фенила, тиафена, имидазола, пиридина, и где по меньшей мере один из В и D является атомом азота, для лечения гельминтной инфекции.

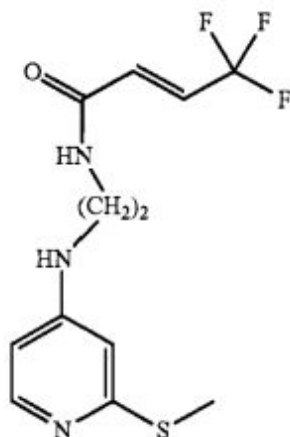
18. Применение соединения по п.17, для получения лекарственного средства для лечения гельминтной инфекции.

19. Соединение по п.1, представляющее собой



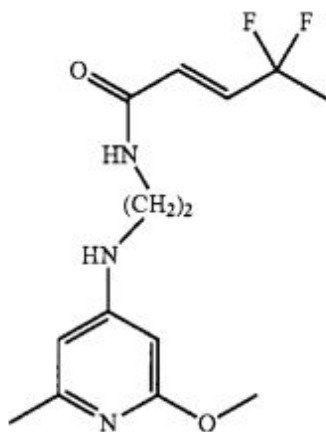
или его фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.

20. Соединение по п.1, представляющее собой



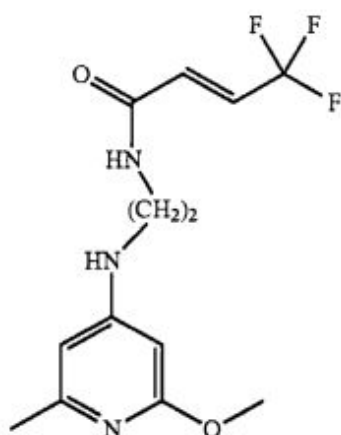
или его фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.

21. Соединение по п.1, представляющее собой



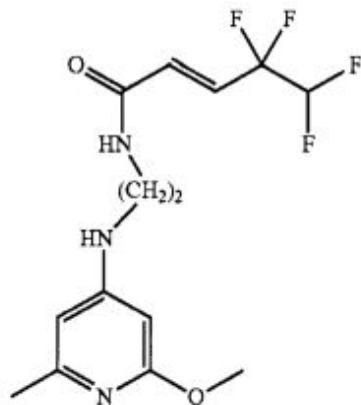
или его фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.

22. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.

23. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.