

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107864 A

7(51) C 07 D 487/04

A 61 K 31/495

A 61 P 25/00

//(C 07 D 487/04

C 07 D 241:00)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107864

(22) Заявено на 30.05.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 256765 (32) 20.12.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COM-
PANY, PRINCETON NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Albert Robichaud, Landenberg, PA

Ian S. Mitchell, Philadelphia, PA

Taekyu Lee, Wilmington, DE

Wenting Chen, Exton, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

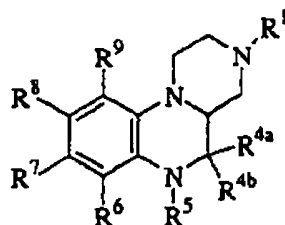
PCT/US01/49374, 19.12.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

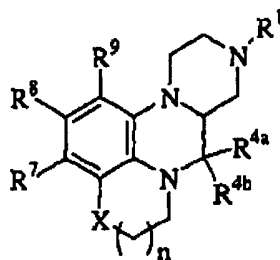
WO02/059127, 01.08.2002

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ЗАМЕСТЕНИ ПИРАЗИНОХИНОКСАЛИНИ КАТО АГОНИСТИ И
АНТАГОНИСТИ НА СЕРТОНИНОВ РЕЦЕПТОР

(57) Изобретението се отнася до нови съединения с формули



и



BG 107864 A

или техни фармацевтично приемливи соли, в които значенията на R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n и X са посочени в описанието. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи новите съединения като активни съставки, и до използване на съединенията и техните фармацевтични форми в медицината. Съединенията са серотонинови агонисти и антагонисти и се прилагат за контрол или превенция на разстройства на централната нервна система, в това число затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройства на съня и сексуални разстройства, мигрена и други състояния, свързани с болки в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция на моториката на стомашно-чревния тракт.

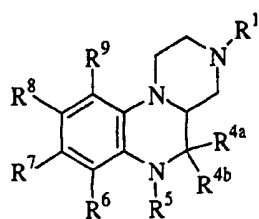
22 претенции

2542/03-PC

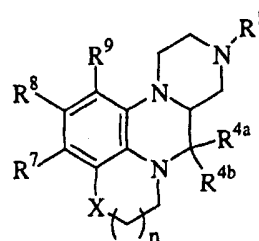
ПРОИЗВОДНИ НА ЗАМЕСТЕНИ ПИРАЗИНОХИНОКСАЛИНИ КАТО АГОНИСТИ И АНТАГОНИСТИ НА СЕРОТОНИНОВ РЕЦЕПТОР

Област на техниката

Настоящото изобретение е насочено към нови съединения, представени със структурни формули (I) и (I-a):



(I)



(I-a)

или техни фармацевтично приемливи соли, където R¹, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n и X са описани тук. Изобретението се отнася също така и до фармацевтични състави, съдържащи тези нови съединения като активни съставки и до използването на новите съединения и техните фармацевтични форми при лечението на някои разстройства. Съединенията от изобретението са серотонинови агонисти и антагонисти и се използват за контрол или превенция на разстройства на централната нервна система, в това число затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройства на съня и сексуални разстройства, мигрена и други състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция на моториката на стомашно-чревния тракт.

Предшестващо състояние на техниката

Съществува значителна корелация между модулацията на 5-HT₂ рецептора и множество болести и терапии. До момента са идентифицирани три подтипа на класа на 5-HT₂ рецептора - 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}. Преди началото на 1990 рецепторите 5-HT_{2C} и 5-HT_{2A} са наричани съответно 5-HT_{1C} и 5-HT₂.

Агонизмът или антагонизмът на 5-HT₂ рецепторите – както селективен, така и неселективен, се свързва с лечението на редица разстройства на централната нервна система (CNS). Лиганди, притежаващи афинитет към 5-HT₂ рецепторите са показали, че притежават многобройни физиологични и поведенчески ефекти (Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990). В близкото минало е документирано участието на серотонергичната активност в механизма на действие на антидепресантните лекарства. Съединения, които повишават общото основно ниво на серотонина в централната нервна система, са разработени успешно като антидепресанти. Селективните инхибитори на обратното улавяне на серотонин (SSRI) действат чрез повишаване на количеството на серотонин, присъстващ в невронния синапс. Тези лечения с научно значение обаче не са без странични ефекти и страдат от недостатъка на забавено начално действие (Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54, 3, 1993). Селективните инхибитори на обратно улавяне на серотонин влияят върху активността на редица подтипове на серотониновия рецептор, което се дължи на механизма на действието им. Тази неспецифична модулация на фамилията серотонинови рецептори по всяка вероятност играе важна роля в профила на страничното действие. Освен това тези съединения често имат силен афинитет към голям брой от серотониновите рецептори, както и към множество други моноаминни невротрансмитери и “nuisance” рецептори. Отстраняването на част от рецепторната крос-

реактивност би позволило изследване и възможно разработване на мощни терапевтични лиганди с подобрен профил на страничните ефекти.

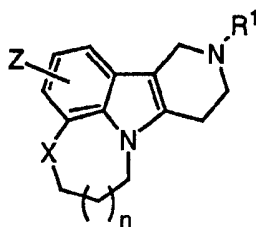
Съществува достаъчно доказателство, подкрепящо ролята на селективните лиганди на 5-HT₂ рецептора в много болестни терапии. Модулацията на 5-HT₂ рецептори се свързваше с лечението на шизофрения и психози (Ugedo, L., et.al., Psychopharmacology, 98, 45, 1989). Настроението, поведението и халюциногенезата могат да бъдат повлияни от 5-HT₂ рецептори в лимбичната система и мозъчната кора. Модулацията на 5-HT₂ рецептори в хипоталамуса може да окаже влияние върху апетита, терморегулацията, съня, сексуалното поведение, двигателната активност и невроендокринната функция (Hartig, P., et.al., Annals New York Academy of Science, 149, 159). Съществува също доказателство, че 5-HT₂ рецепторите медиат понижена активност, въздействат върху храненето при плъхове и медиат пенилната ерекция (Psychopharmacology, 101, 57, 1990).

Съединения, проявяващи селективност по отношение на 5-HT_{2B} рецептор са полезни при лечение на състояния като тахикардия, повишена моторика, разстройство, свързана с възбудими черва, констипация, диспепсия и други периферно медиранни състояния.

5-HT_{2A} антагонисти са показани като ефективни при лечението на шизофрения, безпокойство, депресия и мигрени (Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996). Освен благотворните антипсихотични ефекти класическите невролептици често са отговорни за предизвикването на остри екстрапирамидални странични ефекти и невроендокринни смущения. Тези съединения обикно притежават значителен афинитет към допамин D₂ рецептора (както и към други nuisance рецептори), който често се

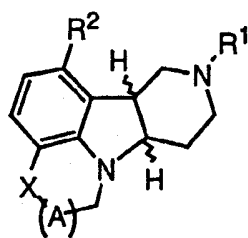
свързва с екстрапирамидални симптоми и късна дискинезия, което намалява тяхната ефикасност като най-често използвано средство за лечение на шизофрения и свързаните с нея разстройства. Съединения, притежаващи профил на по-благоприятна селективност биха представлявали възможно подобрение в лечението на разстройства на централната нервна система.

U.S. Pat. Nos. 3,914,421; 4,013,652; 4,115,577; 4,183,936; и 4,238,607 разкриват пиридопиролобензхетероцикли с формула:



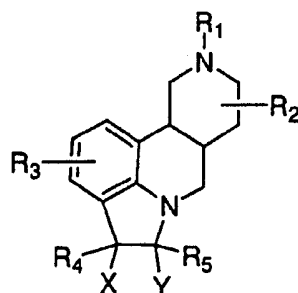
където X е O, S, S(=O), или SO₂; n е 0 или 1; R¹ е различни въглеродни заместители и Z е монозаместител на H, метил, или хлор.

U.S. Pat. No. 4,219,550 разкрива пиридопиролобензхетероцикли с формула:



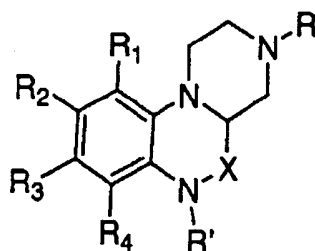
където X е O или S; R¹ е C₁₋₄ алкил или циклопропил; R² е H, CH₃, OCH₃, Cl, Br, F, или CF₃; и (A) е -CH₂-, -CH(CH₃)- или -CH₂CH₂-.

Европейска патентна заявка EP 473,550 A1 разкрива индолонфтхиридини с формула:



където X и Y са H или обикновен пръстен, R¹ е H, алкил, алкилкарбонилалкил, арилкарбонилалкил, аралкил или моно или дизаместен карбамоилалкил; и R³, R⁴ и R⁵ са H, халоген, алкил, алкокси, алкилтио или трифлуорометил.

РСТ Международна патентна заявка WO 00/35922 разкрива тетраhydro-1H-пиразино(1,2-A-хиноксалин-5(6H)онови производни с формула:



като 5HT2C агонисти; където X е CR⁵R⁶ или карбонил; R е H или алкил; R' е H, алкил, ацил или ароил; и R¹, R², R³ и R⁴ са независимо H, алкил, алкокси, халоген, трифлуороалкил, циано, алкилсулфонамид, алкиламид, amino, алкиламино, диалкиламино, трифлуороалкокси, ацил или ароил.

Никой от горните източници обаче не споменава или разкрива съединенията от настоящето изобретение.

Остава необходимостта от откриване на нови съединения, които да са полезни като серотонинови агонисти и антагонисти и да се използват за контрол или превенция на разстройства на централната нервна система разстройства. Така настоящото

изобретение разкрива нови съединения, които са с ниска молекулярна маса и се използват като агонисти и антагонисти на серотонин, осигурявайки добра потентност *in vitro*.

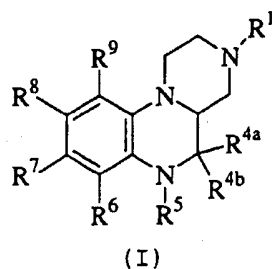
Техническа същност на изобретението

Обект на настоящото изобретение е да осигури нови съединения, които се използват като агонисти или антагонисти на 5-HT₂ рецептори, по-специално на рецепторите 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, или техни фармацевтично приемливи соли или пролекарства.

Друг обект на настоящото изобретение е да осигури фармацевтични състави, съдържащи фармацевтично приемлив носител и терапевтично ефективно количество от най-малко едно от съединенията от настоящото изобретение или негова фармацевтично приемлива сол или пролекарствена форма.

Друг обект на настоящото изобретение да осигури метод за лечение на разстройства на централната нервна система, включващи затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройство на съня и сексуално разстройство, мигрена и други състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция моториката на стомашно-чревни тракт, който се състои в прилагане на гостоприемник, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от най-малко едно от съединенията от настоящото изобретение или негова фармацевтично приемлива сол или пролекарствена форма. По-специално настоящото изобретение предоставя метод за лечение на затлъстяване, безпокойство, депресия или шизофрения.

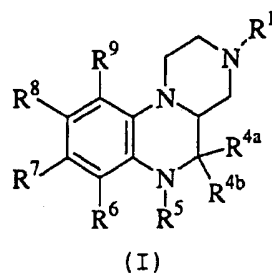
Тези и други обекти, които ще станат ясни от следващото подробно описание, са постигнати чрез откритието на изобретателя, че съединения с формула (I):



или техни фармацевтично приемливи соли или пролекарства, където R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 са дефинирани по-долу, са ефективни агонисти или антагонисти на 5-HT₂ рецептори.

Подробно описание на изобретението

Така в първото изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I):



или негов стереоизомер или фармацевтично приемлива сол, където:

R^1 е избран от

H,

C(=O) R^2 ,

C(=O)OR²,

C₁₋₈ алкил,

C₂₋₈ алкенил,

C₂₋₈ алкинил,

C₃₋₇ циклоалкил,

C₁₋₆ алкил, заместен със Z,

C₂₋₆ алкенил, заместен със Z,

C_{2-6} алкинил, заместен със Z,

C_{3-6} циклоалкил, заместен със Z,

арил, заместен със Z,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z;

C_{1-3} алкил, заместен с Y,

C_{2-3} алкенил, заместен с Y,

C_{2-3} алкинил, заместен с Y,

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,

арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

Y е избран от

C_{3-6} циклоалкил, заместен със Z,

арил, заместен със Z,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z;

C_{3-6} циклоалкил, заместен с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$,

арил, заместен с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и

S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$;

Z е избран от H,

$-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{етилендиокси})\text{R}^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^2$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ и $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

хало,

C_{1-3} халоалкил,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{41} ;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил и C_{1-4} алкокси;

алтернативно, R^2 и R^3 са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^4)-;

R^4 във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{4a} е H или C_{1-4} алкил;

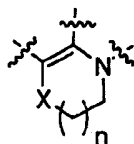
R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R^5 е H или C_{1-4} алкил;

R^6 е H или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е връзка, -CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-,

-NR¹⁰-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SCH₂-, -CH₂O-, -CH₂S-,

-CH₂NR¹⁰-, -NR¹⁰CH₂-, -NHC(=O)- или -C(=O)NH-; и

n е 1 или 2;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, (C_{1-4} халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и

$NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^8 е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
 $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и
 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10} е избран от H,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{10A} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{10A} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{10A} и

C_{1-4} алкокси;

R^{10A} е избран от

C_{1-4} алкокси,

C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

фенил, заместен с 0-3 R^{33} и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2,
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S; заместена с 0-2 R^{44} ;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ и
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен
с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4}
алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат
комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена
хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани
от групата, включваща N, O и S, където споменатата
бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти
наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система
е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$ и C_{1-4} алкил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,

фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,

C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,

C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;

C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$, или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и

C_{2-6} алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$, или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $=O$;

C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $NR^{46}SO_2R^{45}$, $NR^{46}COR^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил,

C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$ и $-C(=O)H$;

при условие, че когато R^5 е H или C_{1-4} алкил; и R^6 е H или C_{1-4} алкил; тогава поне единият от R^7 , R^8 и R^9 трябва да бъде или 1) арилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; 2) арилметилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; или 3) $-NR^{12}R^{13}$, където R^{12} е арилова група, заместена с 1-5 R^{33} .

[2] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I) където:

R^1 е избран от

H,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-8} алкил,

C_{2-8} алкенил,

C_{2-8} алкинил,

C_{3-7} циклоалкил,

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,

арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

F, Cl, CH_2F , CHF_2 , CF_3 ,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁵ е H или C₁₋₄ алкил;

R⁶ е H или C₁₋₄ алкил;

R⁷ е избран от

H, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, NR¹²R¹³,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₈ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

метил, заместен с R¹¹;

C₃₋₆ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³; и

арил, заместен с 0-5 R³³;

R⁸ е избран от

H, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, NR¹²R¹³,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₈ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

метил, заместен с R¹¹;

C₃₋₆ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³; и

арил, заместен с 0-5 R³³;

R⁹ е избран от

H, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₈ алкокси и (C₁₋₄ халоалкил)окси;

R¹¹ е арил, заместен с 0-5 R³³,

R¹² е арил, заместен с 0-5 R³³,

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или $-N(R^{14})-$;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,
фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,

C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,

C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;

C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси,
 $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и

C_{2-6} алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси,
бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$
алкил) CO_2- ;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, =O;

C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $NR^{46}SO_2R^{45}$,
 $NR^{46}COR^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$,
 $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил,
 C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH,

$NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и
 C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил,
 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил),
 $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)H$;

при условие, че най-малко единият от R^7 или R^8 трябва да бъде или
1) арилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; 2) арилметилова група,
заместена с 1-5 R^{33} ; или 3) $-NR^{12}R^{13}$, където R^{12} е арилова група,
заместена с 1-5 R^{33} .

[3] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя
ново съединение с формула (I), където:

R^1 е избран от H,

C_{1-5} алкил, заместен с 0-1 R^2 ,

C_{2-5} алкенил, заместен с 0-1 R^2 и

C_{2-3} алкинил, заместен с 0-1 R^2 ;

R^2 е C_{3-6} циклоалкил;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

R^7 е избран от

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $NR^{12}R^{13}$, R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ; и

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

R^8 е избран от

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $NR^{12}R^{13}$, R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ; и

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

R^9 е избран от

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ и $-NO_2$;

R^{11} е избран от

фенил-, заместен с 0-5 флуоро;

нафтил-, заместен с 0-3 R^{33} ;

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

- 2-(HC(=O))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃CCH(OH))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃CCH₂CH(OH))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(HOCH₂)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(HOCH₂CH₂)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃COCH₂)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃COCH₂CH₂)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃CCH(OMe))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃COC(=O))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(HOCH₂CH=CH)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-((MeOC=O)CH=CH)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(метил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(етил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(изо-пропил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(F₃C)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H₃CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(H₃CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(H₃CS)-фенил-, замесен с R^{33} ;

- 4-(H₃CO)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(етокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCCH₂CH₂C(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-((H₃C)₂CHC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCCH₂C(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCCH₂CH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCCH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R³³; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R³³;

R¹² е избран от

- фенил-, заместен с 0-5 флуоро;
- нафтил-, заместен с 0-3 R³³;
- 2-(H₃CCCH₂C(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(H₃CC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(HC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(H₃CCCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(H₃CCCH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(НОСН₂)-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(НОСН₂CH₂)-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(H₃СОСН₂)-фенил-, заместен с R³³;
- 2-(H₃СОСН₂CH₂)-фенил-, заместен с R³³;

- 2-($\text{H}_3\text{CCH}(\text{OMe})$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-($\text{H}_3\text{COC}(=\text{O})$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-($\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(($\text{MeOC}=\text{O}$) $\text{CH}=\text{CH}$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(метил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(етил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(изо-пропил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(F_3C)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(H_3CS)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2\text{CHC}(=\text{O})$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{C}(=\text{O})$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

- 4-(H₃CC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R³³; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R³³;

R¹³ е H, метил или етил;

алтернативно, R¹² и R¹³ са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, избран от пиролил, пиролидинил, имидазолил, пиперидинил, пиперизинил, метилпиперизинил и морфолинил; алтернативно, R¹² и R¹³, когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R¹⁶;

R¹⁵ е H, метил, етил, пропил или бутил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO₂, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси; и

R³³ във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN и -NO₂,

при условие, че най-малко единият от R^7 или R^8 трябва да бъде или 1) арилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; 2) арилметилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; или 3) $-NR^{12}R^{13}$, където R^{12} е арилова група, заместена с 1-5 R^{33} .

[4] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I) където:

R^1 е избран от

водород, метил, етил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-хексил, 2-пропил, 2-бутил, 2-пентил, 2-хексил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-етилбутил, 3-метилпентил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, 2-флуороетил, 2,2-дифлуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, транс-2-бутенил, 3-метил-бутенил, 3-бутенил, транс-2-пентенил, цис-2-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 3,3-дихлоро-2-пропенил, транс-3-фенил-2-пропенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклохексилметил, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$;

R^7 е избран от водород, флуоро, хлоро, бром, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси и трифлуорометокси;

R^8 е избран от

2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-бромофенил,

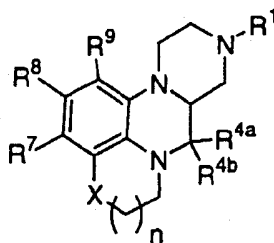
(3-[1,1'-бифенил])-NH-, (4-[1,1'-бифенил])-NH-,
(2-F-фенил)-NH-, (2-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-фенил)-NH-, (2-CN-фенил)-NH-,
(2-OCF₃-фенил)-NH-, (2-SMe-фенил)-NH-,
(3-F-фенил)-NH-, (3-Cl-фенил)-NH-,
(3-CF₃-фенил)-NH-, (3-CH₃-фенил)-NH-,
(3-OMe-фенил)-NH-, (3-CN-фенил)-NH-,
(3-OCF₃-фенил)-NH-, (3-SMe-фенил)-NH-,
(4-F-фенил)-NH-, (4-Cl-фенил)-NH-,
(4-CF₃-фенил)-NH-, (4-CH₃-фенил)-NH-,
(4-OMe-фенил)-NH-, (4-CN-фенил)-NH-,
(4-OCF₃-фенил)-NH-, (4-SMe-фенил)-NH-,
(2,3-диCl-фенил)-NH-, (2,4-диCl-фенил)-NH-,
(2,5-диCl-фенил)-NH-, (2,6-диCl-фенил)-NH-,
(3,4-диCl-фенил)-NH-, (3,5-диCl-фенил)-NH-,
(2,3-диF-фенил)-NH-, (2,4-диF-фенил)-NH-,
(2,5-диF-фенил)-NH-, (2,6-диF-фенил)-NH-,
(3,4-диF-фенил)-NH-, (3,5-диF-фенил)-NH-,
(2,3-диCH₃-фенил)-NH-, (2,4-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCH₃-фенил)-NH-, (2,6-диCH₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCH₃-фенил)-NH-, (3,5-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,3-диCF₃-фенил)-NH-, (2,4-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCF₃-фенил)-NH-, (2,6-диCF₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCF₃-фенил)-NH-, (3,5-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,3-диOMe-фенил)-NH-, (2,4-диOMe-фенил)-NH-,
(2,5-диOMe-фенил)-NH-, (2,6-диOMe-фенил)-NH-,

(3,4-диОМе-фенил)-NH-, (3,5-диОМе-фенил)-NH-,
(2-F-3-Cl-фенил)-NH-, (2-F-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-5-Cl-фенил)-NH-, (2-F-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-F-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-F-фенил)-NH-, (2-Cl-4-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-F-фенил)-NH-, (2-Cl-6-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-F-фенил)-NH-,

(2-CF₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-OMe-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-F-фенил)-NH-, (2-OMe-4-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-F-фенил)-NH-, (2-OMe-6-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CF₃-фенил)-NH-
(3-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-, (3-CF₃-4-C(O)CH₃-фенил)-NH-,
(2,3,5-триCl-фенил)-NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-фенил)-NH- и
(3-CHO-4-OMe-фенил)-NH-; и

R⁹ е избран от водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етоксид, изопропокси и трифлуорометокси.

[5] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I-a):



(I-a)

където:

X е връзка $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$;

n е 1 или 2;

R^1 е избран от

H,

$\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$,

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$,

C_{1-8} алкил,

C_{2-8} алкенил,

C_{2-8} алкинил,

C_{3-7} циклоалкил,

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,

арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

F, Cl, CH_2F , CHF_2 , CF_3 ,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{41} ;

R^{4a} е H или C_{1-4} алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

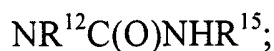
OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и



R^8 е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(\text{C}_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

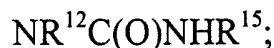
OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,

$\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ и



R^{10} е избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил и C_{1-4} алкокси;

R^{11} е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,
 $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,
 $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
 $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и
 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} .

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$ и C_{1-4} алкил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,

C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$;

C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,

C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;

C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и

C₂₋₆ алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN;

C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴² и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴⁴;

R⁴² във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил, C₃₋₆ циклоалкил,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴⁴ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴⁴;

R⁴³ е C₃₋₆ циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R⁴⁴;

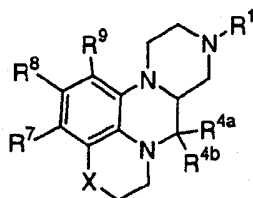
R⁴⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, NR⁴⁶R⁴⁷, CO₂H, SO₂R⁴⁵, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₄ алкил и C₁₋₄ алкокси;

R⁴⁵ е C₁₋₄ алкил;

R⁴⁶ във всеки един случай е независимо избран от H и C₁₋₄ алкил; и

R⁴⁷ във всеки един случай е независимо избран от H и C₁₋₄ алкил.

[6] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I-b):



(I-b)

където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R^1 е избран от

H ,

$\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$,

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$,

C_{1-6} алкил,

C_{2-6} алкенил,

C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^2 и

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ халоалкил,

C₁₋₆ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³,

NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹²,

CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹²,

S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹² и NR¹⁴S(O)₂R¹²;

R⁸ е избран от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂,

C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ халоалкил,

C₁₋₆ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкенил, заместен с 0-2 R¹¹,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и

$NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} алкил,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$,

$S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ и

$NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с $0-1 R^{12a}$,

C_{2-4} алкинил, заместен с $0-1 R^{12a}$,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с $0-3 R^{33}$,

арил, заместен с $0-5 R^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 R^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с $0-3 R^{31}$;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от

фенил, заместен с $0-5 R^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 R^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с $0-3 R^{31}$;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или $-N(R^{14})-$;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с $0-3 R^{16}$;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от

H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от

H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, F, Cl, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, метил, етил, метокси, етокс, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷ и C₁₋₄ алкил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, фенил, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₄ халоалкил, C₁₋₄ халоалкил-окси-,

C₁₋₄ алкилокси-, C₁₋₄ алкилтио-, C₁₋₄ алкил-C(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄ алкил-OC(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)O-, C₃₋₆циклоалкил-окси-,

C₃₋₆ циклоалкилметил-окси-;

C₁₋₆ алкил, заместен с OH, метокси, етокс, пропокс, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-; и

C₂₋₆ алкенил, заместен с OH, метокси, етокс, пропокс, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,

C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴² и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴⁴;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN,
 CH(=NH)NH_2 , NHC(=NH)NH_2 ,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил,
 C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

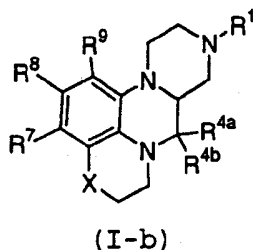
R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH,
 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил и
 C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил.

[7] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя
ново съединение с формула (I-b):



където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$ или $-\text{SCH}_2-$;

R^1 е избран от

H,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₄ циклоалкил,

C₁₋₃ алкил, заместен с 0-1 R²,

C₂₋₃ алкенил, заместен с 0-1 R² и

C₂₋₃ алкинил, заместен с 0-1 R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₆ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H, метил, етил, пропил или бутил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₄ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

R⁸ е избран от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂,

C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₄ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкенил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкинил, заместен с 0-1 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ и NR¹²C(O)NHR¹⁵;

R¹¹ е избран от

H, хало, -CF₃, -CN, -NO₂,

C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₄ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща един N, два N, три N, един N един O и един N един S; където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-2 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO_2 , метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , метил, етил и пропил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от
H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,
фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,
 C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,
 C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,
 C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$,
 C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,
 C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;
 C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси,
 $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и
 C_{2-6} алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси,
бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$
алкил) CO_2- ;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} халоалкил и C_{1-3} алкил;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от
H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN,
 $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,
 C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} халоалкил,
 C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкил;

R^{43} е циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил или пиридил, всеки от които е заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, метил, етил, пропил, бутил, метокси, етокси, пропокси и бутокси;

R^{45} е метил, етил, пропил или бутил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил.

[8] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I-b):

X е $-CH_2-$, $-O-$ или $-S-$;

R^1 е избран от

H,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-4} циклоалкил,

C_{1-3} алкил, заместен с 0-1 R^2 ,

C_{2-3} алкенил, заместен с 0-1 R^2 и

C_{2-3} алкинил, заместен с 0-1 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R^{41} ;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ и $-NO_2$,

R^8 е избран от

H, F, Cl, Br, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-4} алкокси, (C_{1-4} халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
и $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-4} алкокси, (C_{1-4} халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с $0-2 R^{33}$,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 R^{33}$,

арил, заместен с $0-5 R^{33}$ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с $0-3 R^{31}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с $0-1 R^{12a}$,

C_{2-4} алкенил, заместен с $0-1 R^{12a}$,

C_{2-4} алкинил, заместен с $0-1 R^{12a}$,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с $0-3 R^{33}$,

арил, заместен с $0-5 R^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 R^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с $0-3 R^{31}$;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен
с $0-5 R^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 R^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с $0-3 R^{31}$;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4}
алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с -O- или $-N(R^{14})-$;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат
комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена
хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани

от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R¹⁶;

R¹⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R¹⁵ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO₂, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R³¹ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF₃, метил, етил и пропил;

R³³ във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H,

фенил, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₄ халоалкил, C₁₋₄ халоалкил-окси-,

C₁₋₄ алкилокси-, C₁₋₄ алкилтио-, C₁₋₄ алкил-C(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄ алкил-OC(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)O-, C₃₋₆ циклоалкил-окси-,

C₃₋₆ циклоалкилметил-окси-;

C₁₋₆ алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-; и

C₂₋₆ алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,

C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ халоалкил и C₁₋₃ алкил;

R⁴² във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,
CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ халоалкил,
C₃₋₆циклоалкил и C₁₋₃ алкил;

R⁴³ е циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил
или пиридил, всеки от които е заместен с 0-3 R⁴⁴;

R⁴⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH,
NR⁴⁶R⁴⁷, CO₂H, SO₂R⁴⁵, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, метил, етил,
пропил, бутил, метокси, етокси, пропокси и бутокси;

R⁴⁵ е метил, етил, пропил или бутил;

R⁴⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил,
пропил и бутил; и

R⁴⁷ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил,
пропил и бутил.

[9] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя
ново съединение с формула (I-b):

X е -CH₂-, -O- или -S-;

R¹ е избран от H,

C₁₋₅ алкил, заместен с 0-1 R²,

C₂₋₅ алкенил, заместен с 0-1 R² и

C₂₋₃ алкинил, заместен с 0-1 R²;

R² е C₃₋₆ циклоалкил;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от H, F, Cl, -
CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN и -NO₂;

R^8 е избран от R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ;

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
и $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} е избран от

фенил-, заместен с 0-5 флуоро;

нафтил-, заместен с 0-3 R^{33} ;

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(H_3COCH_2)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3COCH_2CH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OMe)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3COC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH=CH$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(($MeOC=O$) $CH=CH$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(метил)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(етил)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(изо-пропил)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(F_3C)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(NC)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(H_3CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;

- 2-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(H_3CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H_3CS)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H_3CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2$ CHC(=O))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H_3C) $_2$ CHCH(OH))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;

R^{12} е избран от

фенил-, заместен с 0-5 флуоро;

нафтил-, замесен с 0-3 R^{33} ;
2-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3CC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($HC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($HOCH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($HOCH_2CH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(H_3COCH_2)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3COCH_2CH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3CCH(OMe)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($H_3COC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-($HOCH_2CH=CH$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(($MeOC=O$) $CH=CH$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(метил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(етил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(изо-пропил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(F_3C)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
2-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
3-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
3-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
3-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
3-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
4-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;

- 4-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H_3CS)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H_3CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2CHC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2CHCH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;

R^{13} е H, метил или етил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, избран от пиролил, пиролидинил, имидазолил, пиперидинил, пиперизинил, метилпиперизинил и морфолинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и

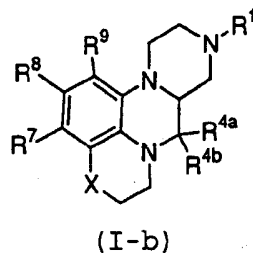
бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R¹⁶;

R¹⁵ е H, метил, етил, пропил или бутил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO₂, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси; и

R³³ във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN и -NO₂.

[10] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I-b):



където:

R¹ е избран от водород, метил, етил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-хексил, 2-пропил, 2-бутил, 2-пентил, 2-хексил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-етилбутил, 3-метилпентил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, 2-флуороетил, 2,2-дифлуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, транс-2-бутенил, 3-метил-бутенил, 3-бутенил, транс-2-пентенил, цис-2-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 3,3-дихлоро-2-пропенил, транс-3-фенил-2-пропенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклохексилметил, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃ и -CH₂-C≡CH;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=O$;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от водород, флуоро, метил, трифлуорометил и метокси;

R^8 е избран от

водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси, трифлуорометокси, фенил,

метилC(=O)-, етилC(=O)-, пропилC(=O)-, изопропилC(=O)-, бутилC(=O)-, фенилC(=O)-,

метилCO₂-, етилCO₂-, пропилCO₂-, изопропилCO₂-, бутилCO₂-, фенилCO₂-,

диметиламино-S(=O)-, диетиламино-S(=O)-, дипропиламино-S(=O)-, ди-изопропиламино-S(=O)-, дибутиламино-S(=O)-, дифениламино-S(=O)-,

диметиламино-SO₂-, диетиламино-SO₂-, дипропиламино-SO₂-, ди-изопропиламино-SO₂-, дибутиламино-SO₂-, дифениламино-SO₂-,

диметиламино-C(=O)-, диетиламино-C(=O)-, дипропиламино-C(=O)-, ди-изопропиламино-C(=O)-, дибутиламино-C(=O)-, дифениламино-C(=O)-,

2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-бромофенил, 2-цианофенил, 2-метилфенил, 2-трифлуорометилфенил, 2-метоксифенил, 2-трифлуорометоксифенил,

3-хлорофенил, 3-флуорофенил, 3-бромофенил, 3-цианофенил, 3-метилфенил, 3-етилфенил,

3-пропилфенил, 3-изопропилфенил, 3-бутилфенил,
3-трифлуорометилфенил, 3-метоксифенил,
3-изопропоксифенил, 3-трифлуорометоксифенил,
3-тиометоксифенил,
4-хлорофенил, 4-флуорофенил, 4-бромфенил,
4-цианофенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил,
4-пропилфенил, 4-изопропилфенил, 4-бутилфенил,
4-трифлуорометилфенил, 4-метоксифенил,
4-изопропоксифенил, 4-трифлуорометоксифенил,
4-тиометоксифенил,
2,3-дихлорофенил, 2,3-дифлуорофенил,
2,3-диметилфенил, 2,3-дитрифлуорометилфенил,
2,3-диметоксифенил, 2,3-дитрифлуорометоксифенил,
2,4-дихлорофенил, 2,4-дифлуорофенил,
2,4-диметилфенил, 2,4-дитрифлуорометилфенил,
2,4-диметоксифенил, 2,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,5-дихлорофенил, 2,5-дифлуорофенил,
2,5-диметилфенил, 2,5-дитрифлуорометилфенил,
2,5-диметоксифенил, 2,5-дитрифлуорометоксифенил,
2,6-дихлорофенил, 2,6-дифлуорофенил,
2,6-диметилфенил, 2,6-дитрифлуорометилфенил,
2,6-диметоксифенил, 2,6-дитрифлуорометоксифенил,
3,4-дихлорофенил, 3,4-дифлуорофенил,
3,4-диметилфенил, 3,4-дитрифлуорометилфенил,
3,4-диметоксифенил, 3,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,4,6-трихлорофенил, 2,4,6-трифлуорофенил,

2,4,6-триметилфенил, 2,4,6-тритрифлуорометилфенил,
2,4,6-триметоксифенил, 2,4,6-тритрифлуорометоксифенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-флуоро-3-хлоро-фенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-хлоро-4-метокси-фенил,
2-метокси-4-изопропил-фенил, 2-CF₃-4-метокси-фенил,
2-метил-4-метокси-5-флуоро-фенил,
2-метил-4-метокси-фенил, 2-хлоро-4-CF₃O-фенил,
2,4,5-триметил-фенил, 2-метил-4-хлоро-фенил,
метил-C(=O)NH-, этил-C(=O)NH-, пропил-C(=O)NH-,
изопропил-C(=O)NH-, бутил-C(=O)NH-, фенил-C(=O)NH-,
4-ацетилфенил, 3-ацетамидофенил, 4-пиридил, 2-фуранил,
2-тиофенил, 2-нафтил;

2-Ме-5-F-фенил, 2-F-5-Ме-фенил, 2-МеО-5-F-фенил,
2-Ме-3-Cl-фенил, 3-NO₂-фенил, 2-NO₂-фенил,
2-Cl-3-Ме-фенил, 2-Ме-4-EtO-фенил, 2-Ме-4-F-фенил,
2-Cl-6-F-фенил, 2-Cl-4-(CHF₂)O-фенил,
2,4-диМеО-6-F-фенил, 2-CF₃-6-F-фенил,
2-МеS-фенил, 2,6-диCl-4-МеО-фенил,
2,3,4-триF-фенил, 2,6-диF-4-Cl-фенил,
2,3,4,6-тетраF-фенил, 2,3,4,5,6-пентаF-фенил,
2-CF₃-4-EtO-фенил, 2-CF₃-4-iPrO-фенил,
2-CF₃-4-Cl-фенил, 2-CF₃-4-F-фенил, 2-Cl-4-EtO-фенил,
2-Cl-4-iPrO-фенил, 2-Et-4-МеО-фенил,

2-CHO-4-МеО-фенил, 2-CH₃CH(OH)-4-МеО-фенил,
2-CH₃CH(OH)-4-F-фенил, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-фенил,
2-CH₃CH(OH)-4-Ме-фенил, 2-CH₃CH(OMe)-4-МеО-фенил,

2-CH₃C(=O)-4-MeO-фенил, 2-CH₃C(=O)-4-F-фенил,
2-CH₃C(=O)-4-Cl-фенил, 2-CH₃C(=O)-4-Me-фенил,
2-H₂C(OH)-4-MeO-фенил, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-фенил,
2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-фенил, 2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-
фенил,
2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-фенил,
(Z)-2-НОСН₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(E)-2-НОСН₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(Z)-2-CH₃CO₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(E)-2-CH₃CO₂СН=СН-4-MeO-фенил,
2-CH₃ОСН₂СН₂-4-MeO-фенил,
2-F-4-MeO-фенил, 2-Cl-4-F-фенил,
(2-Cl-фенил)-СН=СН-, (3-Cl-фенил)-СН=СН-,
(2,6-диF-фенил)-СН=СН-, -СН₂СН=СН₂,
фенил-СН=СН-, (2-Me-4-MeO-фенил)-СН=СН-,
циклогексил, циклопентил, циклогексилметил,
EtCO₂СН₂СН₂-, EtCO₂СН₂СН₂СН₂-, EtCO₂СН₂СН₂СН₂СН₂-,
бензил, 2-F-бензил, 3-F-бензил, 4-F-бензил,
3-MeO-бензил, 3-ОН-бензил, 2-MeO-бензил,
2-ОН-бензил, 2-MeOC(=O)-3-MeO-фенил,
2-Me-4-CN-фенил, 2-Me-3-CN-фенил,
2-Me-4-MeS-фенил, 2-CF₃-4-CN-фенил,
2-СНО-фенил, 3-СНО-фенил, 2-НОСН₂-фенил,
3-НОСН₂ -фенил, 3-MeОСН₂ -фенил,
3-Me₂NCH₂-фенил, 3-CN-4-F-фенил,
2-Me-4-H₂NCO-фенил, 2-Me-4-MeOC(=O)-фенил,
3-H₂NCO-4-F-фенил, 2-Me₂NCH₂-4-MeO-фенил-,

2-Ме-4-CH₃C(=O)-фенил, фенил-S-, Me₂N-,

1-пирролидинил,

фенил-NH-, бензил-NH-, (1-нафтил)-NH-,

(2-нафтил)-NH-, (2-[1,1'-бифенил])-NH-,

(3-[1,1'-бифенил])-NH-, (4-[1,1'-бифенил])-NH-,

(2-F-фенил)-NH-, (2-Cl-фенил)-NH-,

(2-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-фенил)-NH-,

(2-ОМе-фенил)-NH-, (2-CN-фенил)-NH-,

(2-OCF₃-фенил)-NH-, (2-SМе-фенил)-NH-,

(3-F-фенил)-NH-, (3-Cl-фенил)-NH-,

(3- CF₃-фенил)-NH-, (3-CH₃-фенил)-NH-,

(3-ОМе-фенил)-NH-, (3-CN-фенил)-NH-,

(3-OCF₃-фенил)-NH-, (3-SМе-фенил)-NH-,

(4-F-фенил)-NH-, (4-Cl-фенил)-NH-,

(4-CF₃-фенил)-NH-, (4-CH₃-фенил)-NH-,

(4-ОМе-фенил)-NH-, (4-CN-фенил)-NH-,

(4-OCF₃-фенил)-NH-, (4-SМе-фенил)-NH-,

(2,3-диCl-фенил)-NH-, (2,4-диCl-фенил)-NH-,

(2,5-диCl-фенил)-NH-, (2,6-диCl-фенил)-NH-,

(3,4-диCl-фенил)-NH-, (3,5-диCl-фенил)-NH-,

(2,3-диF-фенил)-NH-, (2,4-диF-фенил)-NH-,

(2,5-диF-фенил)-NH-, (2,6-диF-фенил)-NH-,

(3,4-диF-фенил)-NH-, (3,5-диF-фенил)-NH-,

(2,3-диCH₃-фенил)-NH-, (2,4-диCH₃-фенил)-NH-,

(2,5-диCH₃-фенил)-NH-, (2,6-диCH₃-фенил)-NH-,

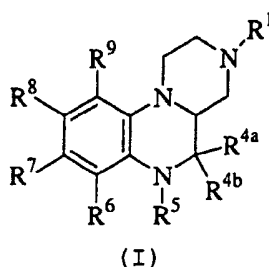
(3,4-диCH₃-фенил)-NH-, (3,5-диCH₃-фенил)-NH-,

(2,3-диCF₃-фенил)-NH-, (2,4-диCF₃-фенил)-NH-,

(2,5-диCF₃-фенил)-NH-, (2,6-диCF₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCF₃-фенил)-NH-, (3,5-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,3-диОМе-фенил)-NH-, (2,4-диОМе-фенил)-NH-,
(2,5-диОМе-фенил)-NH-, (2,6-диОМе-фенил)-NH-,
(3,4-диОМе-фенил)-NH-, (3,5-диОМе-фенил)-NH-,
(2-F-3-Cl-фенил)-NH-, (2-F-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-5-Cl-фенил)-NH-, (2-F-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-F-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-F-фенил)-NH-, (2-Cl-4-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-F-фенил)-NH-, (2-Cl-6-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-CF₃-фенил)-NH-,

(2-CH₃-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-ОМе-фенил)-N-,
(2-CF₃-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-ОМе-3-F-фенил)-NH-, (2-ОМе-4-F-фенил)-NH-,
(2-ОМе-5-F-фенил)-NH-, (2-ОМе-6-F-фенил)-NH-,
(2-ОМе-3-Cl-фенил)-NH-, (2-ОМе-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-ОМе-5-Cl-фенил)-NH-, (2-ОМе-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-ОМе-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-ОМе-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-ОМе-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-ОМе-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-ОМе-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-ОМе-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-ОМе-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-ОМе-6-CF₃-фенил)-NH-,
(3-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-, (3-CF₃-4-C(O)CH₃-фенил)-NH-,
(2,3,5-триCl-фенил)-NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-фенил)-NH- и
(3-CHO-4-ОМе-фенил)-NH-.

[11] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I):



или негов стереоизомер или фармацевтично приемлива сол, където:

R^1 е избран от

C_{1-6} алкил, заместен със Z ,

C_{2-6} алкенил, заместен със Z ,

C_{2-6} алкинил, заместен със Z ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен със Z ,

арил, заместен със Z ,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z ;

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,

арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

Z е избран от H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{C}(\text{етилендиокси})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

-SR²,
-NR²R³,
-C(O)R²,
-C(O)NR²R³,
-NR³C(O)R²,
-C(O)OR²,
-OC(O)R²,
-CH(=NR⁴)NR²R³,
-NHC(=NR⁴)NR²R³,
-S(O)R²,
-S(O)₂R²,
-S(O)₂NR²R³ и -NR³S(O)₂R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R³ във всеки един случай е независимо избран от H, C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил и C₁₋₄ алкокси;

алтернативно, R² и R³ са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R⁴)-;

R⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{4a} е Н или C_{1-4} алкил;

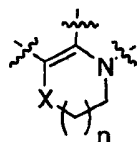
R^{4b} е Н;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=O$ или $=S$;

R^5 е Н или C_{1-4} алкил;

R^6 е Н или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е връзка, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $S(=O)_2-$,

$-NR^{10}-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$,

$-CH_2NR^{10}-$, $-NR^{10}CH_2-$, $-NHC(=O)-$ или $-C(=O)NH-$; и

n е 1 или 2;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

Н, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, състояща се от

1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и

S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
 $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и
 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10} е избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил и C_{1-4} алкокси;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,
 $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$,
 $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ и
 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от
H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, метил, етил и пропил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$,

C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси-, C_{1-3} алкилокси-, C_{1-3} алкилтио-, C_{1-3} алкил-C(=O)- и C_{1-3} алкил-C(=O)NH-;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, =O,

C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил, C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} .

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2$ (фенил), $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)H$; и

R^{48} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)H$;

при условие, че когато R^5 е H или C_{1-4} алкил; и R^6 е H или C_{1-4} алкил; тогава R^1 не е C_{1-6} алкил.

[12] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I):

R^1 е избран от

етил, заместен със Z,

пропил, заместен със Z,

бутил, заместен със Z,

пропенил, заместен със Z,

бутенил, заместен със Z,

етил, заместен с R^2 ,

пропил, заместен с R^2 ,

бутил, заместен с R^2 ,
пропенил, заместен с R^2 и
бутенил, заместен с R^2 ;

Z е избран от H,

$-CH(OH)R^2$,
 $-OR^2$,
 $-SR^2$,
 $-NR^2R^3$,
 $-C(O)R^2$,
 $-C(O)NR^2R^3$,
 $-NR^3C(O)R^2$,
 $-C(O)OR^2$,
 $-S(O)R^2$,
 $-S(O)_2R^2$,
 $-S(O)_2NR^2R^3$ и $-NR^3S(O)_2R^2$;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

фенил, заместен с 0-3 R^{42} ;
нафтил, заместен с 0-3 R^{42} ;
циклопропил, заместен с 0-3 R^{41} ;
циклобутил, заместен с 0-3 R^{41} ;
циклопентил, заместен с 0-3 R^{41} ;
циклохексил, заместен с 0-3 R^{41} ;
пиридил, заместен с 0-3 R^{41} ;
индолил, заместен с 0-3 R^{41} ;
индолинил, заместен с 0-3 R^{41} ;
бензимидазолил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензотриазолил, замесен с 0-3 R⁴¹;

бензотиенил, замесен с 0-3 R⁴¹;

бензофуранил, замесен с 0-3 R⁴¹;

фталимид-1-ил, замесен с 0-3 R⁴¹;

инден-2-ил, замесен с 0-3 R⁴¹;

!!

бензотриазоллил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензотиенил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензофуранил, заместен с 0-3 R^{41} ;

фталимид-1-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

инден-2-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

2,3-дихидро-1H-инден-2-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

индазоллил, заместен с 0-3 R^{41} ;

тетрахидрохинолинил, заместен с 0-3 R^{41} ; и

тетрахидро-изохинолинил, заместен с 0-3 R^{41} ;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от H, метил и етил;

R^{4a} е H или C_{1-4} алкил;

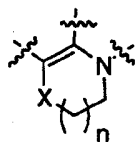
R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O;

R^5 е H или C_{1-4} алкил;

R^6 е H или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е $-CH_2-$, $-O-$ или $-S-$; и

n е 1;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от H, F, Cl, метил, етил, метокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, $=O$, метил, етил, пропил, бутил, метокси и етокси;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, Br, OH, CF_3 , SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , NO_2 , CN, $=O$, метил, етил, пропил, бутил, метокси и етокси;

R^{45} е метил, етил, пропил или бутил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, $-C(=O)NH(\text{метил})$, $-C(=O)NH(\text{етил})$, $-SO_2(\text{метил})$, $-SO_2(\text{етил})$, $-SO_2(\text{фенил})$, $-C(=O)O(\text{метил})$, $-C(=O)O(\text{етил})$, $-C(=O)(\text{метил})$, $-C(=O)(\text{етил})$ и $-C(=O)H$;

R^{48} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, н-пропил, изо-пропил, $-C(=O)NH(\text{метил})$, $-C(=O)NH(\text{етил})$, $-C(=O)O(\text{метил})$, $-C(=O)O(\text{етил})$, $-C(=O)(\text{метил})$, $-C(=O)(\text{етил})$ и $-C(=O)H$.

[13] В друго изпълнение настоящото изобретение предоставя ново съединение с формула (I):

R^1 е избран от

- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-бромо-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-метил-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-метокси-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-(3,4-дихлоро-фенил)фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(3\text{-метил-4-флуоро-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(2,3\text{-диметокси-фенил})$,

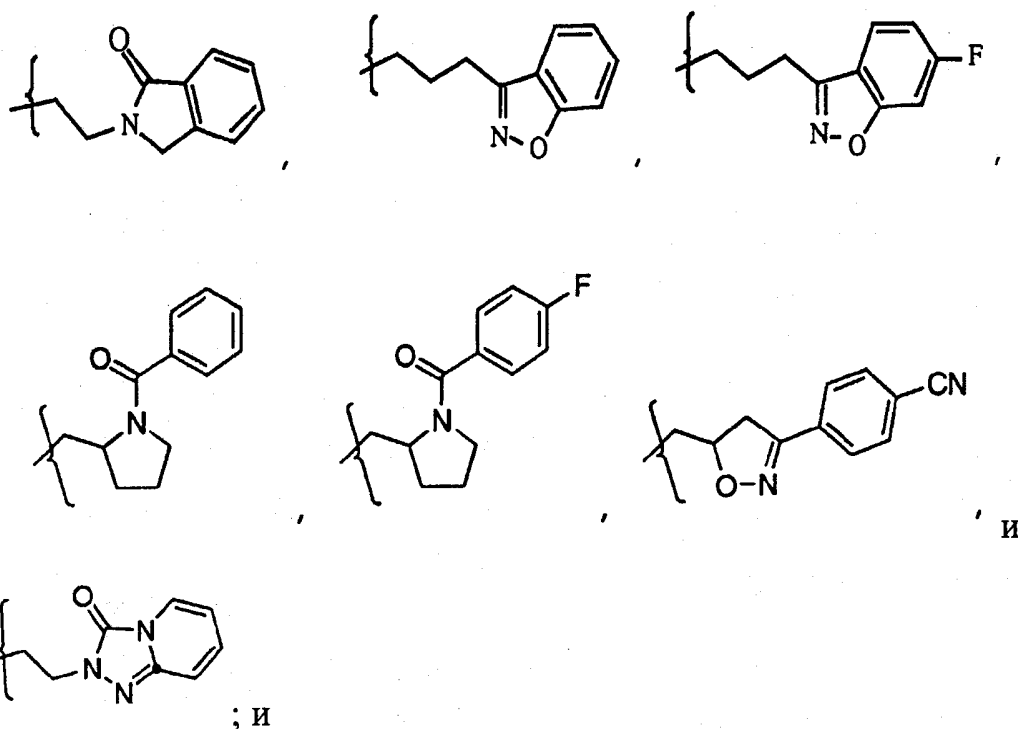
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (4-хлоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (3-метил-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (4-трет-бутил-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (3,4-дифлуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-метокси-5-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (4-флуоро-1-нафтил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (бензил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (4-пиридил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (3-пиридил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})$ (4-пиридил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})$ (2,3-диметокси-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}$ (3-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2$ (3-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (3-пиридил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (4-пиридил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (2- NH_2 -фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (2- NH_2 -5-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (2- NH_2 -4-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (2- NH_2 -3-F-фенил)

- (CH₂)₃O(2-NH₂-4-Cl-фенил),
- (CH₂)₃O(2-NH₂-4-OH-фенил),
- (CH₂)₃O(2-NH₂-4-Br-фенил),
- (CH₂)₃O(2-NHC(=O)Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₃O(2-NHC(=O)Me-фенил),
- (CH₂)₃NH(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₃N(метил)(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₃CO₂(етил),
- (CH₂)₃C(=O)N(метил)(метокси),
- (CH₂)₃C(=O)NH(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂NHC(=O)(фенил),
- (CH₂)₂NMeC(=O)(фенил),
- (CH₂)₂NHC(=O)(2-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂NMeC(=O)(2-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂NHC(=O)(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂NMeC(=O)(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂NHC(=O)(2,4-дифлуоро-фенил),
- (CH₂)₂NMeC(=O)(2,4-дифлуоро-фенил),
- (CH₂)₃(3-индолил),
- (CH₂)₃(1-метил-3-индолил),
- (CH₂)₃(1-индолил),
- (CH₂)₃(1-индолинил),
- (CH₂)₃(1-бензимидазолил),
- (CH₂)₃(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил),
- (CH₂)₃(1H-1,2,3-бензотриазол-2-ил),
- (CH₂)₂(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил),

- (CH₂)₂(1H-1,2,3-бензотриазол-2-ил),
- (CH₂)₃(3,4 дихидро-1(2H)-хинолинил),
- (CH₂)₂C(=O)(4-флуоро-фенил),
- (CH₂)₂C(=O)NH(4-флуоро-фенил) ,
- CH₂CH₂(3-индолил),
- CH₂CH₂(1-фталимидил),
- (CH₂)₄C(=O)N(метил)(метокси),
- (CH₂)₄CO₂(етил),
- (CH₂)₄C(=O)(фенил),
- (CH₂)₄(циклохексил),
- (CH₂)₃CH(фенил)₂,
- CH₂CH₂CH=C(фенил)₂,
- CH₂CH₂CH=CMe(4-F-фенил),
- (CH₂)₃CH(4-флуоро-фенил)₂,
- CH₂CH₂CH=C(4-флуоро-фенил)₂,
- (CH₂)₂(2,3-дихидро-1H-инден-2-ил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-5-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-3-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Cl-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-OH-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Br-фенил),
- (CH₂)₃(1H-индазол-3-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индазол-3-ил) ,
- (CH₂)₃(7-F-1H-индазол-3-ил),

- (CH₂)₃(6-Cl-1H-индазол-3-ил),
- (CH₂)₃(6-Br-1H-индазол-3-ил)
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHMe-фенил),
- (CH₂)₃(1-бензотиен-3-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(6-F-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(5-F-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(9H-пурин-9-ил),
- (CH₂)₃(7H-пурин-7-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индазол-3-ил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCO₂Et-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)NEt-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCHO-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-OH-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-MeS-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₂C(Me)CO₂Me,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-F-фенил)₂,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-Cl-фенил)₂,

- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-4-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{фенил}$,



R^{4a} е H;

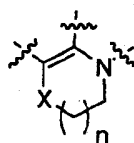
R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$;

R^5 е H, метил, етил, пропил или бутил;

R^6 е H, метил, етил, пропил или бутил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$; и

n е 1;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил,

пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро,

трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси,

трифлуорометокси, фенил, бензил,

$\text{HC}(=\text{O})-$, метил $\text{C}(=\text{O})-$, етил $\text{C}(=\text{O})-$, пропил $\text{C}(=\text{O})-$,

изопропил $\text{C}(=\text{O})-$, н-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, изобутил $\text{C}(=\text{O})-$,

втор-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, трет-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, фенил $\text{C}(=\text{O})-$,

метил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, етил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, пропил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

изопропил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, н-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, изобутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

втор-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, трет-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, фенил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

метиламино-, етиламино-, пропиламино-, изопропиламино-,

н-бутиламино-, изобутиламино-, втор-бутиламино-,

трет-бутиламино-, фениламино-,

при условие, че два от заместителите R^7 , R^8 и R^9 , са независимо избрани от водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси и трифлуорометокси.

В едно допълнително предпочитано изпълнение на настоящото изобретение, са съединения с формула (I), избрани от разкритите в Примери 1-8.

Във второто изпълнение настоящото изобретение предоставя а фармацевтичен състав, съдържащ съединение с формула (I) и фармацевтично приемлив носител.

В третото изпълнение настоящото изобретение предоставя метод за лечение на разстройство на централната нервна система, който се състои в прилагане на гостоприемник, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I) или негови фармацевтично приемливи соли, където съединението е антагонист на 5HT_{2a} или агонист на 5HT_{2c}.

В едно предпочитано изпълнение съединението е антагонист на 5HT_{2a}.

В друго предпочитано изпълнение съединението е агонист на 5HT_{2c}.

В едно повече предпочитано изпълнение настоящото изобретение предоставя метод за лечение на разстройства на централната нервна система, включващи затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройства на съня, сексуални разстройства, мигрена, състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция на моториката на стомашно-чревни тракт, който се състои в прилагане на гостоприемник, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I).

В едно допълнително предпочитано изпълнение разстройството на централната нервна система се състои в затлъстяване.

В друго допълнително предпочитано изпълнение разстройството на централната нервна система се състои в шизофрения.

В друго допълнително предпочитано изпълнение разстройството на централната нервна система се състои в депресия.

В друго допълнително предпочитано изпълнение разстройството на централната нервна система се състои в безпокойство.

В четвърто изпълнение настоящото изобретение предоставя нови съединения с формула (I) или техни фармацевтично приемливи соли за използване в терапията.

В петото изпълнение настоящото изобретение предоставя използването на нови съединения с формула (I) или техни фармацевтично приемливи соли за производството на лекарствено средство за лечение на разстройства на централната нервна система включващи затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройства на съня, сексуални разстройства, мигрена, състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства.

Дефиниции

Описаните тук съединения могат да притежават асиметрични центрове. Съединения от настоящото изобретение, съдържащи асиметрично заместен атом, могат да бъдат изолирани в оптично активна или рацемична форма. В практиката е известно как се получават оптично активни форми, например чрез разделяне на рацемични форми или чрез синтез от оптично активни изходни съединения. В описаните тук съединения могат да присъстват и много геометрични изомери на олефини, C=N двойни връзки и др. и в настоящото изобретение се имат предвид всички такива стабилни

изомери. Описани са цис и транс геометрични изомери на съединенията от настоящото изобретение и те могат да бъдат изолирани като смеси от изомери или като отделни изомерни форми. Ако специално не е посочена специфична стереохимия или изомерна форма, се имат предвид всички хирални, диастереомерни и рацемични форми и всичките геометрични изомерни форми на структурата.

Терминът "заместен," както е използван тук означава, че всеки един или повече водородни атоми при посочения атом са заместени със заместители от означената група, при условие, че не се надвишава валентността на посочения атом и че заместването води до стабилно съединение. Когато заместителят е кето (т.е. =O), тогава са заместени 2 водорода при атома.

Когато някоя променлива (например R^2 , R^{11} , R^{33} , R^{41} , R^{42} и др.) се появява повече от един път в коя да е съставна част или формула на съединение, нейната дефиниция във всеки един случай е независима от дефиницията ѝ в във всеки друг случай. Така например, ако една група е показана като заместена с 0-2 R^2 , тогава споменатата група може евентуално да бъде заместена с до две R^2 групи и R^2 във всеки един случай е избрана независимо от дефиницията за R^2 . Също така допустими са комбинации от заместители и/или променливи само ако водят до стабилни съединения.

Когато връзка със заместител е показана като пресичаща връзка, свързваща два атома от пръстен, тогава такъв заместител може да бъде свързан с всеки атом от пръстена. Когато един заместител е изброен, без да е посочен атома, чрез който той се свързва с останалата част от съединението с дадена формула, тогава такъв заместител може да бъде свързан чрез всеки атом от този

заместител. Допустими са комбинации от заместители и/или променливи само ако водят до стабилни съединения.

Както е използван тук, "алкил" или "алкилен" е предвиден да включва въглеводородни групи както с разклонена, така и с права верига, притежаваща определения брой въглеродни атоми; например "C₁-C₆ алкил" или "C₁₋₆алкил" означава алкил, притежаващ 1 до 6 въглеродни атома. Примерите за алкил включват, но без да се ограничават до тях, метил, етил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-хексил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-етилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил.

"Алкенил" или "алкенилен" е предвиден да включва въглеводородни вериги с права или разклонена конфигурация, притежаващи определения брой въглеродни атоми, например "C₂₋₆алкенил" и една или повече ненаситена въглерод-въглеродни връзки, които могат да се явяват във всяка устойчива точка по дължината на веригата. Примерите за алкенил включват, но без да се ограничават до тях, етинил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3, пентенил, 4-пентенил, 2-хексенил, 3-хексенил, 4-хексенил, 5-хексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и др.

"Алкинил" или "алкинилен" е предвиден да включва въглеводородни вериги с права или разклонена конфигурация, притежаващи определения брой въглеродни атоми, например "C₂₋₆алкинил" и една или повече въглерод-въглеродни тройни връзки, които могат да се явяват във всяка устойчива точка по дължината на веригата, като етинил, пропинил, бутинил, пентинил, хексинил и др.

"Циклоалкил" е предвиден да включва наситени пръстенни групи, притежаващи определения брой въглеродни атоми.

Например "C₃-C₆ циклоалкил" означава циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил.

"Алкокси" или "алкилокси" представлява алкилова група, както е дефинирана по-горе с означения брой въглеродни атоми, свързана посредством кислороден мост. Примерите за алкокси включват, но без да се ограничават до тях, метокси, етокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и втор-пентокси. Също така "алкилтио" представлява алкилова група, както е дефинирана по-горе, с посочения брой въглеродни атоми, свързана посредством серен мост.

"Хало" или "халоген", както е използван тук, се отнася до флуоро, хлоро, бромо и йодо; "противоположно натоварен йон" е използван за представяне на малки отрицателно заредени видове като хлорид, бромид, хидроксид, ацетат, сулфат и др.

"Халоалкил" е предвиден да включва въглеводородни групи както с разклонена, така и с права верига, притежаващи определения брой въглеродни атоми, заместени с 1 или повече халогена (например -C_vF_w, където v=1 до 3 и w=1 до (2v+1)). Примерите за халоалкил включват, но без да се ограничават до тях, трифлуорометил, трихлорометил, пентафлуороетил, пентахлороетил, 2,2,2-трифлуороетил, хептафлуоропропил и хептахлоропропил.

Както е използван тук, "карбоцикъл" означава всеки 3- до 7-членен моноцикъл или бицикъл или 7- до 13-членен бицикъл или трицикъл, всеки от които може да бъде наситен, частично ненаситен или ароматен. Примерите за такива карбоцикли включват, но без да се ограничават до тях, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил,

фенил, нафтил, инданил, адамантил или тетрахидронафтил (тетралин).

Както е използван тук, терминът "хетероцикъл" или "хетероциклен пръстен" или "хетероциклена пръстенна система" означава 5- до 7-членен моноциклен или бициклен или 7- до 14-членен бициклен хетероциклен пръстен, който е наситен, частично ненаситен или ненаситен (ароматен) и който се състои от въглеродни атоми и 1, 2, 3 или 4 хетероатома, независимо избрани от групата, включваща N, O и S и включващи всяка една бициклена група, в която всеки от дефинираните по-горе хетероциклен пръстени е кондензиран към бензенов пръстен. Азотният и серният хетероатом могат евентуално да бъдат окислени. Хетероцикленият пръстен може да бъде прикачен към съответстващата му група при всеки хетероатом или въглероден атом, който води до стабилна структура. Описаните тук хетероциклен пръстени могат да бъдат заместени при въглероден или при азотен атом, ако получаващото се съединение е стабилно. Ако е специално отбелязано, азотът в хетероцикъла може евентуално да бъде кватернизиран. Предпочита се, когато общият брой на S- и O- атоми в хетероцикъла превишава 1, тези хетероатоми да не са съседни. Предпочита се, когато общият брой на S- и O- атоми в хетероцикъла не превишава 1.

Примерите за хетероцикли включват, но без да се ограничават до тях, 1H-индазол, 2-пиролидонил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, 2H-пиролил, 3H-индолил, 4-пиперидонил, 4aH-карбазол, 4H-хинолизинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолонил, карбазолил, 4aH-карбазолил, b-карболинил, хроманил, хроменил, циолинил, декахидрохинолинил, 2H,6H-

1,5,2-дитиазинил, дихидрофуоро[2,3-b]тетрахидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, имидазолопиридинил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, морфолинил, нафтхиридирил, октахидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилпиримидинил, оксиндолил, фенантридинил, фенантролинил, фенарзацинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, птеридинил, пуририл, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридоксазол, пиридоимидазол, пиридоутиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пиролидинил, пиролинил, пиролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, карболинил, тетрахидрофуранил, тетрахидроизохинолинил, тетрахидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиазолопиридинил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазирил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Предпочитаните хетероцикли включват, но без да се ограничават до тях, пиридинил, фуранил, тиенил, пиролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, имидазолил, индолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изоксазолопиридинил,

изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Предпочитаните 5 до 6-членни хетероцикли включват, но без да се ограничават до тях, пиридинил, фуранил, тиенил, пиролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, имидазолил и оксазолидинил. Включени са също съединения, съдържащи кондензиран пръстен и спиросъединения, съдържащи например горните хетероцикли.

Както е използван тук, терминът "бициклена хетероциклена система" означава стабилен 9- до 10-членен бициклен хетероциклен пръстен, получен от заместителя $NR^{12}R^{13}$, който е частично ненаситен или ненаситен (ароматен) и който се състои от въглеродни атоми, азотен атом и 1 или 2 допълнителни хетероатома, независимо избрани от групата, включваща N, O и S. Допълнителният азотен или серен хетероатом може евентуално да бъде окислен. Хетероцикленият пръстен е прикачен към съответстващата му група посредством азотния атом от групата $NR^{12}R^{13}$, което води до стабилна структура. Описаните тук хетероциклени пръстени могат да бъдат заместени при въглероден или при азотен атом, ако получаващото се съединение е стабилно. Ако е специално отбелязано, азотът в хетероцикъла може евентуално да бъде кватернизиран. Предпочита се, когато общият брой на S- и O- атоми в хетероцикъла превишава 1, тези хетероатоми да не са съседни. Предпочита се, когато общият брой на S- и O- атоми в хетероцикъла не превишава 1. Терминът "бициклена хетероциклена система" е подчинен на термина "хетероциклена пръстенна система". Предпочитани примери за 9- до 10-членна бициклена хетероциклена система са бензимидазолил, бензимидазолинил, бензоксазолинил, дихидро-бензтиазолил, дихидродиоксобензтиазолил, бензизоксазолинил, 1H-индазолил, индолил, индолинил, изоиндолинил, тетраhydro-изохинолинил, тетраhydro-хинолинил и бензотриазолил.

Освен това един подклас предпочитани хетероцикли са хетероциклите, които действат като изостери на цикличен, но не-хетероциклен заместител като $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -фенил. Предпочитани примери за такива хетероцикли включват, но без да се ограничават до тях, бензимидазол, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензтиазол, бензизоксазол, фуран, имидазолин, 1H-индазол, индолин, изоиндолин, изохинолин, оксазол, пиперидин, пиразин, пиридин, пиримидин, хинолин, тиазол, тиофен и 1,2,3-триазол.

Както е използван тук, терминът "арил" или ароматен остатък означава ароматна група, съдържаща от шест до десет въглеродни атома, като фенил, пиридин и нафтил.

Фразата "фармацевтично приемливи" е използвана тук за означаване на тези съединения, материали, състави, и/или дозирани форми, които са в обсега на нормалната медицинска практика и са подходящи за използване в контакт с човешките и животинските тъкани, без да предизвикват крайна токсичност, дразнене, алергичен отговор или друг проблем или усложнения, съизмерими с разумното съотношение полза/риск.

Както са използвани тук, "фармацевтично приемливи соли" се отнасят до производни на разкритите съединения, при които началното съединение е модифицирано чрез получаване на негови кисели или алкални соли. Примерите за фармацевтично приемливи соли включват, но без да се ограничават до тях, минерални или органични киселинни соли на базични остатъци като амини; основи или органични соли на киселинни остатъци като карбоксилни киселини и др. Фармацевтично приемливите соли включват конвенционалните нетоксични соли или кватернерните амониеви соли на полученото начало съединение, например с нетоксични неорганични или органични киселини. Такива конвенционални

нетоксични соли включват например тези, които са получени от неорганични киселини като солна, бромоводородна, сярна, сулфамова, фосфорна, азотна и др.; солите, получени от органични киселини като оцетна, пропионова, сукцинова, гликолова, стеаринова, млечна, ябълчена, винена, лимонена, аскорбинова, памоена, малеинова, хидроксималеинова, фенилоцетна, глутамова, бензоена, салицилова, сулфанилова, 2-ацетоксибензоена, фумарова, толуенсулфонова, метансулфонова, етандисулфонова, оксалова, изетионова и др.

Фармацевтично приемливите соли от настоящето изобретение могат да бъдат синтезирани от началното съединение, което съдържа базични или киселинни групи, по обичайните химични методи. Най-общо такива соли могат да бъдат получени чрез взаимодействие на свободните киселинни и базични форми на тези съединения със стехиометрично количество от подходящата база или киселина във вода или в органичен разтворител, или в смес от двата; обикновено се предпочита неводна среда като етер, етилацетат, етанол, изопропанол или ацетонитрил. Списък на подходящите соли може да се намери в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, чието разкритие е включено тук за позоваване.

Терминът "пролекарства" е предвиден да обхваща всякакви ковалентно свързани носители, които освобождават активното изходно съединение съгласно формула (I) *in vivo*, когато такова пролекарство бива прилагано на бозайников индивид. Пролекарствата на съединения съгласно формула (I) се получават чрез модифициране на функционални групи, участващи в съединението, по такъв начин, че модифицираните групи да се отцепват при рутинна манипулация или *in vivo*, давайки изходното съединение. Пролекарствата включват съединения съгласно

формула (I), при които хидрокси, amino или сулфхидрилна група е свързана към каквато и да е група така, че когато пролекарството на съединение съгласно формула (I) се приложи на бозайников индивид, тя се отцепва, образувайки съответно свободна хидроксилна, свободна amino или свободна сулфхидрилна група. Примерите за пролекарства включват, но без да се ограничават до тях, ацетатни, форматни и бензоатни производни на алкохолни и аминни функционални групи в съединенията съгласно формула (I) и др. "Стабилно съединение" и "стабилна структура" са предназначени за означаване на съединение, което е достатъчно устойчиво, за да претърпи изолиране от реакционната смес до полезна степен на чистота и формулиране в ефикасно терапевтично средство. Настоящото изобретение разглежда само стабилни съединения.

Синтез:

Следващите съкращения, използвани в отделните части на изобретението, имат следните значения:

Реагенти:

MCPBA	m-хлоропероксибензоена киселина
DIBAL	диизобутилалуминиев хидрид
Et ₃ N	триетиламин
TFA	трифлуорооцетна киселина
LAN	литиево-алуминиев хидрид
NBS	N-бромосукцинимид
Red-Al	натриев бис(2-метоксиетокси)алуминиев хидрид
Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипаладий(0)
ACE-Cl	2-хлороетилхлороформат

Разтворители:

THF	тетрахидрофуран
MeOH	метанол
EtOH	етанол
EtOAc	етилацетат
HOAc	оцетна киселина
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсулфоксид
DME	диметоксиетан
Et ₂ O	диетилетер
iPrOH	изопропанол

Други:

Ar	арил
Ph	фенил
Me	метил
Et	етил
NMR	ядрено-магнитен резонанс
MHz	мегахерци
BOC	трет –бутоксикарбонил
CBZ	бензилоксикарбонил
Bn	бензил
Bu	бутил
Pr	пропил
cat.	катализатор
mL	милилитър
nM	нанометър

ppm	милионна част
mmol	милимол
mg	милиграм
g	грам
kg	килограм
TLC	тънкослойна хроматография
HPLC	течна хроматография под високо налягане
rt	стайна температура
aq.	воден
sat.	наситен

Получаването на съединения с формула (I) и (I-a) от настоящото изобретение може да бъде извършено по конвергентен или последователен път на синтез. Отделните методи на синтез на съединенията с формула (I) и (I-a) са показани на следните реакционни схеми. Необходимите умения за получаване и пречистване на съединенията с формула (I) и (I-a) и на междинните съединения, водещи до тези съединения, са известни на специалиста в тази област. Методите за пречистване включват, но без да се ограничават до тях, нормално- или обратнофазова хроматография, прекристализация и дестилация.

Предпочитаните методи за получаване на съединенията от настоящото изобретение включват, но без да се ограничават до тях, тези, показани в долните схеми и примери. Заместителите са както са описани и дефинирани в претенциите. Всичките цитирани тук източници са включени в тяхната цялост за позоваване.

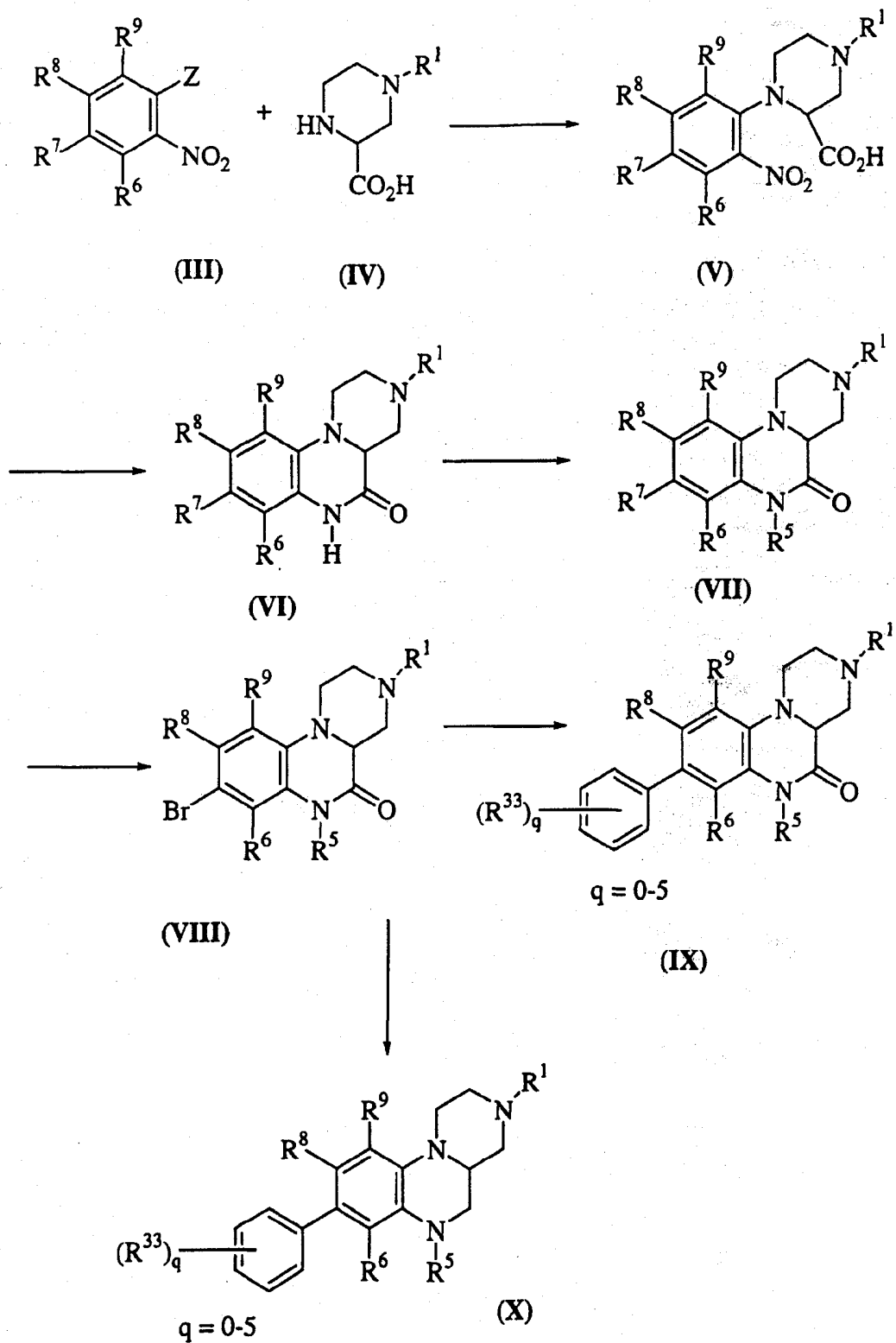
Новите съединения от изобретението могат да бъдат получени при използване на реакциите и техниките, описани в тази част.

Реакциите се извършват в разтворител, подходящ за използваните реагенти и материали и удобен за извършване на превръщанията. Също така трябва да се разбира, че в описанието на дадените по-долу методи на синтез предложените реакционни условия, включващи избор на разтворител, реакционна атмосфера, реакционна температура, продължителност на експеримента и методите на обработка са избрани така, че това да бъдат стандартните за тази реакция условия, познати на специалиста в тази област. За специалиста в областта на органичния синтез е разбираемо, че функционалната група, участваща в молекулата, трябва да съответства на предлаганите реагенти и реакции. Такива ограничения за съвместимост на заместителите с реакционните условия са ясни за специалиста и тогава трябва да се използват алтернативни методи.

Съединения с формула (I) от изобретението могат да бъдат получени, както е показано на Схема 1. Така получаването на нитроарилово производно (V) се постига чрез третиране на защитената ($R^1=CBz$) пиперидинкарбоксилна киселина (IV) и нитрофенилното съединение (III), където $Z=Cl$, Br или F , с подходяща база, като триетиламин в инертен разтворител, като DMSO, при повишена температура ($60-150^{\circ}C$). Редукцията на нитрогрупата се постига по различни методи, например с желязо в оцетна киселина (виж Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984). Допълнителното загряване при повишена температура предизвиква циклизация на производните от типа (VI). Този лактам може да бъде алкилиран чрез третиране с подходяща база, като натриев хидрид, последвано от прибавяне на алкилхалогенид, като метилйодид, при което се получават производни от типа (VII). По-нататъшно обработване на ароматния пръстен може да бъде

извършено чрез следните процедури. Когато $R^7=H$, производните (VI) или (VII) могат да бъдат селективно бромирани с NBS в DMF при $0^\circ C$ до получаване на бромоарилови производни от типа (VIII). Специалистът в тази област би преценил ползата от арилбромидите от типа (VIII) за осигуряване на възможност за свързване на тази структура с арилборна киселина до получаване на биарилови производни от типа (IX). Тази трансформация, известна като свързване на Suzuki, се използва за получаване на много видове функционализирани производни. За преглед на основните източници за катализирани от паладий реакции на крос-свързване виж Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457. Един такъв метод е свързан с третиране на арилбромид (VIII) с функционализирана арилборна киселина в присъствието на Pd(0) катализатори като $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ и подходящи лиганди като PPh_3 , $AsPh_3$ и др. или други като Pd(0) катализатор и база като Na_2CO_3 или Et_3N в подходящ разтворител като DMF, толуен, THF, DME или др., до получаване на свързаното производно (IX). Алтернативно, редукция на лактамкарбонила (VIII) с редуциращо средство като дибал или BH_3 , последвана от присъединяване на Suzuki, дава производни от типа (X). В допълнение, получаването на арилборна киселина от бромното производно (VIII) (т.е. (J, $R^7=B(OH)_2$)) би дало възможност за по-голямо разнообразие при следващото свързване на тази арилборна киселина с достъпни по търговски път халоароматни производни в подобна стратегия за свързване по Suzuki, както е описано, по-горе, до получаване на производни от типа (IX) и (X).

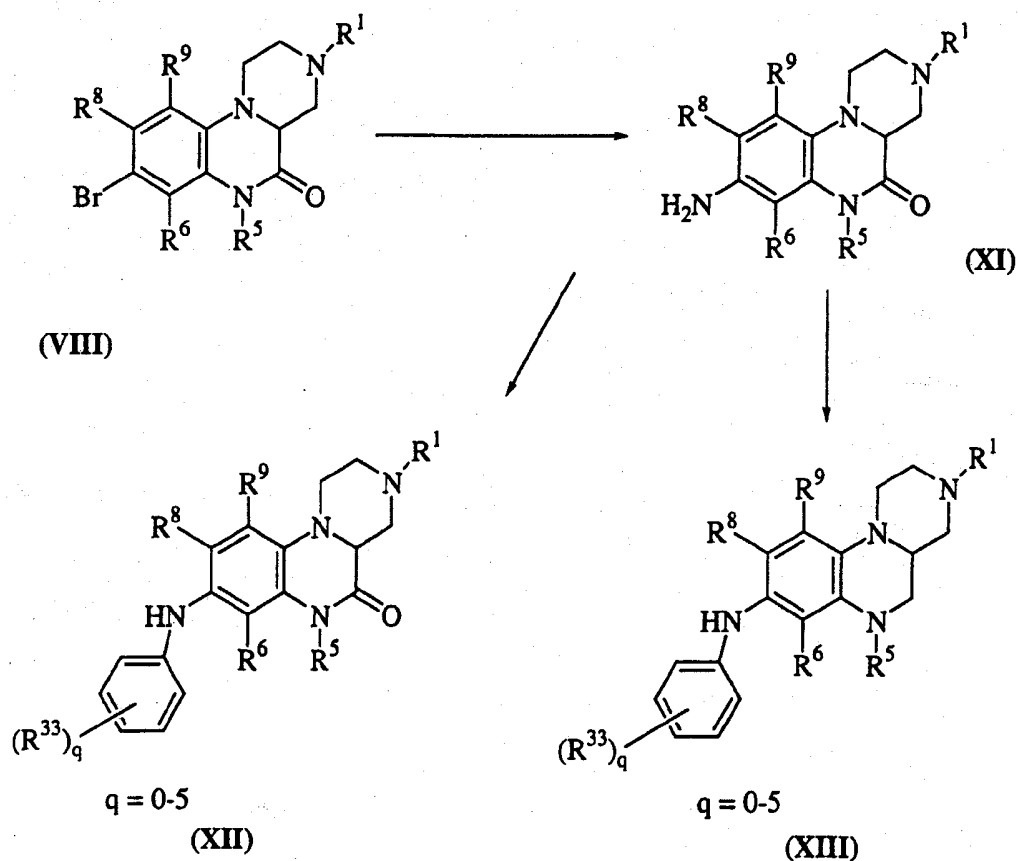
Схема 1



Получаването на азот-свързани биарилови производни е описано в Схема 2. Третирането на арилбромидни производни от

типа (VIII) с дифенилметилимин в условия на катализа $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP, последвано от базична хидролиза ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , MeOH) на имида, дава първичното аминно производно (XI). Свързването на тези анилини с различни арилбромиди в условията на $\text{Pd}(0)$ катализа дава аминно свързани биарилови производни от типа (XII) (виж A. S. Guram, R. A. Rennels and S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 1348). Тези лактамни производни могат също така да бъдат алкилирани и допълнително редуцирани до амин, както беше описано преди това, и след това свързани, давайки производни от типа (XIII).

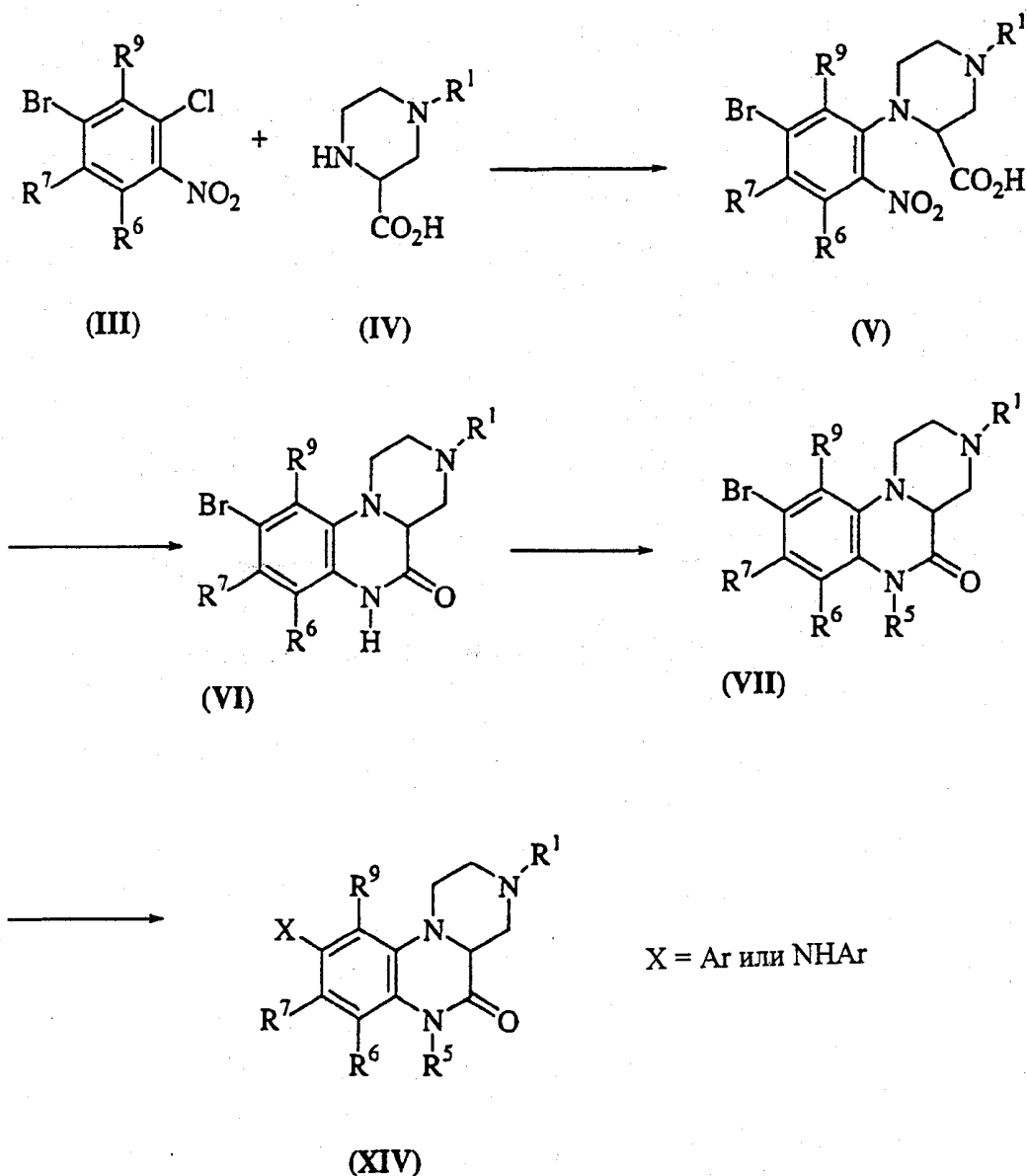
СХЕМА 2



В условията на настоящия протокол не е възможно селективно бромидане на различни места (R^6 , R^8 и R^9) в производните от типа (VII) (Схема 1). Започването на синтеза от Схема 1 на производни от типа (VIII) с халогенна или нитро група при R^6 , R^8 или R^9 дава възможност за получаването на R^6 , R^8 и R^9 биарилови или N-

арилови производни. Използването на арилова нитрогрупа за осъществяване на това свързване или директно през диазониевата сол, или индиректно чрез превръщане на диазониевата сол в арилбромид в реакционните условия на Sandoz (виж Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989) е алтернативен път за синтеза на R^6 , R^8 и R^9 заместени производни. Схема 3 показва пример за този начин за получаване ($R^8=Br$) на арилови и N-арилови производни от типа (XIV) посредством описания по-горе при Схеми 1 и 2 протокол.

СХЕМА 3



По-високо заместени нитробензенови изходни съединения могат да бъдат получени чрез традиционните обработки (т.е. ароматно заместване), известни на специалистите (виж Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989).

Съответните енантиомери могат да бъдат изолирани чрез разделяне на рацемичната смес на (I) в колона с хирална неподвижна фаза, като се използват методите на нормално- или обратнофазова HPLC. Алтернативно, диастереомерна смес от (I) може да бъде получена чрез третиране на (J, $R^1=H$) с подходяща хирална киселина (или подходящо активирано производно), например дибензоил-тартарат или др. (виж например Kinbara, K., et. al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 261; и Tomori, H., et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 3581). Диастереомерите могат след това да бъдат разделени по традиционните методи (например хроматография върху силикагел, прекристализация, HPLC и др.), последвани от отстраняване на хиралната добавка до получаване на енантиомерно чисто съединение (I).

В случаите, в които пиперадиновият азот по време на синтеза е защитен (например $R^1=Boc$, Bn , CBZ , CO_2R), защитата може да бъде отстранена в различни условия, както е описано в Greene, T. W., Wuts, P. G. W., *"Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition"*, John Wiley and Sons, Inc., New York, p. 309-405, 1991. Свободният амин е атакуван направо или може да бъде допълнително алкилиран, например чрез третиране с подходящо заместен алкилхалогенид (R^1Cl или R^1J) и база като $NaNH$ или KH до получаване на допълнителни съединения от типа (I), както е

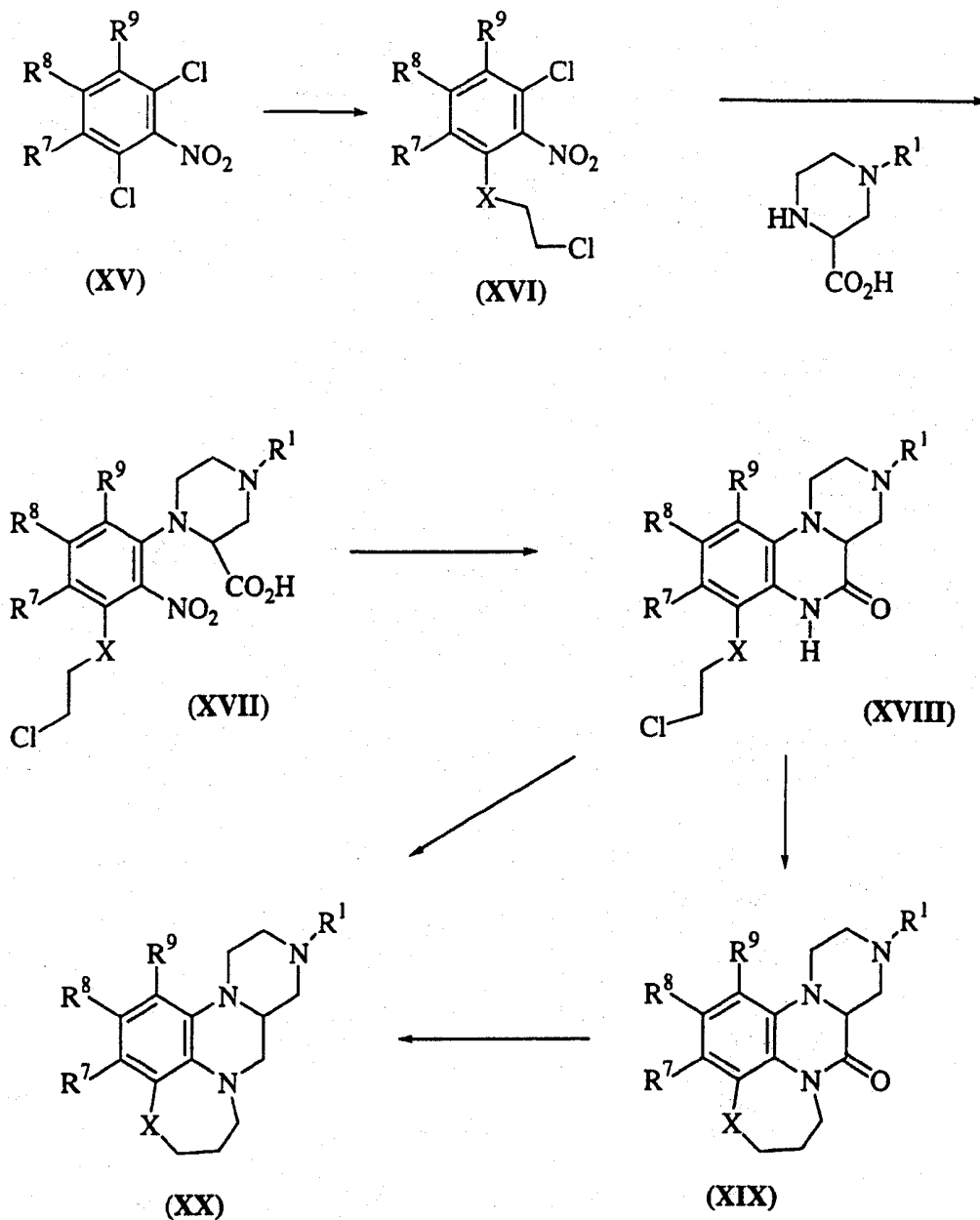
описано например от Glennon, R. A., et. al., Med. Chem. Res., 1996, 197.

Допълнително получаване на биарил- и/или NH-арил-свързани съединения от типа (IX), (X) и др. може да бъде постигнато чрез получаване на място на изходното хлоронитрофенилно съединение с необходимото арилово заместване. Например започването на синтеза с производно от типа (III), където R^6 , R^7 , R^8 или R^9 е арилов или NH-арилов заместител. Някои от методите за получаване на тези изходни вещества са описани тук и са известни на специалиста в тази област.

Получаването на по-високо заместените съединения от типа (I-a) е показано на Схема 4. По-подробно описание на множеството използвани пръстенни системи и на методите за тяхното получаване са описани подробно в DM 7014. Тези методи са удобни за получаването на описаните тук производни от типа (I-a). Подходящото за това алкилиране на дихлоронитрофенилно производно от типа (XV) с нуклеофилен алкилхалогенид ($X=OH$, SH , NHR) (както е описано от Kharasch, N., Langford, R. B., J. Org. Chem., 1963, 1903) и подходяща база дава нитроариловото производно (XVI). Разработването на тези функционализирани производни е направено както преди това (виж Схема 1). Прибавянето на пиперидинкарбоксилна киселина дава производни от типа (XVII), като при следващата редукция на нитрогрупата се получават циклизираните производни (XVIII). Циклизацията на крайния пръстен може да бъде извършена върху всеки лактам (XVIII) до получаване на тетрацикъл от типа (XIX) или преди редукция на амидната група на (XVIII), последвана от катализирана от база циклизация до получаване на тетрациклените аминни

производни (XX). По подобен начин редукцията на лактамната структура на (XIX) с подходящо редуциращо средство като DIBAL или BH_3 дава аминните производни (XX). Допълнителното включване на ариловите и NH-ариловите групи в ароматния пръстен се извършва, както е описано преди това. Освен това тези по-силно функционализирани нови тетрациклени пръстенни системи могат да бъдат дериватизирани при ариловия пръстен по редица сходни методи. Съществува голям брой методи и протоколи за функционализиране на халоароматни, арилдiazониеви и арилтрифлуорометансулфонатни съединения. Тези методи са известни в практиката и са описани например от Stanforth, S. P., *Tetrahedron*, 1998, 263; Buchwald, S. L., et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 9722; Stille, J. K., et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 7500. Между тези методи са биариловите свързвания, алкилиранията, ацилиранията, аминиранията и амидиранията. Последното десетилетие е изследвана в дълбочина възможността за катализирана от паладий функционализация на ароматни ядра. Отличен преглед на тази област може да бъде намерен в J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, New York, 1995.

CXEMA 4



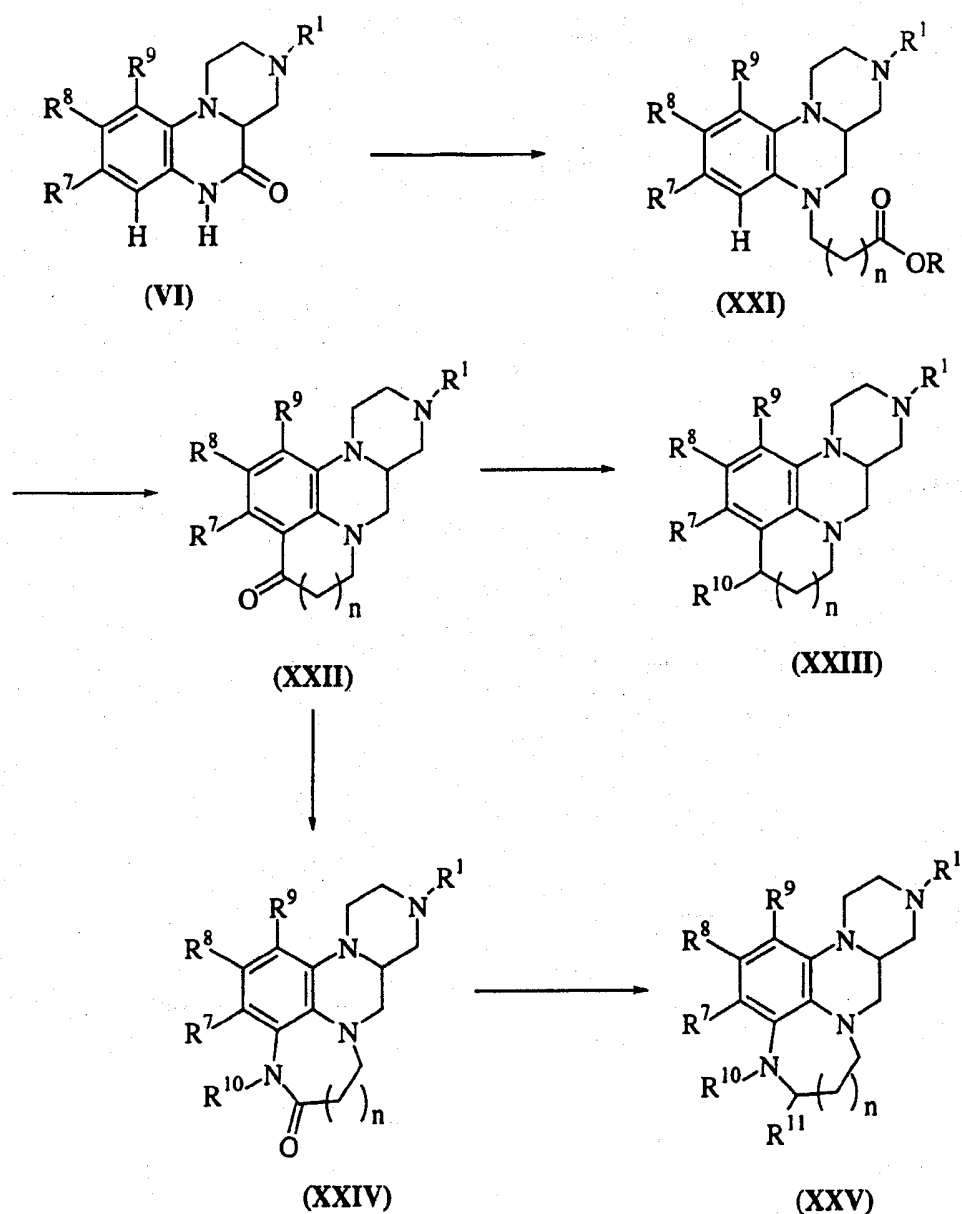
Алтернативен път към заместените кондензирани анилини (I-a) е показан на Схема 5. Като се използват производни от типа (VI) с $R^6=H$, лактамът може да бъде редуциран до съответния амин с DIBAL или др. Допълнителното третиране с база, например с NaN , и алкилирането на амина например с халоалкилкарбоксилна киселина (или еквивалентна активирана халоалкилкарбоксилна

киселина, (например киселинен халогенид, смесен анхидрид, акрилова киселина, акрилоилов хлорид и др.)) дава производното (XXI), което когато се третира в условията на ацилиране по Friedel-Crafts (за различни условия и протоколи виж Ed. G. A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1964, Vol 3, част 1 и 2 или Chem. Rev., 1955, 229 или Olah, G. A., "Friedel-Crafts Chemistry", Wiley Interscience, New York, 1973), например силни люисови киселини (AlCl_3 , FeCl_3 и др.), дава цикличните алкилфенони (XXII). Разработването на това производно чрез редукция на кетона с подходящо редуциращо средство или реакция на Wittig за получаване на олефин от кетон при стандартни условия би дала голямо разнообразие при получаването на съединения от типа (XXIII). Тези и други условия на превръщане са известни на специалиста в тази област и примери за тях могат да бъдат намерени в Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989.

Включването на азотна група в производни от типа (XXII) може да бъде извършено по няколко начина. Например прегрупиране на Schmidt (както е описано от Smith, P. A. S., J. Am. Chem. Soc., 1948, 320) се извършва чрез третиране на карбонилното производно (XXII) с NaN_3 и метансулфонова киселина до получаване на бицикления лактам (XXIV). По друг начин това превръщане може да бъде извършено по протокола за прегрупиране на Hoffmann (виж например Dike, S. Y., et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383) чрез първоначално получаване на оксимното производно на (XXII) чрез третиране с хидроксиламин хидрохлорид. Допълнителното прегрупиране до лактам се извършва ефективно чрез загряване в полифосфорна киселина, при което се получава лактама (XXIV). Редукцията на лактама (XXIV) може да бъде осъществена с редица редуциращи средства, например DIBAL, Red-Al и др., като се получава анилина (XXV). Алтернативно

третирането на лактама с диметилтитаноцен (Petasis, N., et.al.), последвано от катализирано от Pd/C хидрогениране дава аминното производно (XXV), в което $R^{11} = \text{Me}$. Могат да бъдат използвани стандартните условия за алкилиране на амина или лактама (R^{10}), при което се получават по-високо заместени производни от типа (XXIV) и (XXV).

СХЕМА 5



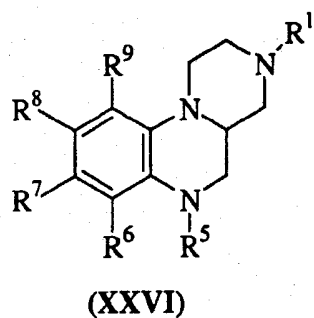
Както беше описано преди това, вкарването на арилова или NH-арилова рупа в ароматния пръстен на производни от типа (XXII)-(XXV) може да бъде извършено по редица начини в зависимост от заместването на ароматния пръстен.

Освен това и като разширение на този подход за бързо получаване на голям брой биарил-, NH-арил- и арилзаместени производни, тези различни бромидни производни (например VII и VIII и съответните тетрациклени бромирани производни) могат да бъдат свързани с твърда подложка. След това може да бъде извършено свързване на Suzuki върху твърдата подложка, както е показано на Схема 6. Като пример за този подход е третирането на арилбромид на производни от типа (XXVI, $R^1=CBz$) с H_2 и Pd/C за отстраняване на защитната CBz група, последвано от екстракция с воден разтвор на база, при което се получава свободния амин (XXVI, $R^1=H$). Свободният амин може да бъде зареден върху подходяща твърда подложка като (XXVII) при използване на условия, известни на специалиста в тази област. Така р-нитрофенилхлороформатна Wang-смола (XXVII), която може да бъде получена по търговски път от източници като Novabiochem, Inc., се оставя да набъбне в подходящ разтворител като N-метил-пиролидинон и се третира с 1.5 екв. амин до получаване на функционализираната смола (XXVIII). След това се извършва свързване по Suzuki в съответния ред чрез третиране на смолите (XXVIII) с подходящ източник на паладий като $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(dppf)Cl_2$ и подходяща база като 2М воден разтвор на K_2CO_3 или Na_2CO_3 или триетиламин с излишък от (обикновено 5 екв.) арилборна киселина (методите на свързване на Suzuki в твърда фаза и други паладиеви свързвания са известни на специалиста в тази област, виж например L. A. Thompson and J. A. Ellman, Chem. Rev.

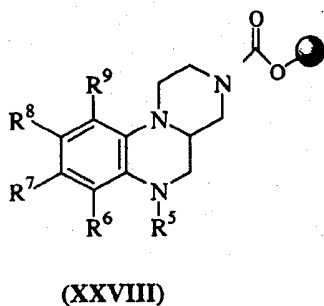
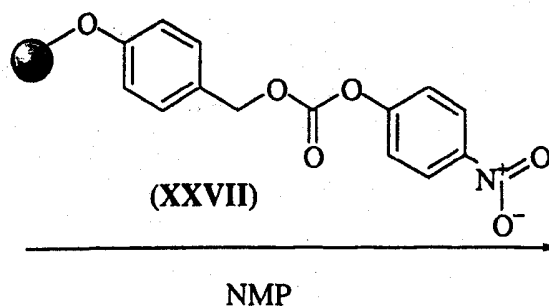
1996, 96, (1), 555-600). Свързването може да бъде повторено, за да се осигури пълното превръщане в желанния свързан продукт. Отделянето от твърдата подложка чрез третиране с TFA дава съответните функционализирани производни (XXIX) под формата на техните трифлуороцетатни соли.

СХЕМА 6

● = Зърна от полистирен(1-2 % дивинилбензен)
съполимер

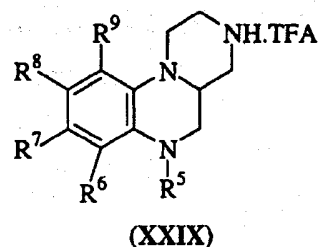


R^7, R^8 или $R^9 = \text{Br, J, N}_2, \text{OTf}$



R^7, R^8 или $R^9 = \text{Br, J, N}_2, \text{OTf}$

1. $\text{ArB}(\text{OH})_2$, Pd(0) кат.
 Na_2CO_3 , р-л, 60°C ,
Повторно свързване
→
2. TFA 5% Et_3SiH ,
стайна т-ра, 16 часа

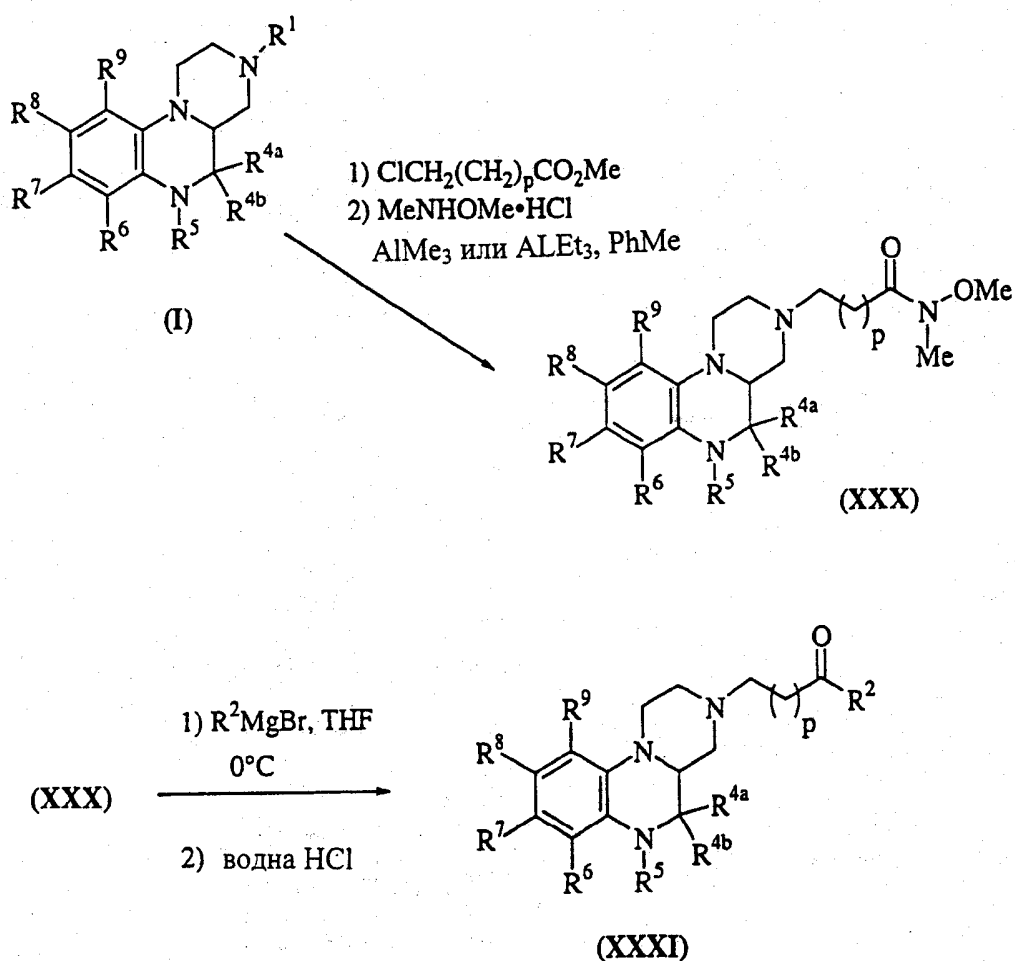


R^7, R^8 или $R^9 = \text{Ar, R, COR}$ и др.

Един метод за получаване на съединения с формула (I) и (I-a)

със заместени R^1 странични вериги по по-директен начин е показан на Схема 7. Алкилирането на пиперидиновия азот (I или II, $R^1=H$) с халоалкилов естер като $ClCH_2(CH_2)_pCO_2Me$ в присъствието на NaJ или KJ и база като K_2CO_3 , Na_2CO_3 или др. в диоксан, или THF, или друг такъв разтворител при загряване (виж Glennon, R. A., et. al., Med. Chem. Res., 1996, 197) дава R^1 -алкилирани естери. Допълнителното получаване на активирани амиди (XXX) се извършва чрез третиране на естера с N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид и люисова киселина като триметилалуминий или триетилалуминий в толуен (виж например Golec, J. M. C., et. al., Tetrahedron, 5 1994, 809) при $0^\circ C$. Третирането на амида (XXX) с редица органометални средства като гринярови реактиви R^2MgBr , алкил и ариллитиеви реактиви и др. (виж Sibi, M. P., et. al., Tetrahedron Lett., 1992, 1941; и по-общо House, H. O., Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Calif., 1972), в подходящ разтворител като THF, етер и др. при ниска температура дава заместените кетони (XXXI).

CXEMA 7



Подразбира се, че при заместители R^7 , R^8 , R^9 и R^1 съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат получени по редица начини, известни на специалиста в областта на органичния синтез. Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат синтезирани при използване на описаните тук методи, наред с синтезните методи, известни в областта на органичния синтез или техни варианти по преценка на специалиста в тази

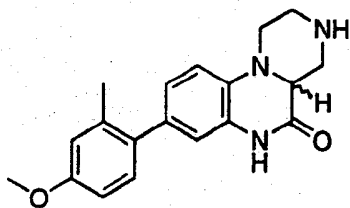
област. Допълнителните методи включват, но без да се ограничават до тях, описаните в патент на U.S. Ser. No. 09/594,954 (подаден на 15 юни 2000); U.S. Ser. No. 09/595,250 (подаден на 15 юни 2000); и U.S. Ser. No. 09/594,008 (подаден на 15 юни 2000); като и трите източника са включени тук в цялост за позоваване.

Разбираемо е също така, че при заместители R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n и X, съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат синтезирани при използване на допълнителните методи, описани в DuPont Pharmaceuticals Американска предварителна патентна заявка, Ser. No. 60/256,745 (подадена на 20 декември 2000) и U.S. Ser. No. 60/256,740 (подадена на 20 декември 2000), включени тук в цялост за позоваване, наред със синтезните методи, известни в областта на органичния синтез или техни варианти по преценка на специалиста в тази област.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Получаване на 8-(4-метокси-2-метилфенил)-2,3,4,4а-тетрахидро-1Н-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6Н)-он



Етап А. Към разтвор на пиперазин-2-карбоксилна киселина дихидрохлорид (10 g, 49 mmol) в 40 ml вода се прибавя воден разтвор на натриев хидрохлорид (39 ml, 2.5 M). Прибавя се разтвор на мед(II) сулфат пентахидрат (6.5 g, 26 mmol) в 80 ml вода и тъмносиният разтвор се охлажда до 5°C. На една порция се прибавя

натриев бикарбонат (5 g, 59 mmol), последван от прибавен на капки за 10 минути бензилхлороформат (7.7 ml, 54 mmol) в 40 ml диоксан. Прибавя се натриев бикарбонат, за да се поддържа разтворът базичен. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 16 часа. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, като се получава 4-карбобензилоксипиперазин-2-карбоксилна киселина, меден хелат, използван направо в следващия етап.

Етап В. Към разтвор на 4-карбобензилоксипиперазин-2-карбоксилна киселина, меден хелат в 750 ml вода се прибавя етилендиаминтетраоцетна киселина, динатриева сол, дихидрат (7.9 g, 21 mmol). Сместа се загрява до 80°C в продължение на 3 часа. Реакционната смес след това се охлажда до стайна температура и се концентрира до сухо. Остатъкът се разтваря в 100 ml DMSO. Прибавят се 2-флуоронитробензен (4.9 g, 35 mmol) и триетиламин (20 ml, 143 mmol) и разтворът се загрява до 60°C в продължение на 16 часа. Тъмната реакционна смес се охлажда до стайна температура. Прбавя се концентрирана HCl до pH 3. Разтворът след това се разрежда с 500 ml вода и водният слой се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с вода, изсушават се над MgSO₄ и се концентрират, като се получава 4-карбобензилокси-1-(2-нитрофенил)пиперазин-2-карбоксилна киселина, която се използва направо в следващия етап.

Етап С. Към разтвор на горната 4-карбобензилокси-1-(2-нитрофенил)пиперазин-2-карбоксилна киселина в 200 ml ледена оцетна киселина, затоплена до 60°C, на порции се прибавя железен прах (16 g). Реакционната смес се загрява в продължение на 3 часа при 60°C. Охлажда се до стайна температура и се прибавя 1N HCl. Получената утайка се отделя чрез филтруване и се изсушава. Суровото вещество се разтваря в метиленхлорид и се прекарва през

слой от силикагел, елуиран с 40% етилацетат/хексани. Филтратът се концентрира, като се получава 3-карбобензилокси-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-он под формата на бяло твърдо вещество (7.98 g, 68% за трите етапа). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.38 (m, 5H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 5.18-5.19 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 1.65 (s, 1H) ppm. MS (ESI) $m/z=338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап D. Към разтвор на 3-карбобензилокси-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-он (4.0 g, 11.9 mmol) в 30 ml DMF, охладен до 0°C за 20 минути се прибавя разтвор на N-бромосукцинимид в 30 ml DMF. Оранжевата реакционна смес се разбърква при 0°C в продължение на още 1.5 часа. Прибавя се вода и водният слой се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с вода, изсушават се над MgSO_4 и се концентрират до жълто твърдо вещество. Суровото вещество се прекристализира в горещ етилацетат, давайки 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]-хиноксалин-5(6H)-он под формата на бяло твърдо вещество (3.84 g, 78% добив от прекристализацията). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.38 (m, 5H), 7.12 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.1$, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 2.73-2.96 (m, 1H), 1.61 (s, 1H) ppm. MS (ESI) $m/z=416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

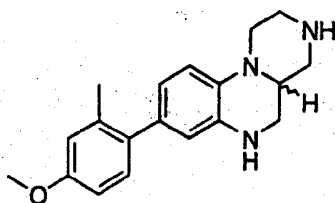
Етап E: Процедура на свързване: Към разтвор на 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]-хиноксалин-5(6H)-он (415 mg, 1 mmol) в бензен (10 ml) се прибавя 2-метил-4-метоксибензенборна киселина (332 mg, 2 mmol), 2M Na_2CO_3 (2 ml) и дихлоробис(трифенилфосфин)паладий(II) (35 mg, 0.05 mmol). Реакционната смес се дегазира и се загрява при кипене

в продължение на 16 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се концентрира до черен остатък. Остатъкът се смесва с етилацетат и се филтрува, като се получава 3-карбобензилокси-8-(4-метокси-2-метилфенил)-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-он (297 mg, 65%).

Етап F: Процедура на освобождаване от защита: Към разтвор на 3-карбобензилокси-8-(4-метокси-2-метилфенил)-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-он (0.38 mmol) в 6 ml абсолютен етанол се прибавя 10% Pd/C (150 mg) и излишък от циклохексан (3 ml). Черната реакционна смес се загрява до кипене. След 5 часа сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през слой от целит, добре промит с метанол. Филтратът се концентрира до безцветен остатък. Суровото вещество се пречиства посредством радиална PLC (1 mm диск, зареждане и елуиране с метанол) до получаване на съединението от заглавието под формата на безцветно масло (30 mg, 24%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.79-3.01 (m, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $m/z = 324.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2

Получаване на 8-(4-метокси-2-метилфенил)-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин



Етап А: Към разтвор на 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-он (2.15 g, 5.2 mmol) в 30 ml THF, охладен до 0°C, се прибавя разтвор на BH_3 -THF

комплекс (16.25 ml, 16.25 mmol, 1M в THF). Реакционната смес се оставя да се затопли бавно до стайна температура за 25 минути и се загрева до кипене. След 1.5 часа реакционната смес се охлажда до стайна температура. Прибавя се метанол и сместа се концентрира до жълт остатък. Операцията се повтаря. Суровото вещество се пречиства посредством колонна хроматография с използване на Biotage© Flash 40i (4.0 x 15.0 cm колона, зареждане и елуиране с метиленхлорид), давайки 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]хиноксалин под формата на бяло твърдо вещество (1.26 g, 60%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ. 7.34-7.38 (m, 5H), 6.72-6.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.53-6.59 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 1.58 (s, 1H) ppm. MS (ESI) m/z=402 [M+H]⁺.

Етап В: Обща процедура на свързване: Към разтвор на 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]-хиноксалин (0.5 mmol) в 5 ml бензен се прибавя борна киселина (1.0 mmol), 2M воден разтвор на Na₂CO₃ (1 ml) и дихлоробис-(трифенилфосфин)паладий(II) (0.025 mmol). Реакционната смес се дегазира напълно и се загрева до кипене в продължение на 16 часа. Черната реакционна смес след това се охлажда до стайна температура и се концентрира до черен остатък. Последният се разтваря в метиленхлорид и се прекарва през слой от силикагел, елуиран с 40% етилацетат/хексани. Филтратът се концентрира до сух остатък. Суровото вещество се пречиства посредством радиална PLC (1 mm диск, зареждане и елуиране с 20% етилацетат/хексани), давайки свързания продукт под формата на бяла пена.

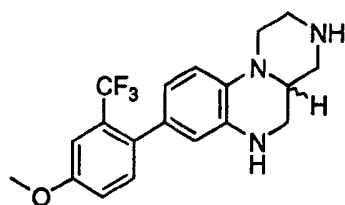
Етап С: Обща процедура на освобождаване от защита: Към разтвор на защитения с CBz свързан продукт (0.21 mmol) в 4 ml абсолютен етанол се прибавя 10% Pd/C и излишък от циклохексен (2 ml).

Черната реакционна смес се загрява до кипене. След 4 часа сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през слой от целит, добре промит с метанол. Филтратът се концентрира до безцветен остатък. Суровото вещество се пречиства посредством радиална PLC (1 mm диск, зареждане и елуиране с метанол), давайки вторичния амин под формата на бяла пена.

Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиразино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от етапи В и С, дадени по-горе, с общ добив 35%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.12-7.15 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 6.60 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.93-3.11 (m, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.27 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $m/z=310$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3

Получаване на 8-[4-метокси-2-(трифлуорометил)фенил]-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиразино[1,2-а]хиноксалин

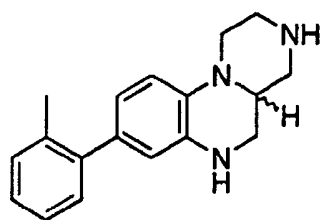


Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиразино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от Пример 2, Етапи В и С с общ добив 27%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20-7.25 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.861 (s,

3H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 4H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 1H) ppm. MS (ESI) $m/z=364$ $[M+H]^+$.

Пример 4

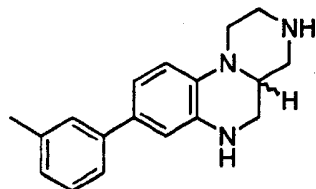
Получаване на 8-(2-метилфенил)-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]хиноксалин



Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от Пример 2, Етапи В и С с общ добив 24%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.19-7.26 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 2.94-3.32 (m, 6H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $m/z=280$ $[M+H]^+$.

Пример 5

Получаване на 8-(3-метилфенил)-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]хиноксалин

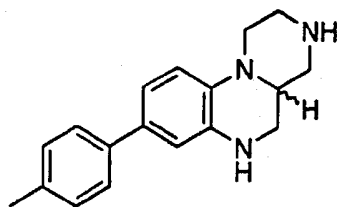


Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от

Пример 2, Етапи В и С с общ добив 12%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.28-7.33 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 1.8, 1\text{ H}$), 6.73-6.78 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.27-3.48 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $m/z=280$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6

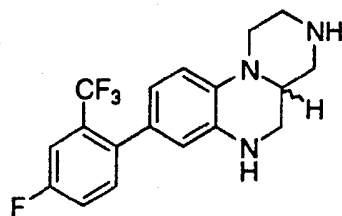
Получаване на 8-(4-метилфенил)-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]хиноксалин



Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от Пример 2, Етапи В и С с общ добив 10%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41 (d, $J = 8.4, 1\text{H}$), 7.18 (d, $J = 8.1, 1\text{H}$), 6.91 (dd, $J = 8.1, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 2.1, 1\text{H}$), 3.78 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $m/z=280$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7

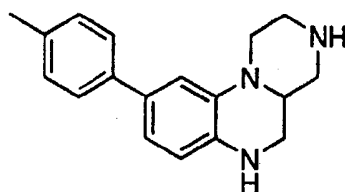
Получаване на 8-[4-флуоро-2-(трифлуорометил)фенил]-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиазино[1,2-а]хиноксалин



Съединението, посочено в заглавието, се получава от 8-бромо-3-карбобензилокси-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиразино[1,2-а]-хиноксалин и съответната борна киселина по общата процедура от Пример 2, Етапи В и С с общ добив 5%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69-7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 2.98-3.36 (m, 6H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H) ppm. MS (ESI) $m/z=352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8

Получаване на 9-(4-метилфенил)-2,3,4,4а,5,6-хексахидро-1Н-пиразино[1,2-а]хиноксалин



Етап А. Към разтвор на пиперазин-2-карбоксилна киселина дихидрохлорид (10 g, 49 mmol) в 40 ml вода се прибавя воден разтвор на натриев хидрохлорид (39 ml, 2.5 N). Прибавя се разтвор на мед(II) сулфат (6.5 g, 26 mmol) в 80 ml вода и тъмносиният разтвор се охлажда до 5°C. На една порция се прибавя натриев бикарбонат (5 g, 59 mmol), след което на капки за 10 минути се прибавя бензилхлороформат (7.7 ml, 54 mmol) в 40 ml диоксан. Прибавя се натриев бикарбонат за поддържане на разтвора базичен.

Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 16 часа. Утайката се отфилтрува и се изсушава, като се получава остатък от 4-карбобензил-оксипиперазин-2-карбоксилна киселина, меден хелат, който се използва направо в следващия етап.

Етап В. Към разтвор на 4-карбобензилоксипиперазин-2-карбоксилна киселина, меден хелат в 750 ml вода се прибавя етилендиаминтетраоцетна киселина, динатриева сол дихидрат (7.9 g, 21 mmol) и получената синя смес се загрева в продължение на 3 часа до 80°C. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се концентрира до сухо. Синият остатък се разтваря в 100 ml DMSO. Прибавят се 2,4-дихлоронитробензен (6.66 g, 35 mmol) и триетил амин (20 ml, 143 mmol) и разтворът се загрева до 60°C в продължение на 16 часа. Тъмната реакционна смес се охлажда до стайна температура. Прибавя се концентрирана HCl до pH = 3. След това разтворът се разрежда с 500 ml вода и водният слой се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с вода, изсушават се над MgSO₄ и се концентрират, като се получава 4-карбобензилокси-1-(4-хлоро-2-нитрофенил)пиперазин-2-карбоксилна киселина под формата на жълт остатък, използван направо в следващия етап.

Етап С. Към разтвор на горния остатък от 4-карбобензилокси-1-(4-хлоро-2-нитрофенил)пиперазин-2-карбоксилна киселина в 200 ml ледена оцетна киселина, затоплен до 60°C, на порции се прибавя железен прах (14 g). Реакционната смес се загрева в продължение на 3 часа при 60°C. Охлажда се до стайна температура и се прибавя 1N HCl. Получената утайка се отделя чрез филтруване и се изсушава. Суровото вещество се разтваря в метиленхлорид и се прекарва през слой от целит. Филтратът се концентрира до тъмночервен остатък. Последният се пречиства на колона Biotage

40i (4.0 x 15.0 cm, зареждане с метиленхлорид, елуиране с 30-50% етилацетат/хексани), давайки 9-хлоро-3-карбобензилокси-2,3,4,4a-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-a]хиноксалин-5(6H)-он под формата на белезникаво твърдо вещество (4.8 g, 37% добив за трите етапа). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.37 (m, 5H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z=372 [M+H]⁺.

Етап D. Към разтвор на 9-хлоро-3-карбобензилокси-2,3,4,4a-тетрахидро-1H-пиразино[1,2-a]хиноксалин-5(6H)-он (1.45 g, 3.9 mmol) в 50 ml THF се прибавя разтвор на боран-THF комплекс (1M в THF, 12.2 ml, 12.2 mmol). След 15 минути реакционната смес се загрява до кипене. След като MS покаже липса на изходното съединение, реакционната смес се охлажда до стайна температура. Прибавя се метанол и разтворът се концентрира до жълт остатък. Процедурата се повтаря и суровото вещество се пречиства посредством колонна хроматография с използване на колона Biotage© Flash 40i (4.0 x 15.0 cm, зареждане с метиленхлорид, елуиране с 25-30% етилацетат/хексани), давайки 9-хлоро-3-карбобензилокси-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]-хиноксалин под формата на белезникаво твърдо вещество (898.3 mg, 65%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.38 (m, 5H), 6.56-6.66 (m, 2H), 6.37-6.40 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z=358 [M+H]⁺.

Етап E. В двугърла облодънна колба, заредена с аргон се прибавят паладий(II) ацетат (4 mg, 0.0195 mmol), 2-дициклохексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (10 mg, 0.02925 mmol), р-толилборна киселина (80 mg, 0.59 mmol), калиев флуорид (68 mg, 1.17 mmol) и 9-хлоро-3-карбобензилокси-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]хиноксалин (140 mg, 0.39 mmol). Прибавя се 1 ml

дегазиран 1,4-диоксан и реакционната смес се дегазира и се загрева до 100°C в продължение на 20 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с етер. Прибавя се 1N NaOH и водният слой се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с луга, изсушават се над MgSO₄ и се концентрират до жълт остатък. Суровото вещество се пречиства посредством радиална PLC (1 mm диск, зареждане с метиленхлорид, елуиране с 20- 40% етилацетат/хексани), давайки 9-(4-метилфенил)-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]-хиноксалин под формата на жълта пяна (0.23 mmol, 60%).

Етап F. Към разтвор на 9-(4-метилфенил)-2,3,4,4a,5,6-хексахидро-1H-пиразино[1,2-a]хиноксалин (96 mg, 0.23 mmol) в 4 ml абсолютен етанол се прибавя 10% Pd/C (95 mg) и излишък от циклохексен (2 ml). Черната реакционна смес се загрева до кипене. След 6 часа сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през слой от целит, добре промит с метанол. Филтратът се концентрира до жълто масло. Последното се пречиства посредством обратнофазова HPLC, давайки съединението, посочено в заглавието под формата на ди-TFA сол (30 mg, 26%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 6.87-7.44 (m, 7H), 3.24-3.43 (br m, 6 H), 2.95 (br m, 1H), 2.34-2.44 (br m, 2 H), 1.99 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z=280.3 [M+H]⁺.

Полезност

Съединенията от настоящото изобретение са от терапевтична полза при болести или разстройства, включващи невротрансмитера серотонин (5-хидрокситриптамин или 5-HT) и агонизъм или антагонизъм към 5-HT₂ рецептори, както е показано при описаните по-долу анализи. Терапевтичната полза при тези болести или разстройства може да е свързана с редица биологични процеси, които се влияят от серотонин, в това число, но без да се ограничават до тях, апетит, настроение, сън, сексуална активност и артериална

констрикция. Тези биологични процеси могат също така да бъдат важни за редица разстройства на централната нервна система (CNS), включително тези, свързани с афективни разстройства на безпокойство, психоза и шизофрения, както и, разстройства в приемането на храна като анорексия, булемия и затлъстяване. Съединенията от настоящото изобретение са от потенциална терапевтична полза за други състояния, в които е замесен серотонина, като мигрена, нарушение с дефицит на внимание или хиперактивно разстройство с дефицит на внимание, на пристрастяване и obsесивно-компулсивно разстройство, както и състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция на моториката на стомашно-чревния тракт. Накрая, съединенията от настоящото изобретение са с потенциална терапевтична полза при невродегенеративни болести и травматични състояния, например болест на Alzheimer и мозъчна/гръбначно-мозъчна травма.

Фармакологичният анализ на всяко съединение по отношение на агонизъм или антагонизъм към 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите се състои от изследвания *in vitro* и *in vivo*. В *in vitro* анализите се включва определяне на K_i при 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите и оценка на функционалната (например агонизъм или антагонизъм) активност към всеки рецепторен клас посредством анализи с IP3 хидролиза. Проведени са допълнителни рецепторни анализи за определяне на рецепторната специфичност за 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецептори спрямо моноамин и "nuisance" рецептори (например хистаминов, допаминов и мускаринов). Съединението се счита за активен 5-HT_{2A} антагонист или 5-HT_{2C} агонист, ако показва стойност за IC₅₀ или за K_i , по-малка от около 50 микромола; за предпочитане по-малка от около 0.1 микромола; повече предпочитано по-малка от около 0.01 микромола. При използване на описаните тук анализи, съединенията от настоящото изобретение

показват IC_{50} стойност по-малка от около 50 микромола за 5-HT_{2A} антагонизъм или 5-HT_{2C} агонизъм.

Анализите *in vivo* дават оценка за активността на съединенията при редица поведенчески парадигми (модели), в това число потрепване на главата, модели на остро и хронично нарушение на храненето, модели на безпокойство и депресия (заучена безпомощност, повдигнат плус-лабиринт, Geller-Siefter, обусловено вкусово отвръщане, вкусова реактивност, остатъчно чувство за ситост. Съвкупно тези модели отразяват активността като 5-HT_{2A} антагонисти (модели на хипазиново потрепване на главата и на депресия) или 5-HT_{2C} агонисти (модели на хранене, на безпокойство, на депресия) и предоставят информация за бионаличността, метаболизма и фармакокинетиката.

Експериментите на свързване с радиолиганди се извършват върху рекомбинантни човешки 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецептори, експресирани в HEK293E клетки. Афинитетът на съединенията от настоящото изобретение да се свързват с тези рецептори се определя чрез тяхната способност да се конкурират с [¹²⁵J]-1-(2,5-диметокси-4-йодофенил)-2-амино-пропан (DOJ), при свързване с 5-HT_{2A} или 5-HT_{2C}. Основните източници за анализите на свързване включват 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainwright DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT₂ receptor subfamily. *Life Sci.*, 59(13):1081-95. *J Med Chem* 1988 Jan;31(1):5-7; 2) Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [¹²⁵J]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT₂ serotonin receptors. *J Med. Chem.* 31(1):5-7 и 3) Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman B J, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin

with 5-hydroxytryptamine_{1C} and 5-hydroxytryptamine₂ receptors. Mol Pharmacol., 42(2):328-35.

Функционалните свойства на съединения (ефикасност и сила) се определят в цели клетки, експресиращи 5-HT_{2A} или 5-HT_{2C} рецептори чрез оценка на тяхната способност да стимулират или инхибират опосредствана от рецептор фосфоинозитолова хидролиза. Използваните процедури са описани по-долу.

***In vitro* анализи на свързване**

Устойчива експресия на 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецептори в HEK293E клетки

Получени са устойчиви клетъчни линии чрез трансфектиране на 293EBNA клетки с плаزمиди, съдържащи човешка 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} или 5-HT_{2C} (VNV конструирана изоформа) cDNA с използване на калциев фосфат. Тези плазмиди съдържат също така ранен промотор за незабавна експресия на рецептора на цитомегаловируса (CMV) и EBV oriP за тяхното поддържане като екстрахромозомен елемент и hph ген от E. Coli, който осигурява устойчивостта към хигромицин В (Horlick et al., 1997). Трансфектираните клетки се държат в модифицирана по Dulbecco среда на Eagle (DMEM), съдържаща диализиран 10% зародишен волски серум при 37°C във влажна среда (5% CO₂) в продължение на 10 дни. 5-HT_{2A} клетките се адаптират за преработка в голям обем към култура, култивирана в спинер матрак, където и без това се поддържат като адхерентни култури другите линии. В деня на събиране на културата, клетките се промиват с фосфатно буфериран физиологичен разтвор (PBS), преброяват се и се съхраняват при -80°C.

Подготовка на мембраните

В деня на анализа пелетите от цели клетки (съдържащи около 1×10^8 клетки), експресиращи 5-HT_{2A} или 5-HT_{2C} рецептор се размразяват върху лед и се хомогенизирани в 50 mM Tris HCl (pH 7.7), съдържаща 1.0 mM EDTA с използване на Brinkman Polytron (PT-10, положение 6 в продължение на 10 секунди). Хомогенатът се центрофугира при 48,000 x g в продължение на 10 минути и получената пелета се промива двукратно при повтарящи се етапи на хомогенизиране и центрофугиране. Крайната пелета се ресуспендирана в буфер за тъкани и белтъкът се определя чрез анализа на бихихонинова киселина (BCA) (Pierce Co., IL) с използване на волски серумен албумин като стандарт.

Анализ на радиолигандно свързване за 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите

Афинитетът на свързване (K_i стойностите) на съединенията по отношение на човешки рекомбинантни 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C} рецептори се определя чрез изследване на радиолигандно свързване (Fitzgerald et al., 1999). Анализите се извършват в налични полипропиленови 96-гнездови дискове (Costar Corp., Кеймбридж, Масачузет) и се инициират чрез прибавяне на мембранен хомогенат от 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} или 5-HT_{2C} в тъканен буфер (10-30 (g на гнездо) за оценка на буфера (50 mM Tris HCl, 0.5 mM EDTA, 10 mM паргилин, 10 mM MgSO₄, 0.05% аскорбинова киселина, pH 7.5), съдържащ [¹²⁵I]DOJ - за 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите (0.3-0.5 nM, крайна концентрация) или [³H]LSD (2-2.5 nM, крайна концентрация) - за 5-HT_{2B} рецептора, с или без участие на конкурентно лекарство (т.е. новосинтезираните химични единици). Като типичен конкурентен експеримент фиксираната концентрация на радиолиганд се сравнява с дублираните концентрации на лиганди (12 концентрации в интерваба от 10 пикомола до 10

микромола). Реакционните смеси се инкубират за достигане на равновесие в продължение на 45 минути при 37°C и инкубацията се прекъсната чрез бързо филтруване (събиране на клетките; Inotech Biosystems Inc., Лансинг, Мичиган) върху GFF стъкло-влакнести филтри, предварително накснати в 0.3% полиетилеимин. Филтрите се промиват в леденостуден 50 mM Tris HCl буфер (pH 7.5) и след това се преброяват в гама-брояч - за анализ на 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} или чрез течна сцинтилационна спектроскопия - за анализ на 5-HT_{2B}.

Изследвания на фосфоинозитидната хидролиза

Способността на новосинтезираните съединения да стимулират фосфоинозитидната (PI) хидролиза се наблюдава в цели клетки с използване на вариант (Egan et al., 1998) на описания преди това протокол (Berridge et al., 1982). НЕК293Е клетки, експресиращи човешки 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} или 5-HT_{2C} рецептор, се събират с 0.5 mM EDTA и се поставят при плътност 100,000/гнездо върху 24-гнездови дискове, покрити с поли-D-лизин (Bioscoat; Becton Dickinson, Бедфорд, Масачузет) в модифициран по Dulbecco серум на Eagle (DMEM; Gibco BRL), съдържащ глюкоза с голяма концентрация, 2 mM глутамин, 10% диализиран зародишен телешки серум, 250 (g/ml хигромицин В и 250 g/ml G418. След 24-48 часов период растежната среда се отстранява и заменя с DMEM без зародишен телешки серум и инозитол (Gibco BRL). След това клетките се инкубират в продължение на 16-18 часа с DMEM (без серум и инозитол), съдържаща муо-[³H]инозитол с крайна концентрация 0.5 μ Ci/гнездо. След тази инкубация клетките се промиват с DMEM (без серум или инозитол), съдържаща 10 mM LiCl и 10M паргилин, след което се инкубират в продължение на 30 минути със същата среда, но сега вече съдържаща едно от няколкото тествани съединения. Реакциите се прекъсват чрез

аспириране на средата и лизиране на клетките посредством замразяване - размразяване. [³H]фосфоинозитидите се екстрахират с хлороформ/метанол (1:2 v/v), разделят се чрез анионообменна хроматография (смола Bio-Rad AGI-X8) и се преброяват посредством течна сцинтилационна спектроскопия, както беше описано преди това (Egan et al., 1998).

Анализ на данните

Привидните равновесни дисоционни константи (K_i's) от конкурентните експерименти са изчислени с използване на програма за построяване на крива на базата на итеративна нелинейна регресия (GraphPad Prism; Сан Диего, Калифорния). За експериментите на PI хидролиза, EC₅₀ са изчислени с използване на едностранен "псевдо" модел на Hill: $y = ((R_{max} - R_{min}) / (1 + R / EC_{50}^{nH})) + R_{min}$, където R = отговор (DeltaGraph, Монтерей, Калифорния). E_{max} (максимален отговор) за всяко съединение се получава от максимума на получената крива (чиста IP стимулация). Същинската активност (IA) се определя чрез изразяване на E_{max} на съединението като процент от E_{max} на 5-HT (IA=1.0).

In Vivo експерименти за серотонергични лиганди

Предклинична ефективност, сила на действие и склонност към странични ефекти.

а) Антисеротонинова ефективност

Антагонизмът на хипазин-индуцирано потрепване на главата у плъх.

Хипазинът, агонист при 5-HT рецептори, предизвиква характеристичен отговор на потрепване на главата у плъхове. 5-HT рецепторните антагонисти ефективно антагонизират този поведенчески ефект, индуциран от 5-HT агонист (Lucki et al., 1984).

Съответно, моделът на хипазин-индуцирано потрепване на главата у плъх може да действа като поведенческо съответствие *in vivo* на 5-HT рецепторното свързване. Съединенията се въвеждат 30 минути преди тестване на поведението (и 25 минути преди хипазина) и се определя съответстващия на дозата антагонизъм на хипазиновия готговор.

б) Антипсихотична ефикасност

Инхибиране на обусловен отговор на избягване (CAR) у плъх. Плъховете се тренират последователно да избягват (чрез катерене по стълб, провесен от тавана на опитната камера) електричен удар по ходилото (0.75 mA), подаван откъм решетъчния под на опитната камера. Всичките антипсихотични лекарства инхибират ефективно този обусловен отговор на избягване (Arnt, 1982). Способността на съединението да инхибира отговора се използва за определяне на антипсихотичната ефективност на потенциалните кандидати за лекарствени средства.

с) Склонност към екстрапирамидални странични ефекти

Индукциране на каталепсия у плъх.

Типичните антипсихотични лекарства в клинично ефективни дози предизвикват екстрапирамидални странични ефекти (EPS). Най-широко приемания предклиничен индикатор на опасността от екстрапирамидални странични ефекти у хора е синдрома на индуцирана от лекарства каталепсия у плъхове (Costall and Naylor, 1975), състояние, при което животното остава неподвижно в наложена отвън поза (аналогично на кататоничен ступор при хора). Плъховете са тествани с тест доза-отговор за предизвикване на каталепсия след орално въвеждане на съединенията.

d) Проникване в централната нервна система; *in vivo* окупиране на мозъчен рецептор

Свързване *in vivo*.

За определяне *in vivo* на степента на окупиране на рецептора се използва протокол на рецепторно свързване *in vivo*. Този метод използва подходящ радиолиганд и белязване на представляващия интерес рецептор. Например за определяне както на Дорамин D2, така и на 5-HT_{2A} рецептора *in vivo* може да се използва ³H-N-метил-спиперон (³H-NMSP) (Frost, et. al. 1987). Методът използва плъхове (или мишки), гладували една нощ. За определяне ефекта на съединенията върху представляващите интерес рецептори съединенията се дозират обикновено перорално, например в количество 2 µL/g телесно тегло под формата на суспензия в 0.25% метоцел. Изотопно белязаното съединение (в този пример ³H-NMSP) се прилага чрез интравенозно инжектиране в опашната вена (10 µCi изотоп/200 грама плъх). Използват се серия експерименти в зависимост от времето за определяне за определяне на оптималното време на свързване както за изотопно белязаното, така и за небелязаното съединение. Получените оптимални времена се използват за всички следващи експерименти доза/отговор. След излагане за подходящото време на действието на съединение/радиолиганд животните се умъртвяват и, изрязват се представляващите интерес части от мозъка (предния кортекс - за 5-HT_{2A} и стриатиума – за D2 рецептори) и се изследват за съдържание на радиоактивност. Степента на неспецифично свързване се определя чрез изследване на част от мозъка, за която се знае, че не съдържа представляващите интерес рецептори (в случая – малкия мозък) или чрез прилагане на излишък от съединение, за което се знае, че взаимодейства фармакологично с рецептора.

ЛИТЕРАТУРА

Arnt, J. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 1982: 51, 321-329.

Berridge M. J., Downes P. C., Hanley M. R. (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol response in brain and salivary glands. *Biochem. J.*, 206, 587-595.

Costall, B and Naylor, R J. *Psychopharmacology*. 1975: 43, 69-74.

Egan C. T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon R. A. and Teitler M. (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology*, 136, 409-414.

Fitzgerald L W, Conklin D S, Krause C M, Marshall A P, Patterson J P, Tran D P, Iyer G, Kostich W A, Largent B L, Hartig P R (1999) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem.*, 72, 2127-2134.

Frost, J. J., Smith, A. C., Kuhar, M. J., Dannals, R. F., Wagner, H. N., 1987, in vivo Binding of 3H-N-Methylspiperone to Dopamine and Serotonin Receptors. *Life Sciences*, 40:987-995.

Horlick, R. A., Sperle, K., Breth, L. A., Reid, C. C., Shen, E. S., Robbinder, A. K., Cooke, G. M., Largent, B. L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. *Protein Expr. Purif.* 9, 301-308.

Lucki, I, Nobler, M. S., Frazer, A., 1984, Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228(1):133-139.

Дозировка и лекарствени форми

Съединенията от изобретението, агонисти и антагонисти на серотонина, могат да бъдат прилагани за лечение или превенция на разстройства на централната нервна система, включващи затлъстяване, безпокойство, депресия, психоза, шизофрения, разстройство на съня и сексуално разстройство, мигрена и други състояния, свързани с болка в главата, социофобии и стомашно-чревни разстройства като дисфункция на моториката на стомашно-чревни тракт, по всякакви начини, осъществяващи контакт на активното средство с мястото на неговото действие, например 5-HT₂ рецептори, в тялото на бозайника. Те могат да бъдат прилагани по всякакви достъпни конвенционални начини в съчетание с фармацевтични средства - или като самостоятелни терапевтични средства, или в комбинация с други терапевтични средства. Те могат да бъдат прилагани самостоятелно, но за предпочитане е да се прилагат с фармацевтичен носител, избран в зависимост от отделения път на въвеждане и стандартната фармацевтична практика.

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани в такива орални дозирани форми като таблетки, капсули (всяка от които включва форми с поддържащо или с контролирано освобождаване), хапчета, прахове, гранули, еликсири, тинктури, суспензии, сиропи и емулсии. Те могат да бъдат прилагани също и във венозна (еднократна или инфузионна), интраперитонеална, подкожна или интрамускулна форма, като използването на всичките тези дозирани форми са известни на специалиста във фармацевтичната област.

Прилаганата доза естествено зависи от познати фактори като фармакодинамичните характеристики на отделното средство и начина и пътя на неговото въвеждане; от възрастта, здравословното състояние и теглото на реципиента, от естеството и силата на

симптомите, от вида на конкурентното лечение; от честотата на прилагане на лечението и от желания ефект. Като обща насока дневната доза на активния компонент се очаква да бъде от около 0.001 до около 1000 mg/kg телесно тегло, като предпочитаната доза е от около 0.1 до около 30 mg/kg. Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани като еднократна дневна доза или общата дневна доза може да бъде разделена на дози и прилагана два, три или четири пъти дневно.

Подходящите за прилагане дозирани форми на състави съдържат от около 1 mg до около 100 mg от активния компонент на единичната форма. В тези фармацевтични състави активният компонент участва в количество от около 0.5-95% тегловни от общото тегло на състава. Активният компонент може да бъде прилаган перорално във вид на твърди дозирани форми като капсули, таблетки и прахове или в течни дозирани форми като еликсири, сиропи и суспензии. Той може да бъде прилаган също и парентерално в стерилни течни дозирани форми.

Желатиновите капсули съдържат активния компонент и прахообразни носители като лактоза, нишесте, целулозни производни, магнезиев стеарат, стеаринова киселина и др. Подобни разредители могат да бъдат използване за направата на пресовани таблетки. И таблетките, и капсулите могат да бъдат произведени като препарати за поддържащо освобождаване, които осигуряват непрекъснато освобождаване на лекарството за време от часове. Пресованите таблетки могат да бъдат със захарно покритие, или с филмово покритие, за да се маскира евентуалния неприятен вкус и да се защитят таблетките от атмосферните влияния, или с ентérosолвентно покритие за селективното им разграждане в стомашно-чревния тракт. Течните дозирани форми за орално приложение могат да включват оцветители и ароматизатори за по-доброто им приемане от пациента.

Обикновено подходящите носители за парентерални разтвори са вода, подходящо масло, физиологичен разтвор, воден разтвор на декстроза (глюкоза) и съответните захарни разтвори и гликоли, като удачни носители за парентералните разтвори са пропиленгликол или полиетиленгликол. Разтворите за парентерално прилагане за предпочитане съдържат водоразтворима сол на активния компонент, подходящи стабилизиращи средства и, ако е необходимо, буфери. Подходящи стабилизиращи средства са антиоксидантите като натриев бисулфит, натриев сулфит или аскорбинова киселина – използвани поединично или комбинирано. Използват се също така лимонената киселина и нейните соли и натриев етилендиаминтетраацетат (EDTA). В допълнение парентералните разтвори могат да съдържат консерванти като бензалкониев хлорид, метил- или пропилпарабен и хлоробутанол. Подходящи фармацевтични носители са описани в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, пак там, стандартен текст за позоваване в тази област.

Полезните фармацевтични дозирани форми за прилагане на съединенията от това изобретение могат да бъдат илюстрирани, както следва:

Капсули

Капсулирана форма от настоящето изобретение може да бъде получена при напълване на стандартни твърди желатинови капсули, състоящи се от две части - всяка със 100 mg прахообразен активен компонент, 150 mg лактоза, 50 mg целулоза и 6 mg магнезиев стеарат.

Меки желатинови капсули

Мека желатинова капсулирана форма от настоящето изобретение може да бъде получена, както следва. Приготвя се смес от активния компонент в ядивно масло като соево масло, памучено масло или зехтин и сместа се инжектирана посредством нагнетателна

помпа в желатин, при което се получават меки желатинови капсули, съдържащи 100 mg от активният компонент. След това капсулите трябва да бъдат измити и изсушени.

Таблетки

Таблетирана форма от настоящето изобретение може да бъде получена по конвенционалните методи така, че дозираната единица да съдържа 100 mg от активния компонент, 0.2 mg колоиден силициев диоксид, 5 mg магнезиев стеарат, 275 mg микрокристалринна целулоза, 11 mg нишесте и 98.8 mg лактоза. Могат да бъдат нанесени подходящи покрития за подобряване на вкуса или за забавяне на абсорбцията.

Суспензия

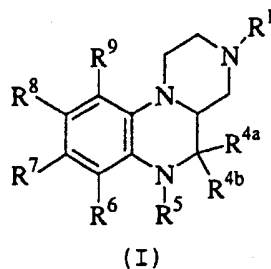
Водна суспензионна форма за орално прилагане може да бъде получена така, че 5 mL да съдържат 25 mg фино разпределен активен компонент, 200 mg натриев карбоксиметил целулоза, 5 mg натриев бензоат, 1.0 g разтвор на сорбитол, U.S.P. и 0.025 mg ванилин.

Инжекционни форми

Парантерална форма, подходяща за прилагане чрез инжекция, може да бъде получена чрез разбъркване на 1.5% тегловни от активния компонент в 10% обемни пропиленгликол и вода. Разтворът се стерилизира по обичайно използваните методи.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I):



или негов стереоизомер или фармацевтично приемлива сол, където:

R¹ е избран от

H,

C (=O)R²,

C (=O) OR²,

C₁₋₈ алкил,

C₂₋₈ алкенил,

C₂₋₈ алкинил,

C₃₋₇ циклоалкил,

C₁₋₆ алкил, заместен със Z,

C₂₋₆ алкенил, заместен със Z,

C₂₋₆ алкинил, заместен със Z,

C₃₋₆ циклоалкил, заместен със Z,

арил, заместен със Z,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z;

C₁₋₃ алкил, заместен с Y,

C₂₋₃ алкенил, заместен с Y,

C_{2-3} алкинил, заместен с Y,
 C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,
 C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,
 C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,
арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

Y е избран от

C_{3-6} циклоалкил, заместен със Z,
арил, заместен със Z,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z;

C_{3-6} циклоалкил, заместен с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$,
арил, заместен с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с $-(C_{1-3} \text{ алкил})-Z$;

Z е избран от H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,
 $-\text{C}(\text{етилендиокси})R^2$,
 $-\text{OR}^2$,
 $-\text{SR}^2$,
 $-\text{NR}^2R^3$,

-C(O)R²,
-C(O)NR²R³,
-NR³C(O)R²,
-C(O)OR²,
-OC(O)R²,
-CH(=NR⁴)NR²R³,
-NHC(=NR⁴)NR²R³,
-S(O)R²,
-S(O)₂R²,
-S(O)₂NR²R³ и -NR³S(O)₂R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

хало,

C₁₋₃ халоалкил,

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R⁴¹;

R³ във всеки един случай е независимо избран от H, C₁₋₄ алкил, C₂₋₄
алкенил, C₂₋₄ алкинил и C₁₋₄ алкокси;

алтернативно, R² и R³ са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R⁴)-;

R⁴ във всеки един случай е независимо избран от H и C₁₋₄ алкил;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

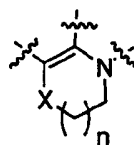
R^{4b} е Н;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=O$ или $=S$;

R^5 е Н или C_{1-4} алкил;

R^6 е Н или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е връзка, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$,

$-NR^{10}-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$,

$-CH_2NR^{10}-$, $-NR^{10}CH_2-$, $-NHC(=O)-$ или $-C(=O)NH-$; и

n е 1 или 2;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

Н, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ и
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^8 е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(\text{C}_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,

$\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ и

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^{10} е избран от H,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{10A} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{10A} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{10A} и

C_{1-4} алкокси;

R^{10A} е избран от

C_{1-4} алкокси,

C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

фенил, заместен с 0-3 R^{33} и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2, или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; заместена с 0-2 R^{44} ;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и

$NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} , и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} , и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$ и C_{1-4} алкил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от
H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,
фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,
 C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,
 C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,
 C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$,
 C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,
 C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;
 C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси,
 $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$, или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и
 C_{2-6} алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси,
бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$, или $(C_{1-4}$
алкил) CO_2- ;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от
H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $=O$;
 C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил
 C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,
арил, заместен с 0-3 R^{42} и
5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от
H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $NR^{46}SO_2R^{45}$,
 $NR^{46}COR^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)$
 NH_2 ,
 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил,

C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$ и $-C(=O)H$;

при условие, че когато R^5 е H или C_{1-4} алкил; и R^6 е H или C_{1-4} алкил; тогава поне единият от R^7 , R^8 и R^9 трябва да бъде или 1) арилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; 2) арилметилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; или 3) $-NR^{12}R^{13}$, където R^{12} е арилова група, заместена с 1-5 R^{33} .

2. Съединение съгласно претенция 1 с формула (I), където:

R^1 е избран от

H,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-8} алкил,

C_{2-8} алкенил,

C_{2-8} алкинил,

C₃₋₇ циклоалкил,

C₁₋₆ алкил, заместен с 0-2 R²,

C₂₋₆ алкенил, заместен с 0-2 R²,

C₂₋₆ алкинил, заместен с 0-2 R²,

арил, заместен с 0-2 R², и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

F, Cl, CH₂F, CHF₂, CF₃,

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁵ е H или C₁₋₄ алкил;

R⁶ е H или C₁₋₄ алкил;

R⁷ е избран от

H, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, NR¹²R¹³,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C_{1-8} алкокси, (C_{1-4} халоалкил)окси,
метил, заместен с R^{11} ;
 C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ; и
арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

R^8 е избран от

H, F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $NR^{12}R^{13}$,
 C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,
 C_{1-8} алкокси, (C_{1-4} халоалкил)окси,
метил, заместен с R^{11} ;
 C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ; и
арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

R^9 е избран от

H, F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$,
 C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,
 C_{1-8} алкокси и (C_{1-4} халоалкил)окси;

R^{11} е арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

R^{12} е арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или $-N(R^{14})-$;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,

фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,

C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$,

C_{1-4} алкил- $C(=O)O-$, C_{3-6} циклоалкил-окси-,

C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;

C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ; и

C_{2-6} алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ или $(C_{1-4}$ алкил) CO_2- ;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $=O$;

C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, SOR⁴⁵, SR⁴⁵, NR⁴⁶SO₂R⁴⁵,
NR⁴⁶COR⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, CH(=NH)NH₂,
NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил,
C₃₋₆циклоалкил,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴⁴ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R⁴⁴;

R⁴³ е C₃₋₆ циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R⁴⁴;

R⁴⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH,

NR⁴⁶R⁴⁷, CO₂H, SO₂R⁴⁵, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₄ алкил и
C₁₋₄ алкокси;

R⁴⁵ е C₁₋₄ алкил;

R⁴⁶ във всеки един случай е независимо избран от H и C₁₋₄ алкил; и

R⁴⁷ във всеки един случай е независимо избран от H, C₁₋₄ алкил,
-C(=O)NH(C₁₋₄ алкил), -SO₂(C₁₋₄ алкил), -C(=O)O(C₁₋₄ алкил),
-C(=O)(C₁₋₄ алкил) и -C(=O)H;

при условие, че най-малко единият от R⁷ или R⁸ трябва да бъде или
1) арилова група, заместена с 1-5 R³³; 2) арилметилова група,
заместена с 1-5 R³³; или 3) -NR¹²R¹³, където R¹² е арилова група,
заместена с 1-5 R³³.

3. Съединение съгласно претенция 2 с формула (I), където:

R¹ е избран от H,

C₁₋₅ алкил, заместен с 0-1 R²,

C₂₋₅ алкенил, заместен с 0-1 R² и

C₂₋₃ алкинил, заместен с 0-1 R²;

R² е C₃₋₆ циклоалкил;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

R^7 е избран от

H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ; и

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

R^8 е избран от

H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ; и

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

R^9 е избран от

H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{NO}_2$;

R^{11} е избран от

фенил-, заместен с 0-5 флуоро;

нафтил-, заместен с 0-3 R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{C}(=\text{O}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{CC}(=\text{O}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{HC}(=\text{O}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{CCH}(\text{OH}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OH}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- (HOCH_2) -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{COCH}_2)$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2)$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{CCH}(\text{OMe}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{H}_3\text{COC}(=\text{O}))$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

2- $(\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH})$ -фенил-, заместен с R^{33} ;

- 2-((MeOC=O)CH=CH)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(метил)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(етил)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(изо-пропил)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(F₃C)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(NC)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(H₃CO)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(флуоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 3-(H₃CO)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CS)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CO)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-((H₃C)₂CHC(=O))-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂C(=O))-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CC(=O))-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-фенил-, замeстен с R^{33} ;
- 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-фенил-, замeстен с R^{33} ;

- 4-(H₃CCCH₂CH(OH))-фенил-, замeстен с R³³;
- 4-(H₃CCCH(OH))-фенил-, замeстен с R³³;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, замeстен с R³³;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, замeстен с R³³; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, замeстен с R³³;

R¹² е избран от

- фенил-, замeстен с 0-5 флуоро;
- нафтил-, замeстен с 0-3 R³³;
- 2-(H₃CCCH₂C(=O))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃CC(=O))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(HC(=O))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃CCCH(OH))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃CCCH₂CH(OH))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(НОСН₂)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(НОСН₂СН₂)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃СОСН₂)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃СОСН₂СН₂)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃CCCH(OMe))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃СОC(=O))-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(НОСН₂СН=СН)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-((MeOC=O)СН=СН)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(метил)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(етил)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(изо-пропил)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(F₃C)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(NC)-фенил-, замeстен с R³³;
- 2-(H₃CO)-фенил-, замeстен с R³³;

- 2-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(H₃CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CS)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CO)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-((H₃C)₂CHC(=O))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂C(=O))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CC(=O))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(H₃CCH(OH))-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R^{33} ;

R^{13} е H, метил или етил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, избран от пиролил, пиролидинил, имидазолил, пиперидинил, пиперизинил, метилпиперизинил и морфолинил; алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R^{16} ;

R^{15} е H, метил, етил, пропил или бутил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO_2 , метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси; и

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ и $-NO_2$,

при условие, че най-малко единият от R^7 или R^8 трябва да бъде или 1) арилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; 2) арилметилова група, заместена с 1-5 R^{33} ; или 3) $-NR^{12}R^{13}$, където R^{12} е арилова група, заместена с 1-5 R^{33} .

4. Съединение съгласно претенция 2 с формула (I) където:

R^1 е избран от

водород, метил, етил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-хексил, 2-пропил, 2-бутил, 2-пентил, 2-хексил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-етилбутил, 3-метилпентил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, 2-флуороетил, 2,2-дифлуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, транс-2-бутенил, 3-метил-бутенил, 3-бутенил, транс-2-пентенил, цис-2-пентенил, 4-

пентенил, 4-метил-3-пентенил, 3,3-дихлоро-2-пропенил, транс-3-фенил-2-пропенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклохексилметил, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$;

R^7 е избран от водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси и трифлуорометокси;

R^8 е избран от

2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-бромофенил,
2-цианофенил, 2-метилфенил, 2-трифлуорометилфенил,
2-метоксифенил, 2-трифлуорометоксифенил,
3-хлорофенил, 3-флуорофенил, 3-бромофенил,
3-цианофенил, 3-метилфенил, 3-етилфенил,
3-пропилфенил, 3-изопропилфенил, 3-бутилфенил,
3-трифлуорометилфенил, 3-метоксифенил,
3-изопропоксифенил, 3-трифлуорометоксифенил,
3-тиометоксифенил,
4-хлорофенил, 4-флуорофенил, 4-бромофенил,
4-цианофенил, 4-метилфенил, 4-етилфенил,
4-пропилфенил, 4-изопропилфенил, 4-бутилфенил,
4-трифлуорометилфенил, 4-метоксифенил,
4-изопропоксифенил, 4-трифлуорометоксифенил,

4-тиометоксифенил,
2,3-дихлорофенил, 2,3-дифлуорофенил,
2,3-диметилфенил, 2,3-дитрифлуорометилфенил,
2,3-диметоксифенил, 2,3-дитрифлуорометоксифенил,
2,4-дихлорофенил, 2,4-дифлуорофенил,
2,4-диметилфенил, 2,4-дитрифлуорометилфенил,
2,4-диметоксифенил, 2,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,5-дихлорофенил, 2,5-дифлуорофенил,
2,5-диметилфенил, 2,5-дитрифлуорометилфенил,
2,5-диметоксифенил, 2,5-дитрифлуорометоксифенил,
2,6-дихлорофенил, 2,6-дифлуорофенил,
2,6-диметилфенил, 2,6-дитрифлуорометилфенил,
2,6-диметоксифенил, 2,6-дитрифлуорометоксифенил,
3,4-дихлорофенил, 3,4-дифлуорофенил,
3,4-диметилфенил, 3,4-дитрифлуорометилфенил,
3,4-диметоксифенил, 3,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,4,6-трихлорофенил, 2,4,6-трифлуорофенил,
2,4,6-триметилфенил, 2,4,6-тритрифлуорометилфенил,
2,4,6-триметоксифенил, 2,4,6-тритрифлуорометоксифенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-флуоро-3-хлоро-фенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-хлоро-4-метокси-фенил,
2-метокси-4-изопропил-фенил, 2-CF₃-4-метокси-фенил,
2-метил-4-метокси-5-флуоро-фенил,
2-метил-4-метокси-фенил, 2-хлоро-4-CF₃O-фенил,
2,4,5-триметил-фенил, 2-метил-4-хлоро-фенил,

4-ацетилфенил, 3-ацетидафенил, 2-нафтил;
2-Ме-5-Ф-фенил, 2-Ф-5-Ме-фенил, 2-МеО-5-Ф-фенил,
2-Ме-3-Сl-фенил, 3-NO₂-фенил, 2-NO₂-фенил,
2-Сl-3-Ме-фенил, 2-Ме-4-ЕтО-фенил, 2-Ме-4-Ф-фенил,
2-Сl-6-Ф-фенил, 2-Сl-4-(СНF₂)О-фенил,
2,4-диМеО-6-Ф-фенил, 2-СF₃-6-Ф-фенил,
2-МеS-фенил, 2,6-диСl-4-МеО-фенил,
2,3,4-триF-фенил, 2,6-диF-4-Сl-фенил,
2,3,4,6-тетраF-фенил, 2,3,4,5,6-пентаF-фенил,
2-СF₃-4-ЕтО-фенил, 2-СF₃-4-іPrО-фенил,
2-СF₃-4-Сl-фенил, 2-СF₃-4-Ф-фенил, 2-Сl-4-ЕтО-фенил,
2-Сl-4-іPrО-фенил, 2-Ет-4-МеО-фенил,
2-СНО-4-МеО-фенил, 2-СН₃СН(ОН)-4-МеО-фенил,
2-СН₃СН(ОН)-4-Ф-фенил, 2-СН₃СН(ОН)-4-Сl-фенил,
2-СН₃СН(ОН)-4-Ме-фенил, 2-СН₃СН(ОМе)-4-МеО-фенил,
2-СН₃С(=О)-4-МеО-фенил, 2-СН₃С(=О)-4-Ф-фенил,
2-СН₃С(=О)-4-Сl-фенил, 2-СН₃С(=О)-4-Ме-фенил,
2-Н₂С(ОН)-4-МеО-фенил, 2-Н₂С(ОМе)-4-МеО-фенил,
2-Н₃ССН₂СН(ОН)-4-МеО-фенил, 2-Н₃ССН₂С(=О)-4-Ме-О-фенил,
2-СН₃СО₂СН₂СН₂-4-МеО-фенил,
(Z)-2-НОСН₂СН=СН-4-МеО-фенил,
(E)-2-НОСН₂СН=СН-4-МеО-фенил,
(Z)-2-СН₃СО₂СН=СН-4-МеО-фенил,
(E)-2-СН₃СО₂СН=СН-4-МеО-фенил,
2-СН₃ОСН₂СН₂-4-МеО-фенил,
2-Ф-4-МеО-фенил, 2-Сl-4-Ф-фенил,

циклогексил, циклопентил, циклогексилметил,
бензил, 2-Ф-бензил, 3-Ф-бензил, 4-Ф-бензил,
3-МеО-бензил, 3-ОН-бензил, 2-МеО-бензил,
2-ОН-бензил, 2-МеОС(=О)-3-МеО-фенил,
2-Ме-4-CN-фенил, 2-Ме-3-CN-фенил,
2-Ме-4-МеS-фенил, 2-СF₃-4-CN-фенил,
2-СНО-фенил, 3-СНО-фенил, 2-НОСН₂-фенил,
3-НОСН₂-фенил, 3-МеОСН₂-фенил,
3-Ме₂НСН₂-фенил, 3-CN-4-F-фенил,
2-Ме-4-Н₂НСО-фенил, 2-Ме-4-МеОС(=О)-фенил,
3-Н₂НСО-4-F-фенил, 2-Ме₂НСН₂-4-МеО-фенил-,
2-Ме-4-СН₃С(=О)-фенил,
фенил-NH-, (1-нафтил)-NH-,
(2-нафтил)-NH-, (2-[1,1'-бифенил])-NH-,
(3-[1,1'-бифенил])-NH-, (4-[1,1'-бифенил])-NH-,
(2-F-фенил)-NH-, (2-Cl-фенил)-NH-,
(2-СF₃-фенил)-NH-, (2-СН₃-фенил)-NH-,
(2-ОМе-фенил)-NH-, (2-CN-фенил)-NH-,
(2-ОСF₃-фенил)-NH-, (2-SМе-фенил)-NH-,
(3-F-фенил)-NH-, (3-Cl-фенил)-NH-,
(3-СF₃-фенил)-NH-, (3-СН₃-фенил)-NH-,
(3-ОМе-фенил)-NH-, (3-CN-фенил)-NH-,
(3-ОСF₃-фенил)-NH-, (3-SМе-фенил)-NH-,
(4-F-фенил)-NH-, (4-Cl-фенил)-NH-,
(4-СF₃-фенил)-NH-, (4-СН₃-фенил)-NH-,
(4-ОМе-фенил)-NH-, (4-CN-фенил)-NH-,
(4-ОСF₃-фенил)-NH-, (4-SМе-фенил)-NH-,

(2,3-диCl-фенил)-NH-, (2,4-диCl-фенил)-NH-,
(2,5-диCl-фенил)-NH-, (2,6-диCl-фенил)-NH-,
(3,4-диCl-фенил)-NH-, (3,5-диCl-фенил)-NH-,
(2,3-диF-фенил)-NH-, (2,4-диF-фенил)-NH-,
(2,5-диF-фенил)-NH-, (2,6-диF-фенил)-NH-,
(3,4-диF-фенил)-NH-, (3,5-диF-фенил)-NH-,
(2,3-диCH₃-фенил)-NH-, (2,4-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCH₃-фенил)-NH-, (2,6-диCH₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCH₃-фенил)-NH-, (3,5-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,3-диCF₃-фенил)-NH-, (2,4-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCF₃-фенил)-NH-, (2,6-диCF₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCF₃-фенил)-NH-, (3,5-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,3-диОМе-фенил)-NH-, (2,4-диОМе-фенил)-NH-,
(2,5-диоМе-фенил)-NH-, (2,6-диоМе-фенил)-NH-,
(3,4-диОМе-фенил)-NH-, (3,5-диОМе-фенил)-NH-,
(2-F-3-Cl-фенил)-NH-, (2-F-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-5-Cl-фенил)-NH-, (2-F-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-F-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-F-фенил)-NH-, (2-Cl-4-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-F-фенил)-NH-, (2-Cl-6-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CH₃-фенил)-NH-,

(2-Cl-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-OMe-фенил)-NH-, (2-Cl-4-OMe-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-OMe-фенил)-NH-, (2-Cl-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-OMe-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-OMe-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-OMe-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-OMe-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-F-фенил)-NH-, (2-OMe-4-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-F-фенил)-NH-, (2-OMe-6-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CF₃-фенил)-NH-,

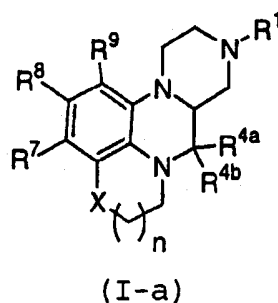
(2-OMe-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CF₃-фенил)-NH-(3-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-, (3-CF₃-4-C(O)CH₃-фенил)-NH-,

(2,3,5-триCl-фенил)-NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-фенил)-NH- и

(3-CHO-4-OMe-фенил)-NH-; и

R⁹ е избран от водород, флуоро, хлоро, бром, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси и трифлуорометокси.

5. Съединение съгласно претенция 1 с формула (I-a):



където:

X е връзка $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$;

$n \in 1$ или 2 ;

R^1 е избран от

$$H,$$
$$\text{C}(=\text{O})\text{R}^2,$$
$$\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^2,$$

C₁₋₈ алкил,

C₂₋₈ алкенил,

C₂₋₈ алкинил,

С₃₋₇ циклоалкил,

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C₂₋₆ алкенил, заместен с 0-2 R²,

C₂₋₆ алкинил, заместен с 0-2 R²,

арил, заместен с 0-2 R² и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

F, Cl, CH₂F, CHF₂, CF₃,

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₈ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³,
NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹²,
CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹²,
S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹²,
NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ и
NR¹²C(O)NHR¹⁵;

R⁸ е избран от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂,

C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₈ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкенил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкинил, заместен с 0-1 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³,
NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹²,
CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹²,
S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹²,
NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ и
NR¹²C(O)NHR¹⁵;

R^{10} е избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил и C_{1-4} алкокси;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

$NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и

$NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} .

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, където споменатата бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси- и C_{1-3} алкилокси-;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$ и C_{1-4} алкил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₄ халоалкил, C₁₋₄ халоалкил-окси-,
C₁₋₄ алкилокси-, C₁₋₄ алкилтио-, C₁₋₄ алкил-C(=O)-,
C₁₋₄ алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄ алкил-OC(=O)-,
C₁₋₄ алкил-C(=O)O-, C₃₋₆ циклоалкил-окси-,
C₃₋₆ циклоалкилметил-окси-;
C₁₋₆ алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси,
-SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-; и
C₂₋₆ алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси,
бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄
алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN;

C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴² и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R⁴⁴;

R⁴² във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,
CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил,
C₃₋₆ циклоалкил,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-1 R⁴³,

арил, заместен с 0-3 R⁴⁴ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R⁴⁴;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

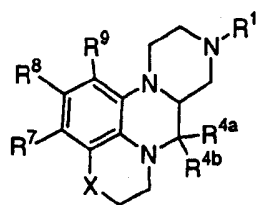
R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил.

6. Съединение съгласно претенция 5 с формула (I-b):



(I-b)

където:

X е $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ или $-CH_2S-$;

R^1 е избран от

H,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-6} алкил,

C_{2-6} алкенил,

C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^2 и

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H или C₁₋₄ алкил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O или =S;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ халоалкил,

C₁₋₆ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³,
NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹²,
CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹²,
S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹² и
NR¹⁴S(O)₂R¹²;

R⁸ е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} халоалкил,

C_{1-6} алкокси, $(\text{C}_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,

$\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ и

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^{11} е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-6} алкил,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,
 $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$,
 $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ и
 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от

фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4}
алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат
комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена
хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани
от групата, включваща N, O и S, където споменатата

бициклена хетероциклена система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-3 R¹⁶;

R¹⁴ във всеки един случай е независимо избран от

Н, метил, етил, пропил и бутил;

R¹⁵ във всеки един случай е независимо избран от

Н, C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от

Н, ОН, F, Cl, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R³¹ във всеки един случай е независимо избран от

Н, ОН, хало, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷ и C₁₋₄ алкил;

R³³ във всеки един случай е независимо избран от

Н, ОН, хало, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, фенил, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₄ халоалкил, C₁₋₄ халоалкил-окси-,

C₁₋₄ алкилокси-, C₁₋₄ алкилтио-, C₁₋₄ алкил-C(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄ алкил-OC(=O)-,

C₁₋₄ алкил-C(=O)O-, C₃₋₆ циклоалкил-окси-,

C₃₋₆ циклоалкилметил-окси-;

C₁₋₆ алкил, заместен с ОН, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-; и

C₂₋₆ алкенил, заместен с ОН, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от

Н, CF₃, хало, ОН, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,

C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил, C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

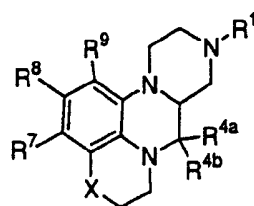
R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил.

7. Съединение съгласно претенция 5 с формула (I-b):



(I-b)

където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$ или $-\text{SCH}_2-$;

R^1 е избран от

H,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-4} циклоалкил,

C_{1-3} алкил, заместен с 0-1 R^2 ,

C_{2-3} алкенил, заместен с 0-1 R^2 и

C_{2-3} алкинил, заместен с 0-1 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R^{42} ;

C_{3-6} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{41} и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R^{41} ;

R^{4a} е H, метил, етил, пропил или бутил;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,

C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-4} алкокси, $(\text{C}_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,
 C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,
 C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,
арил, заместен с 0-5 R^{33} и
5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^8 е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$,
 C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,
 C_{1-4} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,
 C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,
 C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,
 C_{2-4} алкенил, заместен с 0-2 R^{11} ,
 C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{11} ,
 C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,
арил, заместен с 0-5 R^{33} ,
5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R^{31} ;
 OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
и $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,
 C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,
 C_{1-4} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,
 C_{3-10} циклоалкил, заместен с 0-2 R^{33} ,
 C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкенил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{2-4} алкинил, заместен с 0-1 R^{12a} ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща един N, два N, три N, един N един O и един N един S; където споменатата бициклена хетероциклена

система е ненаситена или отчасти наситена, като споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-2 R¹⁶;

R¹⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R¹⁵ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO₂, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R³¹ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF₃, метил, етил и пропил;

R³³ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, фенил, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₆циклоалкил, C₁₋₄халоалкил, C₁₋₄халоалкил-окси-, C₁₋₄алкилокси-, C₁₋₄алкилтио-, C₁₋₄алкил-C(=O)-, C₁₋₄алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄алкил-OC(=O)-, C₁₋₄алкил-C(=O)O-, C₃₋₆циклоалкил-окси-, C₃₋₆циклоалкилметил-окси-, C₁₋₆алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄алкил)CO₂-; и C₂₋₆алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃халоалкил и C₁₋₃алкил;

R⁴² във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN,
 CH(=NH)NH_2 , NHC(=NH)NH_2 ,

C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} халоалкил,

C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкил;

R^{43} е циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил
или пиридил, всеки от които е заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH,
 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, метил, етил,
пропил, бутил, метокси, етокси, пропокси и бутокси;

R^{45} е метил, етил, пропил или бутил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил,
пропил и бутил; и

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил,
пропил и бутил.

8. Съединение съгласно претенция 7, където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$;

R^1 е избран от

H,

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-4} циклоалкил,

C_{1-3} алкил, заместен с 0-1 R^2 ,

C_{2-3} алкенил, заместен с 0-1 R^2 и

C_{2-3} алкинил, заместен с 0-1 R^2 ;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

фенил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₆ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R⁴¹;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O;

R⁷ и R⁹ във всеки един случай са независимо избрани от

H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN и -NO₂,

R⁸ е избран от

H, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂,

C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₄ халоалкил,

C₁₋₄ алкокси, (C₁₋₄ халоалкил)окси,

C₃₋₁₀ циклоалкил, заместен с 0-2 R³³,

C₁₋₄ алкил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкенил, заместен с 0-2 R¹¹,

C₂₋₄ алкинил, заместен с 0-1 R¹¹,

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R³³,

арил, заместен с 0-5 R³³,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с 0-3 R³¹;

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵
и NR¹²C(O)NHR¹⁵;

R¹¹ е избран от

H, хало, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-4} алкокси, $(\text{C}_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{3-10} циклоалкил, заместен с $0-2 \text{ R}^{33}$,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 \text{ R}^{33}$,

арил, заместен с $0-5 \text{ R}^{33}$ и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1, 2
или 3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O
и S, заместена с $0-3 \text{ R}^{31}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил, заместен с $0-1 \text{ R}^{12a}$,

C_{2-4} алкенил, заместен с $0-1 \text{ R}^{12a}$,

C_{2-4} алкинил, заместен с $0-1 \text{ R}^{12a}$,

C_{3-6} циклоалкил, заместен с $0-3 \text{ R}^{33}$,

арил, заместен с $0-5 \text{ R}^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 \text{ R}^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с $0-3 \text{ R}^{31}$;

R^{12a} във всеки един случай е независимо избран от фенил, заместен
с $0-5 \text{ R}^{33}$;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с $0-3 \text{ R}^{33}$ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с $0-3 \text{ R}^{31}$;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4}
алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

алтернативно, R^{12} и R^{13} , когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R^{16} ;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{15} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{16} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO_2 , метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от H, OH, хало, CF_3 , метил, етил и пропил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}R^{47}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$,

фенил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} халоалкил, C_{1-4} халоалкил-окси-,

C_{1-4} алкилокси-, C_{1-4} алкилтио-, C_{1-4} алкил- $\text{C}(=\text{O})$ -,

C_{1-4} алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -, C_{1-4} алкил- $\text{OC}(=\text{O})$ -,

C_{1-4} алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -, C_{3-6} циклоалкил-окси-,

C_{3-6} циклоалкилметил-окси-;

C_{1-6} алкил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, $-\text{SO}_2R^{45}$, $-\text{NR}^{46}R^{47}$, $\text{NR}^{46}R^{47}\text{C}(=\text{O})$ - или $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{CO}_2$ -; и

C₂₋₆ алкенил, заместен с OH, метокси, етокси, пропокси, бутокси, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- или (C₁₋₄ алкил)CO₂-;

R⁴¹ във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,

C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ халоалкил и C₁₋₃ алкил;

R⁴² във всеки един случай е независимо избран от

H, CF₃, хало, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₄ алкенил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ халоалкил, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкил;

R⁴³ е циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил или пиридил, всеки от които е заместен с 0-3 R⁴⁴;

R⁴⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, NR⁴⁶R⁴⁷, CO₂H, SO₂R⁴⁵, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, метил, етил, пропил, бутил, метокси, етокси, пропокси и бутокси;

R⁴⁵ е метил, етил, пропил или бутил;

R⁴⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил; и

R⁴⁷ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил.

9. Съединение съгласно претенция 8, където:

X е -CH₂-, -O- или -S-;

R¹ е избран от H,

C₁₋₅ алкил, заместен с 0-1 R²,

C₂₋₅ алкенил, заместен с 0-1 R² и

C₂₋₃ алкинил, заместен с 0-1 R²;

R^2 е C_{3-6} циклоалкил;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ и $-NO_2$;

R^8 е избран от R^{11} ;

метил, заместен с R^{11} ;

фенил, заместен с 0-2 R^{33} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
и $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} е избран от

фенил-, заместен с 0-5 флуоро;

нафтил-, заместен с 0-3 R^{33} ;

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(H_3COCH_2)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3COCH_2CH_2$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OMe)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($H_3COC(=O)$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH=CH$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(($MeOC(=O)CH=CH$)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(метил)-фенил-, заместен с R^{33} ;

2-(етил)-фенил-, заместен с R^{33} ;

- 2-(изо-пропил)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(F_3C)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 2-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 3-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(H_3CS)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(етокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2$ CHC(=O))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-((H_3C) $_2$ CHCH(OH))-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;

4-(циклобутилокси)-фенил-, замесен с R^{33} ; и

4-(циклопентилокси)-фенил-, замесен с R^{33} ;

R^{12} е избран от

фенил-, замесен с 0-5 флуоро;

нафтил-, замесен с 0-3 R^{33} ;

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3CC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($HC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($HOCH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(H_3COCH_2)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3COCH_2CH_2$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3CCH(OMe)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($H_3COC(=O)$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-($HOCH_2CH=CH$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(($MeOC=O$) $CH=CH$)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(метил)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(етил)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(изо-пропил)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(F_3C)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(H_3CO)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(флуоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;

2-(хлоро)-фенил-, замесен с R^{33} ;

3-(NC)-фенил-, замесен с R^{33} ;

- 3-(H₃CO)-фенил-, заместен с R³³;
- 3-(флуоро)-фенил-, заместен с R³³;
- 3-(хлоро)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(NC)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(флуоро)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(хлоро)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CS)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CO)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(етокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(изо-пропокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(изо-бутокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-((H₃C)₂CHC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CC(=O))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH₂CH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(H₃CCH(OH))-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклопропилокси)-фенил-, заместен с R³³;
- 4-(циклобутилокси)-фенил-, заместен с R³³; и
- 4-(циклопентилокси)-фенил-, заместен с R³³;

R¹³ е H, метил или етил;

алтернативно, R¹² и R¹³ са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, избран от пиролил, пиролидинил, имидазолил, пиперидинил, пиперизинил, метилпиперизинил и морфолинил; алтернативно, R¹² и R¹³, когато са прикачени към N, могат да бъдат комбинирани, образувайки 9- или 10-членна бициклена

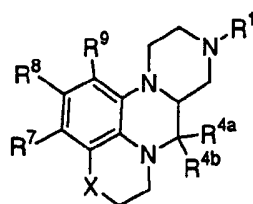
хетероциклена система, съдържаща 1-3 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S; където споменатата бициклена хетероциклена система е избрана от индолил, индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензимидазолинил и бензтриазолил; където споменатата бициклена хетероциклена система е заместена с 0-1 R¹⁶;

R¹⁵ е H, метил, етил, пропил или бутил;

R¹⁶ във всеки един случай е независимо избран от H, OH, F, Cl, CN, NO₂, метил, етил, метокси, етокси, трифлуорометил и трифлуорометокси; и

R³³ във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN и -NO₂.

10. Съединение съгласно претенция 5 с формула (I-b):



(I-b)

където:

R¹ е избран от

водород, метил, етил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-хексил, 2-пропил, 2-бутил, 2-пентил, 2-хексил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-етилбутил, 3-метилпентил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, 2-флуороетил, 2,2-дифлуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, транс-2-бутенил, 3-метилбутенил, 3-бутенил, транс-2-пентенил, цис-2-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 3,3-дихлоро-2-пропенил, транс-3-фенил-2-пропенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклопропилметил, циклобутилметил,

циклопентилметил, циклоhexилметил, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^{4a} е H;

R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$;

R^7 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от водород, флуоро, метил, трифлуорометил и метокси;

R^8 е избран от

водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси, трифлуорометокси, фенил,

метил $\text{C}(=\text{O})-$, етил $\text{C}(=\text{O})-$, пропил $\text{C}(=\text{O})-$, изопропил $\text{C}(=\text{O})-$, бутил $\text{C}(=\text{O})-$, фенил $\text{C}(=\text{O})-$,

метил CO_2- , етил CO_2- , пропил CO_2- , изопропил CO_2- , бутил CO_2- , фенил CO_2- ,

диметиламино- $\text{S}(=\text{O})-$, диетиламино- $\text{S}(=\text{O})-$, дипропиламино- $\text{S}(=\text{O})-$, ди-изопропиламино- $\text{S}(=\text{O})-$, дибутиламино- $\text{S}(=\text{O})-$, дифениламино- $\text{S}(=\text{O})-$,

диметиламино- SO_2- , диетиламино- SO_2- , дипропиламино- SO_2- , ди-изопропиламино- SO_2- , дибутиламино- SO_2- , дифениламино- SO_2- ,

диметиламино- $\text{C}(=\text{O})-$, диетиламино- $\text{C}(=\text{O})-$, дипропиламино- $\text{C}(=\text{O})-$, ди-изопропиламино- $\text{C}(=\text{O})-$, дибутиламино- $\text{C}(=\text{O})-$, дифениламино- $\text{C}(=\text{O})-$,

2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-бромофенил,

2-цианофенил, 2-метилфенил, 2-трифлуорометилфенил,
2-метоксифенил, 2-трифлуорометоксифенил,
3-хлорофенил, 3-флуорофенил, 3-бромфенил,
3-цианофенил, 3-метилфенил, 3-этилфенил,
3-пропилфенил, 3-изопропилфенил, 3-бутилфенил,
3-трифлуорометилфенил, 3-метоксифенил,
3-изопропоксифенил, 3-трифлуорометоксифенил,
3-тиометоксифенил,
4-хлорофенил, 4-флуорофенил, 4-бромфенил,
4-цианофенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил,
4-пропилфенил, 4-изопропилфенил, 4-бутилфенил,
4-трифлуорометилфенил, 4-метоксифенил,
4-изопропоксифенил, 4-трифлуорометоксифенил,
4-тиометоксифенил,
2,3-дихлорофенил, 2,3-дифлуорофенил,
2,3-диметилфенил, 2,3-дитрифлуорометилфенил,
2,3-диметоксифенил, 2,3-дитрифлуорометоксифенил,
2,4-дихлорофенил, 2,4-дифлуорофенил,
2,4-диметилфенил, 2,4-дитрифлуорометилфенил,
2,4-диметоксифенил, 2,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,5-дихлорофенил, 2,5-дифлуорофенил,
2,5-диметилфенил, 2,5-дитрифлуорометилфенил,
2,5-диметоксифенил, 2,5-дитрифлуорометоксифенил,
2,6-дихлорофенил, 2,6-дифлуорофенил,
2,6-диметилфенил, 2,6-дитрифлуорометилфенил,
2,6-диметоксифенил, 2,6-дитрифлуорометоксифенил,

3,4-дихлорофенил, 3,4-дифлуорофенил,
3,4-диметилфенил, 3,4-дитрифлуорометилфенил,
3,4-диметоксифенил, 3,4-дитрифлуорометоксифенил,
2,4,6-трихлорофенил, 2,4,6-трифлуорофенил,
2,4,6-триметилфенил, 2,4,6-тритрифлуорометилфенил,
2,4,6-триметоксифенил, 2,4,6-тритрифлуорометоксифенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-флуоро-3-хлоро-фенил,
2-хлоро-4-CF₃-фенил, 2-хлоро-4-метокси-фенил,
2-метокси-4-изопропил-фенил, 2-CF₃-4-метокси-фенил,
2-метил-4-метокси-5-флуоро-фенил,
2-метил-4-метокси-фенил, 2-хлоро-4-CF₃O-фенил,
2,4,5-триметил-фенил, 2-метил-4-хлоро-фенил,
метил-C(=O)NH-, этил-C(=O)NH-, пропил-C(=O)NH-,
изопропил-C(=O)NH-, бутил-C(=O)NH-, фенил-C(=O)NH-,
4-ацетилфенил, 3-ацетамидофенил, 4-пиридил, 2-фуранил,
2-тиофенил, 2-нафтил;
2-Ме-5-F-фенил, 2-F-5-Ме-фенил, 2-МеО-5-F-фенил,
2-Ме-3-Cl-фенил, 3-NO₂-фенил, 2-NO₂-фенил,
2-Cl-3-Ме-фенил, 2-Ме-4-EtO-фенил, 2-Ме-4-F-фенил,
2-Cl-6-F-фенил, 2-Cl-4-(CHF₂)O-фенил,
2,4-диМеО-6-F-фенил, 2-CF₃-6-F-фенил,
2-МеS-фенил, 2,6-диCl-4-МеО-фенил,
2,3,4-триF-фенил, 2,6-диF-4-Cl-фенил,
2,3,4,6-тетраF-фенил, 2,3,4,5,6-пентаF-фенил,
2-CF₃-4-EtO-фенил, 2-CF₃-4-iPrO-фенил,
2-CF₃-4-Cl-фенил, 2-CF₃-4-F-фенил, 2-Cl-4-EtO-фенил,

2-Cl-4-iPrO-фенил, 2-Et-4-MeO-фенил,
2-CHO-4-MeO-фенил, 2-CH₃CH(OH)-4-MeO-фенил,
2-CH₃CH(OH)-4-F-фенил, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-фенил,
2-CH₃CH(OH)-4-Me-фенил, 2-CH₃CH(OMe)-4-MeO-фенил,
2-CH₃C(=O)-4-MeO-фенил, 2-CH₃C(=O)-4-F-фенил,
2-CH₃C(=O)-4-Cl-фенил, 2-CH₃C(=O)-4-Me-фенил,
2-H₂C(OH)-4-MeO-фенил, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-фенил,
2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-фенил, 2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-фенил,
2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-фенил,
(Z)-2-НОСН₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(E)-2-НОСН₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(Z)-2-CH₃CO₂СН=СН-4-MeO-фенил,
(E)-2-CH₃CO₂СН=СН-4-MeO-фенил,
2-CH₃ОСН₂СН₂-4-MeO-фенил,
2-F-4-MeO-фенил, 2-Cl-4-F-фенил,
(2-Cl-фенил)-СН=СН-, (3-Cl-фенил)-СН=СН-,
(2,6-диF-фенил)-СН=СН-, -СН₂СН=СН₂,
фенил-СН=СН-, (2-Me-4-MeO-фенил)-СН=СН-,
циклохексил, циклопентил, циклохексилметил,
EtCO₂СН₂СН₂-, EtCO₂СН₂СН₂СН₂-, EtCO₂СН₂СН₂СН₂СН₂-,
бензил, 2-F-бензил, 3-F-бензил, 4-F-бензил,
3-MeO-бензил, 3-ОН-бензил, 2-MeO-бензил,
2-ОН-бензил, 2-MeOC(=O)-3-MeO-фенил,
2-Me-4-CN-фенил, 2-Me-3-CN-фенил,
2-Me-4-MeS-фенил, 2-CF₃-4-CN-фенил,
2-CHO-фенил, 3-CHO-фенил, 2-НОСН₂-фенил,

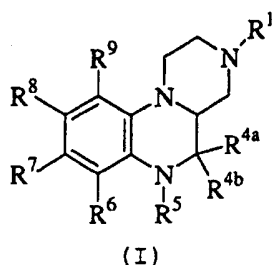
3-НОСН₂ -фенил, 3-МеОСН₂ -фенил,
3-Ме₂НСН₂-фенил, 3-СН-4-Ф-фенил,
2-Ме-4-Н₂НСО-фенил, 2-Ме-4-МеОС(=О)-фенил,
3-Н₂НСО-4-Ф-фенил, 2-Ме₂НСН₂-4-МеО-фенил-,
2-Ме-4-СН₃С(=О)-фенил, фенил-S-, Ме₂N-,
1-пиролидинил,

фенил-NH-, бензил-NH-, (1-нафтил)-NH-,
(2-нафтил)-NH-, (2-[1,1'-бифенил])-NH-,
(3-[1,1'-бифенил])-NH-, (4-[1,1'-бифенил])-NH-,
(2-F-фенил)-NH-, (2-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-фенил)-NH-, (2-СН₃-фенил)-NH-,
(2-ОМе-фенил)-NH-, (2-CN-фенил)-NH-,
(2-ОСF₃-фенил)-NH-, (2-SMe-фенил)-NH-,
(3-F-фенил)-NH-, (3-Cl-фенил)-NH-,
(3- CF₃-фенил)-NH-, (3-СН₃-фенил)-NH-,
(3-ОМе-фенил)-NH-, (3-CN-фенил)-NH-,
(3-ОСF₃-фенил)-NH-, (3-SMe-фенил)-NH-,
(4-F-фенил)-NH-, (4-Cl-фенил)-NH-,
(4-CF₃-фенил)-NH-, (4-СН₃-фенил)-NH-,
(4-ОМе-фенил)-NH-, (4-CN-фенил)-NH-,
(4-ОСF₃-фенил)-NH-, (4-SMe-фенил)-NH-,
(2,3-диCl-фенил)-NH-, (2,4-диCl-фенил)-NH-,
(2,5-диCl-фенил)-NH-, (2,6-диCl-фенил)-NH-,
(3,4-диCl-фенил)-NH-, (3,5-диCl-фенил)-NH-,
(2,3-диF-фенил)-NH-, (2,4-диF-фенил)-NH-,
(2,5-диF-фенил)-NH-, (2,6-диF-фенил)-NH-,
(3,4-диF-фенил)-NH-, (3,5-диF-фенил)-NH-,

(2,3-диCH₃-фенил)-NH-, (2,4-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCH₃-фенил)-NH-, (2,6-диCH₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCH₃-фенил)-NH-, (3,5-диCH₃-фенил)-NH-,
(2,3-диCF₃-фенил)-NH-, (2,4-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,5-диCF₃-фенил)-NH-, (2,6-диCF₃-фенил)-NH-,
(3,4-диCF₃-фенил)-NH-, (3,5-диCF₃-фенил)-NH-,
(2,3-диОМе-фенил)-NH-, (2,4-диоМе-фенил)-NH-,
(2,5-диОМе-фенил)-NH-, (2,6-диОМе-фенил)-NH-,
(3,4-диОМе-фенил)-NH-, (3,5-диОМе-фенил)-NH-,
(2-F-3-Cl-фенил)-NH-, (2-F-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-5-Cl-фенил)-NH-, (2-F-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-F-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-F-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-F-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-F-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-F-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-F-фенил)-NH-, (2-Cl-4-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-F-фенил)-NH-, (2-Cl-6-F-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-Cl-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-Cl-3-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-4-ОМе-фенил)-NH-,
(2-Cl-5-ОМе-фенил)-NH-, (2-Cl-6-ОМе-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-F-фенил)-NH-,

(2-CH₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-CF₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-3-OMe-фенил)-NH-, (2-CH₃-4-OMe-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-OMe-фенил)-NH-, (2-CH₃-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-F-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-F-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-5-Cl-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CH₃-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-CF₃-3-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-4-OMe-фенил)-N-,
(2-CF₃-5-OMe-фенил)-NH-, (2-CF₃-6-OMe-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-F-фенил)-NH-, (2-OMe-4-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-F-фенил)-NH-, (2-OMe-6-F-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-4-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-фенил)-NH-, (2-OMe-6-Cl-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-CH₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CH₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-3-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-4-CF₃-фенил)-NH-,
(2-OMe-5-CF₃-фенил)-NH-, (2-OMe-6-CF₃-фенил)-NH-,
(3-CF₃-4-Cl-фенил)-NH-, (3-CF₃-4-C(O)CH₃-фенил)-NH-,
(2,3,5-триCl-фенил)-NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-фенил)-NH- и
(3-CHO-4-OMe-фенил)-NH-.

11. Съединение с формула (I):



или негов стереоизомер или фармацевтично приемлива сол, където:
 R^1 е избран от

C_{1-6} алкил, заместен със Z ,

C_{2-6} алкенил, заместен със Z ,

C_{2-6} алкинил, заместен със Z ,

C_{3-6} циклоалкил, заместен със Z ,

арил, заместен със Z ,

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена със Z ;

C_{1-6} алкил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкенил, заместен с 0-2 R^2 ,

C_{2-6} алкинил, заместен с 0-2 R^2 ,

арил, заместен с 0-2 R^2 и

5-6-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, включваща N, O и S, като споменатата хетероциклена пръстенна система е заместена с 0-2 R^2 ;

Z е избран от H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{C}(\text{етилендиокси})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

-SR²,
-NR²R³,
-C(O)R²,
-C(O)NR²R³,
-NR³C(O)R²,
-C(O)OR²,
-OC(O)R²,
-CH(=NR⁴)NR²R³,
-NHC(=NR⁴)NR²R³,
-S(O)R²,
-S(O)₂R²,
-S(O)₂NR²R³ и -NR³S(O)₂R²;

R² във всеки един случай е независимо избран от

C₁₋₄ алкил,

C₂₋₄ алкенил,

C₂₋₄ алкинил,

C₃₋₆ циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R⁴²;

C₃₋₁₀ карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R⁴¹ и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4
хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S,
заместена с 0-3 R⁴¹;

R³ във всеки един случай е независимо избран от H, C₁₋₄ алкил, C₂₋₄
алкенил, C₂₋₄ алкинил и C₁₋₄ алкокси;

алтернативно, R² и R³ са свързани, образувайки 5- или 6-членен
пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R⁴)-;

R⁴ във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил,
пропил и бутил;

R^{4a} е Н или C_{1-4} алкил;

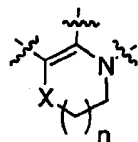
R^{4b} е Н;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=O$ или $=S$;

R^5 е Н или C_{1-4} алкил;

R^6 е Н или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е връзка, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $S(=O)_2-$,

$-NR^{10}-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$,

$-CH_2NR^{10}-$, $-NR^{10}CH_2-$, $-NHC(=O)-$ или $-C(=O)NH-$; и

n е 1 или 2;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

Н, хало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, $(C_{1-4}$ халоалкил)окси,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-2 R^{11} ,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, състояща се от

1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и

S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,

$NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$,

$S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
 $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ и
 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10} е избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил и C_{1-4} алкокси;

R^{11} е избран от

H, хало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} халоалкил,

C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкил,

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} ,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ,

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$,
 $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$,
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$,
 $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ и
 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} във всеки един случай е независимо избран от

C_{1-4} алкил,

C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил,

C_{3-6} циклоалкил,

арил, заместен с 0-5 R^{33} ;

C_{3-10} карбоциклен остатък, заместен с 0-3 R^{33} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{31} ;

R^{13} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил;

алтернативно, R^{12} и R^{13} са свързани, образувайки 5- или 6-членен пръстен, евентуално заместен с -O- или -N(R^{14})-;

R^{14} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{31} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, метил, етил и пропил;

R^{33} във всеки един случай е независимо избран от

H, OH, хало, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$,

C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} халоалкил, C_{1-3} халоалкил-окси-, C_{1-3} алкилокси-, C_{1-3} алкилтио-, C_{1-3} алкил-C(=O)- и C_{1-3} алкил-C(=O)NH-;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , CN, =O,

C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{42} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} ;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от

H, CF_3 , хало, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , NO_2 , CN, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} халоалкил, C_{3-6} циклоалкил,

C_{1-4} алкил, заместен с 0-1 R^{43} ,

арил, заместен с 0-3 R^{44} и

5-10-членна хетероциклена пръстенна система, съдържаща 1-4 хетероатома, избрани от групата, включваща N, O и S, заместена с 0-3 R^{44} .

R^{43} е C_{3-6} циклоалкил или арил, заместен с 0-3 R^{44} ;

R^{44} във всеки един случай е независимо избран от H, хало, -OH, $NR^{46}R^{47}$, CO_2H , SO_2R^{45} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

R^{45} е C_{1-4} алкил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H и C_{1-4} алкил;

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2$ (фенил), $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)H$; и

R^{48} във всеки един случай е независимо избран от H, C_{1-4} алкил, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)H$;

при условие, че когато R^5 е H или C_{1-4} алкил; и R^6 е H или C_{1-4} алкил; тогава R^1 не е C_{1-6} алкил.

12. Съединение съгласно претенция 11, където:

R^1 е избран от

етил, заместен със Z,

пропил, заместен със Z,

бутил, заместен със Z,

пропенил, заместен със Z,

бутенил, заместен със Z,

етил, заместен с R^2 ,

пропил, заместен с R^2 ,

бутил, заместен с R^2 ,

пропенил, заместен с R^2 и

бутенил, заместен с R^2 ;

Z е избран от H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

$-\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{S}(\text{O})R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2R^3$ и $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2R^2$;

R^2 във всеки един случай е независимо избран от

фенил, заместен с 0-3 R^{42} ;

нафтил, заместен с 0-3 R^{42} ;

циклопропил, заместен с 0-3 R^{41} ;

циклобутил, заместен с 0-3 R^{41} ;

циклопентил, заместен с 0-3 R^{41} ;

циклохексил, заместен с 0-3 R^{41} ;

пиридил, заместен с 0-3 R^{41} ;

индолил, заместен с 0-3 R^{41} ;

индолинил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензимидазолил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензотриазолил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензотиенил, заместен с 0-3 R^{41} ;

бензофуранил, заместен с 0-3 R^{41} ;

фталимид-1-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

инден-2-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

2,3-дихидро-1H-инден-2-ил, заместен с 0-3 R^{41} ;

индазолил, заместен с 0-3 R^{41} ;

тетрахидрохинолинил, заместен с 0-3 R^{41} ; и

тетрахидро-изохинолинил, заместен с 0-3 R^{41} ;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от H, метил и етил;

R^{4a} е H или C_{1-4} алкил;

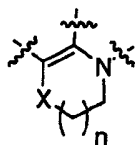
R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки =O;

R^5 е H или C_{1-4} алкил;

R^6 е H или C_{1-4} алкил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е $-CH_2-$, $-O-$ или $-S-$; и

n е 1;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от H, F, Cl, метил, етил, метокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

R^{41} във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, $=O$, метил, етил, пропил, бутил, метокси и етокси;

R^{42} във всеки един случай е независимо избран от H, F, Cl, Br, OH, CF_3 , SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , NO_2 , CN, $=O$, метил, етил, пропил, бутил, метокси и етокси;

R^{45} е метил, етил, пропил или бутил;

R^{46} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, пропил и бутил;

R^{47} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, $-C(=O)NH(\text{метил})$, $-C(=O)NH(\text{етил})$, $-SO_2(\text{метил})$, $-SO_2(\text{етил})$, $-SO_2(\text{фенил})$, $-C(=O)O(\text{метил})$, $-C(=O)O(\text{етил})$, $-C(=O)(\text{метил})$, $-C(=O)(\text{етил})$ и $-C(=O)H$;

R^{48} във всеки един случай е независимо избран от H, метил, етил, н-пропил, изо-пропил, $-C(=O)NH(\text{метил})$, $-C(=O)NH(\text{етил})$, $-C(=O)O(\text{метил})$, $-C(=O)O(\text{етил})$, $-C(=O)(\text{метил})$, $-C(=O)(\text{етил})$ и $-C(=O)H$.

13. Съединение съгласно претенция 11, където:

R^1 е избран от

- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-бромо-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-метил-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-метокси-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-(3,4-дихлоро-фенил)фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(3\text{-метил-4-флуоро-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(2,3\text{-диметокси-фенил})$,
- $-(CH_2)_3C(=O)(\text{фенил})$,

- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-хлоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-метил-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-трет-бутил-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-дифлуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-метокси-5-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-флуоро-1-нафтил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{бензил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-пиридил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-пиридил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-пиридил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-диметокси-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(3\text{-пиридил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-пиридил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-фенил})$,

- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-4-F-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{N(метил)}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{етил})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)N(метил)}(\text{метокси})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)NH}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(\text{фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(\text{фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(4\text{-флуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2,4\text{-дифлуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2,4\text{-дифлуоро-фенил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(3\text{-индолил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-метил-3-индолил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-индолил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-индолинил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-бензимидазолил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-бензотриазол-1-ил})$,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-бензотриазол-2-ил})$,
- $(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-бензотриазол-1-ил})$,
- $(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-бензотриазол-2-ил})$,

- $(\text{CH}_2)_3$ (3,4 дихидро-1(2Н)-хинолинил),
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})$ (4-флуоро-фенил),
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (4-флуоро-фенил) ,
- CH_2CH_2 (3-индолил),
- CH_2CH_2 (1-фталимидил),
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (метил)(метокси),
- $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2$ (етил),
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})$ (фенил),
- $(\text{CH}_2)_4$ (циклохексил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ (фенил) $_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ (фенил) $_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}$ (4-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ (4-флуоро-фенил) $_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ (4-флуоро-фенил) $_2$,
- $(\text{CH}_2)_2$ (2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -5-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -4-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -3-F-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -4-Cl-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -4-OH-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -4-Br-фенил),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1Н-индазол-3-ил),
- $(\text{CH}_2)_3$ (5-F-1Н-индазол-3-ил) ,
- $(\text{CH}_2)_3$ (7-F-1Н-индазол-3-ил),
- $(\text{CH}_2)_3$ (6-Cl-1Н-индазол-3-ил),

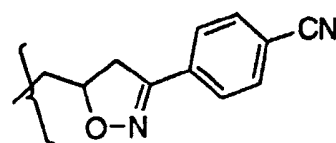
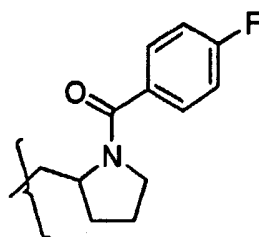
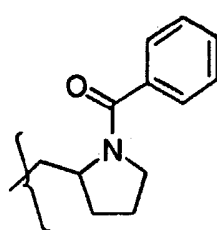
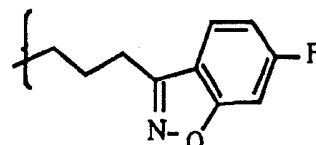
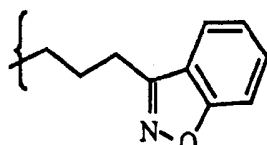
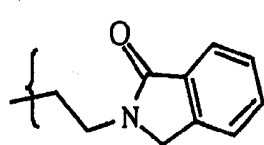
- (CH₂)₃(6 -Br-1H-индазол-3-ил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHMe-фенил),
- (CH₂)₃(1-бензотиен-3-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(6-F-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(5-F-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(5-F-1H-индол-3-ил),
- (CH₂)₃(9H-пурин-9-ил),
- (CH₂)₃(7H-пурин-7-ил),
- (CH₂)₃(6-F-1H-индазол-3-ил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCO₂Et-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)NEt-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCHO-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-OH-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-MeS-4-F-фенил),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-фенил),
- (CH₂)₂C(Me)CO₂Me,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-F-фенил)₂,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-Cl-фенил)₂,
- (CH₂)₂C(Me)C(=O)(4-F-фенил),

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-4-F-фенил}),$

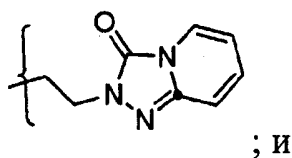
$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-фенил}),$

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-фенил}),$

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{фенил},$



и



; и

R^{4a} е H;

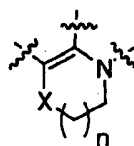
R^{4b} е H;

алтернативно, R^{4a} и R^{4b} са взети заедно, образувайки $=\text{O}$;

R^5 е H, метил, етил, пропил или бутил;

R^6 е H, метил, етил, пропил или бутил;

алтернативно, R^5 и R^6 са взети заедно, образувайки кондензиран хетероциклен пръстен с формула:



където:

X е $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$; и

n е 1;

R^7 , R^8 и R^9 във всеки един случай са независимо избрани от

водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил,
пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро,
трифлуорометил, метокси, етокси, изопропокси,
трифлуорометокси, фенил, бензил,

$\text{HC}(=\text{O})-$, метил $\text{C}(=\text{O})-$, етил $\text{C}(=\text{O})-$, пропил $\text{C}(=\text{O})-$,
изопропил $\text{C}(=\text{O})-$, н-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, изобутил $\text{C}(=\text{O})-$,
втор-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, трет-бутил $\text{C}(=\text{O})-$, фенил $\text{C}(=\text{O})-$,

метил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, етил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, пропил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
изопропил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, н-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, изобутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
втор-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, трет-бутил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, фенил $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

метиламино-, етиламино-, пропиламино-, изопропиламино-,
н-бутиламино-, изобутиламино-, втор-бутиламино-,
трет-бутиламино-, фениламино-,

при условие, че два от заместителите R^7 , R^8 и R^9 , са независимо
избрани от водород, флуоро, хлоро, бромо, циано, метил, етил,
пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, нитро, трифлуоро-
метил, метокси, етокси, изопропокси и трифлуорометокси.

14. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че
съдържа фармацевтично приемлив носител и терапевтично
ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или негова фармацевтично приемлива сол.

15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че
съдържа фармацевтично приемлив носител и терапевтично

ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 11, 12 или 13 или негова фармацевтично приемлива сол.

16. Използване на съединенията съгласно претенции 1-10 или техни фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение на човек, страдащ от разстройство, свързано с модулация на 5HT_{2C} рецептора, което се състои в прилагане на пациент, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или негова фармацевтично приемлива сол.

17. Използване съгласно претенция 16 за лечение на човек, страдащ от разстройство, свързано с модулация на 5HT_{2C} рецептора, където съединението е агонист на 5HT_{2C}.

18. Използване на съединенията съгласно претенции 11, 12 или 13 или техни фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение на човек, страдащ от разстройство, свързано с модулация на 5HT_{2A} рецептора, което се състои в прилагане на пациент, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 11, 12 или 13 или негова фармацевтично приемлива сол.

19. Използване съгласно претенция 18 за лечение на човек, страдащ от разстройство, свързано с модулация на 5HT_{2A} рецептора, където съединението е антагонист на 5HT_{2A}.

20. Използване на съединенията съгласно претенции 1-10 или техни фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение на затлъстяване, което се състои в прилагане на пациент, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или негова фармацевтично приемлива сол.

21. Използване на съединенията съгласно претенции 11, 12 или 13 или техни фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение на шизофрения, което се състои в прилагане на пациент, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 11, 12 или 13 или негова фармацевтично приемлива сол.

22. Използване на съединенията съгласно претенции 11, 12 или 13 или техни фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение на депресия, което се състои в прилагане на пациент, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно една от претенции 11, 12 или 13 или негова фармацевтично приемлива сол.