(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991497 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.20

(22) Дата подачи заявки
2017.12.20

(51) Int. Cl. ***C07D 487/14*** (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

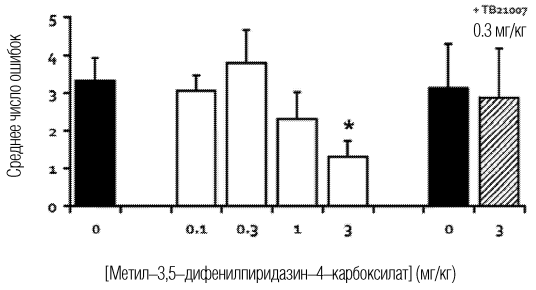
(31) **62/436,272; PCT/IB2017/001763**
(32) **2016.12.19; 2017.12.20**
(33) **US; IB**
(86) **PCT/IB2017/001762**
(87) **WO 2018/130868 2018.07.19**

(71) Заявитель:
ЭЙДЖИНБАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Меконнен Белью, Батера Джон А., Хуан Цзяньсин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным бензодиазепина, композициям, содержащим терапевтически эффективные количества производных бензодиазепина, и способам применения данных производных или композиций для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС). В частности, оно относится к применению агониста α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора (например, положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора), как описано в настоящей заявке, для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития, включая, но не ограничиваясь ими, объекты, имеющие или подверженные риску равзвития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (УКН), амнестического УКН (аУКН), возрастного нарушения памяти (ВНП), возрастного снижения когнитивных функций (ВСКФ), деменции, болезни Альцгеймера (БА), продромального периода БА, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), шизофрении, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (БАС), связанного с терапией рака когнитивного нарушения, умственной отсталости, болезни Паркинсона (БП), расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой Х-хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркотической зависимости. Оно также относится к применению агониста α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора (например, положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора), как описано в настоящей заявке, для лечения рака головного мозга (включая опухоли головного мозга, например медуллобластомы) и связанных с ним когнитивных нарушений.



201991497 A1

201991497 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557917EA/092

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

Заявление о государственной поддержке

[0001] Данное изобретение было создано при государственной поддержке в рамках грантов № U01 AG041140 и № UH2NS101856, присужденных Национальным институтом здравоохранения (NIH) и в частности, его подразделением, Национальным институтом по проблемам старения (NIA), органом правительства Соединенных Штатов Америки. Правительство Соединенных Штатов Америки имеет определенные права на изобретение.

Родственные заявки

[0002] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США 62/436272, поданной 19 декабря 2016 года, и международной заявки PCT/US2017/67448, поданной 19 декабря 2017 года, обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

[0003] Изобретение относится к соединениям, композициям и способам лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), когнитивного нарушения, связанного с раком головного мозга, и рака головного мозга у объекта, нуждающегося в таком лечении.

Уровень техники

[0004] Когнитивные способности могут снижаться как нормальное следствие старения или как следствие нарушения центральной нервной системы.

[0005] Например, значительная популяция пожилых людей испытывает снижение когнитивных способностей, которое превышает характерное для нормального процесса старения. Такая возрастная потеря когнитивных функций клинически характеризуется прогрессирующей потерей памяти, познания, мышления и суждения. Умеренное когнитивное нарушение (УКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ) или подобные клинические классификации по группам относятся к числу, связанному с такой возрастной потерей когнитивных функций. По некоторым оценкам, только в США насчитывается более 16 миллионов человек с ВНП (Barker et al., 1995), и УКН, по оценкам,

затрагивает 5,5–7 миллионов в США в возрасте старше 65 лет (Plassman et al., 2008).

[0006] Когнитивное нарушение также связано с другими нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), такими как деменция, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения, биполярное расстройство (в частности, мания), боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость.

[0007] Следовательно, существует необходимость в эффективном лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), и в улучшении когнитивной функции у пациентов, у которых диагностированы, например, возрастное когнитивное нарушение, УКН, амнестическое УКН, ВНП, ВСКФ, деменция, БА, продромальный период БА, ПТСР, шизофрения или биполярное расстройство (в частности, мания), боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение, и наркотическая зависимость, и подобные нарушения центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным нарушением или с риском их развития.

[0008] $ГАМК_А$-рецепторы ($ГАМК_А$-Р) представляют собой пентамерные комплексы из набора различных субъединиц (α1–6, β1–3, γ1–3, δ, ε, π, θ), которые образуют Cl- проницаемый канал, который контролируется нейротрансмиттером γ-аминомасляной кислотой (ГАМК). Различные фармакологические эффекты, включая тревожные расстройства, эпилепсию, инсомнию, преданестезирующую седацию и миорелаксацию, опосредованы различными подтипами $ГАМК_А$.

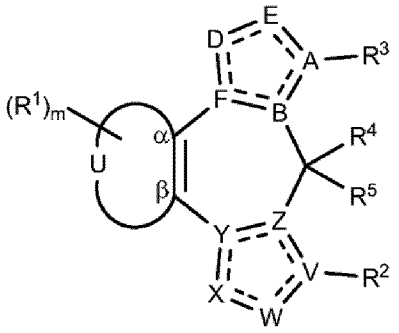
[0009] Различные исследования показали, что пониженная передача сигналов ГАМК связана с различными нарушениями ЦНС с когнитивным нарушением. В частности, α5-содержащие $ГАМК_А$-Р, которые являются относительно редкими в мозге млекопитающих, играют роль в модификации обучения и памяти. Предыдущие исследования продемонстрировали снижение экспрессии в гиппокампе α5-субъединицы рецептора $ГАМК_А$ у крыс с возрастным снижением

когнитивных функций (*см.* Международную патентную публикацию WO 2007/019312). Такие результаты позволяют предположить, что активация α5-содержащих $ГАМК_A$-Р функции может быть эффективной при лечении когнитивного нарушения, связанного с указанными нарушениями ЦНС.

[0010] Таким образом, существует потребность в положительных аллостерических модуляторах α5-содержащих $ГАМК_A$-Р, которые могут быть использованы в терапевтических препаратах для лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными нарушениями ЦНС.

Сущность изобретения

[0011] Настоящее изобретение удовлетворяет вышеуказанную потребность путем предоставления соединения формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера или их комбинации, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

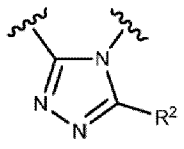
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\overline{---}}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, $-R$, $-OR$, $-NO_2$, $-NCS$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, $-C(O)R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)R$, $-C(S)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)C(O)OR$, $-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, $-N(R)N(R)COR$, $-N(R)N(R)C(O)OR$, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(S)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(COR)COR$, $-N(OR)R$, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, $-C(=NOR)R$, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и $-P(O)(H)(OR)$;

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, $-R$, $-OR$, $-NO_2$, $-NCS$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, $-C(O)R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)R$, $-C(S)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)C(O)OR$, $-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, $-N(R)N(R)COR$, $-N(R)N(R)C(O)OR$, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(S)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(COR)COR$, $-N(OR)R$, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, $-C(=NOR)R$, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и $-P(O)(H)(OR)$;

каждый R^6 независимо представляет собой $-H$ или $-$(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой $-H$ или $-$(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

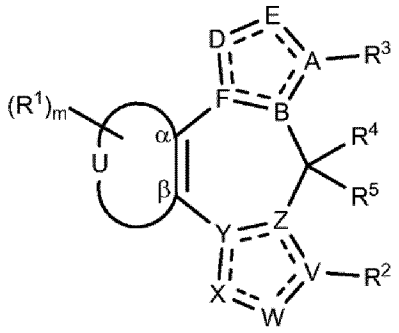
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным

гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2NR°_2$, $-C(O)N(R°)_2$, -C(O)OR°, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0012] Некоторые варианты осуществления данной заявки предоставляют соединение формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

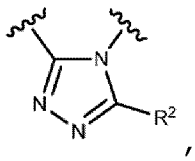
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\overline{---}}$» представляет собой или одинарную связь или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и -P(O)(H)(OR);

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и -P(O)(H)(OR);

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил, –(C3–C10)–циклоалкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0–5 R';

каждый R^{10} независимо представляет собой –(C3–C10)–циклоалкил, 3–10–членный гетероциклил–, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0–5 R';

каждый R независимо выбран из:

H–,

(C1–C12)–алифатического–,

(C3–C10)–циклоалкила–,

(C3–C10)–циклоалкенила–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

(C6–C10)–арила–,

(C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–O–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–N(R'')–(C1–C12)алифатического–,

3–10–членного гетероциклила–,

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–O–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–N(R'')–(C1–C12)алифатического–,

5–10–членного гетероарила–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C12)–алифатического– и

(5–10–членный гетероарил)–N(R'')–(C1–C12)–алифатического–;

в которой указанный гетероциклил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R';

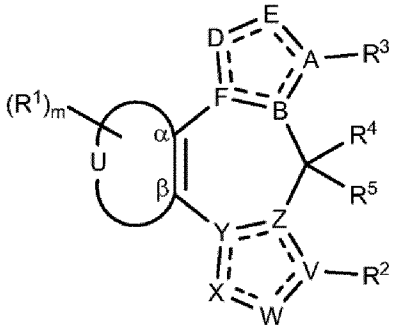
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3–10–членного ароматического или

неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R′ и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, -R′′, -OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(O)OR''$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0013] Некоторые варианты осуществления данной заявки предоставляют соединение формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

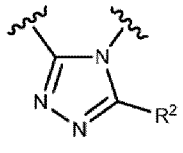
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$ или $-(CH_2)_nOR^8$;

m и n каждый независимо представляет собой целое число, выбранное из 0-4;

в каждом случае связь «═══» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и -P(O)(H)(OR);

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и -P(O)(H)(OR);

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

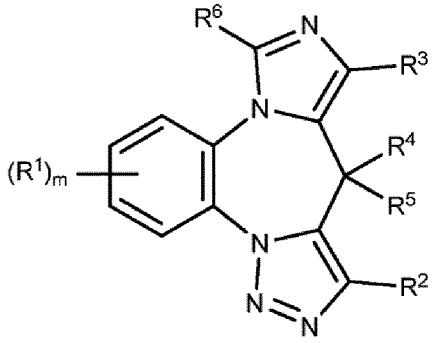
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-

10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

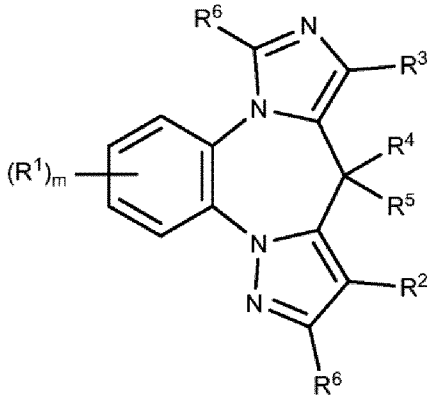
[0014] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 представляют собой, как определено в формуле I.

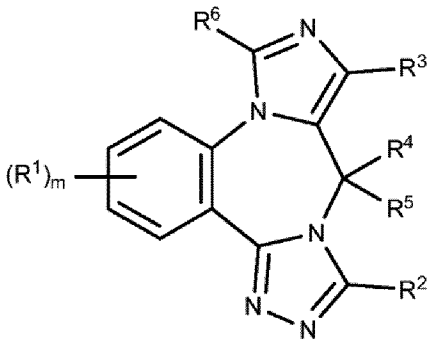
[0015] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы III:



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 представляют собой, как определено в формуле I.

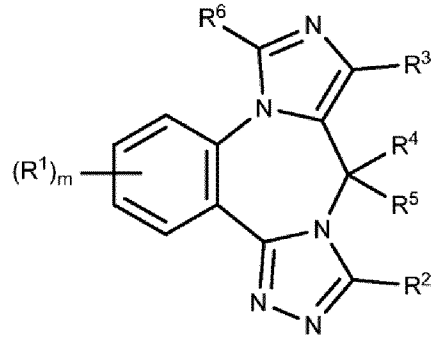
[0016] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$ или $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′ и в которой m, n, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^8 представляют собой, как определено в формуле I.

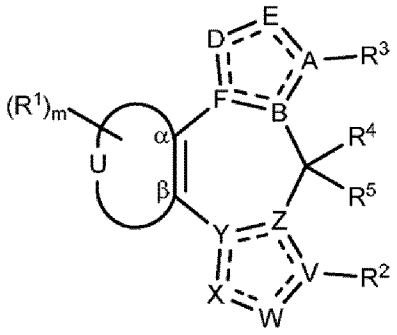
[0017] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой R^2 представляет собой $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ или $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′ и в которой m, n, p, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{10} и R′′ представляют собой, как определено в настоящем описании.

[0018] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы V:



V,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

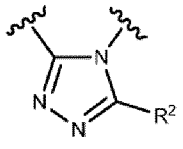
X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W,



представляет собой , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{=}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, –R, –OR, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, $–SiR_3$, $–N(R)_2$, –SR, –SOR, $–SO_2R$, $–SO_2N(R)_2$, $–SO_3R$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}R$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}OR$, –C(O)R, –C(O)C(O)R, $–C(O)CH_2C(O)R$, –C(S)R, –C(S)OR, –C(O)OR, –C(O)C(O)OR, $–C(O)C(O)N(R)_2$, –OC(O)R, $–C(O)N(R)_2$, $–OC(O)N(R)_2$, $–C(S)N(R)_2$, $–(CR_2)_{0–3}NHC(O)R$, –N(R)N(R)COR, –N(R)N(R)C(O)OR, $–N(R)N(R)CON(R)_2$, $–N(R)SO_2R$, $–N(R)SO_2N(R)_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(S)R, $–N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)C(S)N(R)_2$, –N(COR)COR, –N(OR)R, $–C(=NH)N(R)_2$, –C(O)N(OR)R, –C(=NOR)R, $–OP(O)(OR)_2$, $–P(O)(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$, –P(O)(H)(OR), C≡C–R^8, CH_2CF_3 и CHF_3;

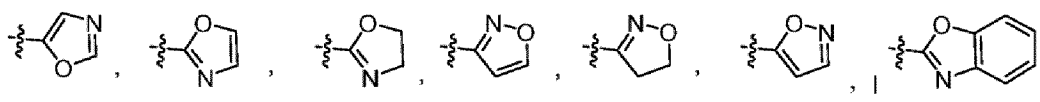
в каждом случае R^8 представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил, –(C6–C10)арил, –5–10–членный гетероарил или –(C1–C6)алкил–5–10–членный гетероарил;

в которой каждый R^8, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $–CF_3$, $–OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, –R, –OR, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, $–SiR_3$, $–N(R)_2$, –SR, –SOR, $–SO_2R$, $–SO_2N(R)_2$, $–SO_3R$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}R$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}OR$, –C(O)R, –C(O)C(O)R, $–C(O)CH_2C(O)R$, –C(S)R, –C(S)OR, –C(O)OR, –C(O)C(O)OR, $–C(O)C(O)N(R)_2$, –OC(O)R, $–C(O)N(R)_2$, $–OC(O)N(R)_2$, $–C(S)N(R)_2$, $–(CR_2)_{0–3}NHC(O)R$, –N(R)N(R)COR, –N(R)N(R)C(O)OR, $–N(R)N(R)CON(R)_2$, $–N(R)SO_2R$, $–N(R)SO_2N(R)_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(S)R, $–N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)C(S)N(R)_2$, –N(COR)COR, –N(OR)R, $–C(=NH)N(R)_2$, –C(O)N(OR)R, –C(=NOR)R, $–OP(O)(OR)_2$, $–P(O)(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$, –P(O)(H)(OR), C≡C–R^9, COOMe, COOEt, –(C1–C6)алкил–C≡C–R^{10}, $CH_2–OR^{10}$ и $CH_2–O–CH_2–R^{10}$;

в которой каждый R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкила, –C(O)–(C6–C10)арила,





в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2$-(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2$-(C6-C10)арила и $-CH_2$-5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

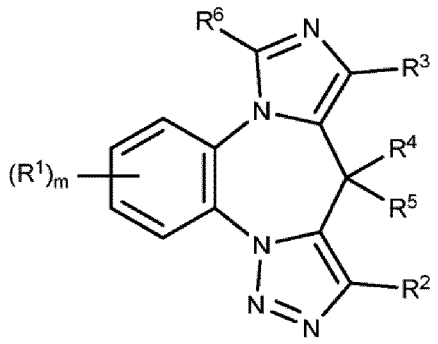
в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, -C(O)OR°, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы VI:



VI,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0–3;

каждый R^1 независимо выбран из: –галогена, –OMe, $-C\equiv C-R^8$, –CN, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила и –(C3–C6)циклоалкила;

в которой R^8 представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил, –(C6–C10)арил, –5–10–членный гетероарил или –(C1–C6)алкил–5–10–членный гетероарил;

в которой каждый R^8, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

R^2 представляет собой –галоген, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{1-3}-O(CR_2)_{1-3}-R$, –H, –(C1–C6)алкил, –(C6–C10)арил, (C6–C10)арил–(C1–C6)алкил–, –5–10–членный гетероарил, 5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкил– или $-OR^9$;

в которой в каждом случае R независимо выбран из –H, –(C1–C6)алкила, (C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, (C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического, 5–10–членный гетероарил–(C6–C10)алкила– или –(C3–C6)циклоалкила;

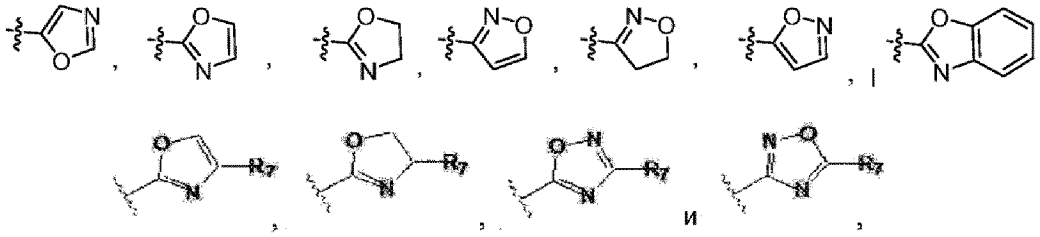
в которой каждый R, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или –O–(C1–C6)алкилом,

в которой R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила и –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0–5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

R^3 выбран из: -галогена, -CN, $-C{\equiv}CR^9$, COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкил-$C{\equiv}C-R^{10}$, $-CH_2-O-R^{10}$, $-CH_2-O-CH_2-R^{10}$



в которой R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила и -C(O)-(C6-C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C6-C10)арила и $-CH_2-$5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила; в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

в которой R^3 замещен 0-5 R';

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой -H, -(C1-C6)алкил или -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил; причем (C6-C10)арил независимо замещен 0-5 -галогеном;

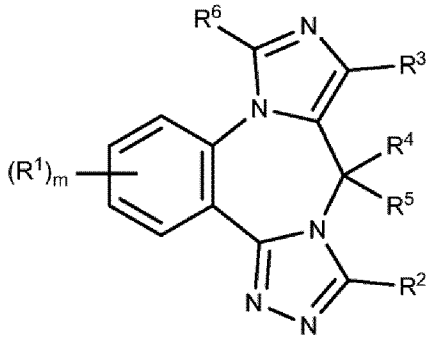
каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-

членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- или (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^{o}$, $-OR^{o}$, оксо, $-CH_2OR^{o}$, $-CH_2N(R^{o})_2$, $-C(O)N(R^{o})_2$, $-C(O)OR^{o}$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^{o})_2$, в которой в каждом случае R^{o} независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы VII:



VII,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: -галогена, -OMe, $-C{\equiv}C-R^9$, -CN, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила и -(C3-C6)циклоалкила;

в которой R^9 представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

в которой каждый R^9, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

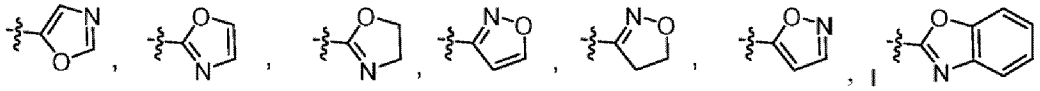
R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C6-C10)-арил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкил-, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил или -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил;

в которой каждый R^8, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

в которой n представляет собой целое число от 0 до 4;

в которой R^2 независимо замещен 0–5 R';

R^3 выбран из: –галогена, –CN, $-C{\equiv}CR^9$, COOMe, –COOEt, –(C1–C6)алкил–$C{\equiv}C-R^{10}$, $-CH_2-O-R^{10}$, $-CH_2-O-CH_2-R^{10}$





в которой R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкила и –C(O)–(C6–C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0–5 R^{11};

в которой R^{10} выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C3–C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C6–C10)арила и $-CH_2-$5–10–членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0–5 R';

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

в которой R^7 выбран из –(C1–C6)алкила, –(C3–C6)циклоалкила, –5–10–членного гетероарила, –(C6–C10)арила, –(C6–C10)арил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членного гетероарила,

в которой каждый R^7 независимо замещен 0–5 R';

в которой R^3 замещен 0–5 R';

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H или –(C1–C6)алкил;

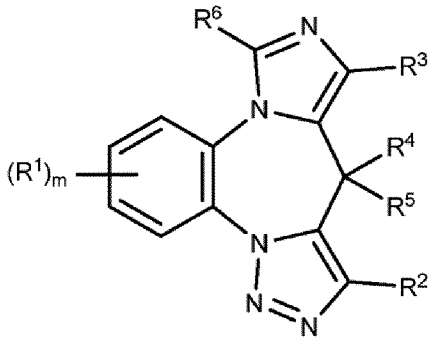
каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, –R'', –OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR'', $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$, –OMe;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–

членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 R^t, независимо выбранными из: галогена, $-R^o$, $-OR^o$, оксо, $-CH_2OR^o$, $-CH_2N(R^o)_2$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)OR^o$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^o)_2$, в которой в каждом случае R^o независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0021] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы VIII:



VIII,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: -галогена, -OMe, $-C\equiv C-R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$,

в которой R^8 представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

в которой каждый R^8, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

R^2 представляет собой -H, CH_2-OR, CH_3, CH_2-фенил;

в которой в каждом случае R независимо выбран из -(C1-C6)алкила, (C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического, 5-10-членный гетероарил-(C6-C10)алкила- или -(C3-C6)циклоалкила;

в которой каждый R, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $–CF_3$, $–OCF_3$ или –O–(C1–C6)алкилом,

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $–CF_3$, $–OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

R^3 выбран из: $–C{\equiv}CR^9$, –(C1–C6)алкил–C≡C–R^{10}, $–CH_2–O–R^{10}$,



,

в которой R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкила и –C(O)–(C6–C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0–5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $–CF_3$, $–OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, $–CH_2–$(C3–C6)циклоалкила, $–CH_2–$(C6–C10)арила и $–CH_2–$5–10–членного гетероарила,

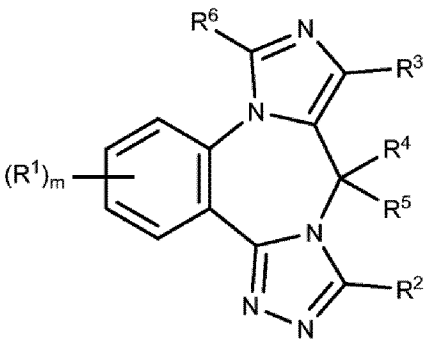
в которой каждый R^{10} независимо замещен 0–5 R′;

в которой R^7 выбран из –(C1–C6)алкила, –(C3–C6)циклоалкила, –5–10–членного гетероарила, –(C6–C10)арила, –(C6–C10)арил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членного гетероарила; в которой каждый R^7 независимо замещен 0–5 R′;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H, –(C1–C6)алкил или –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил; причем (C6–C10)арил независимо замещен 0–5 –галогеном;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил.

[0022] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IX:



IX,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

каждый R^1 независимо выбран из: -Cl, -OMe, $-C\equiv C-R^9$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

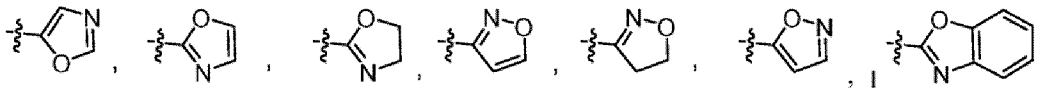
в которой R^9 представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

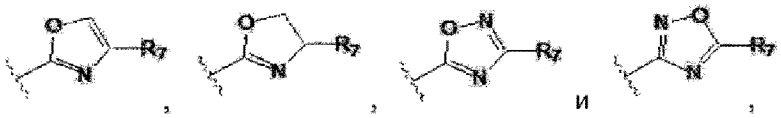
в которой каждый R^9, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

R^2 представляет собой -H, CH_2OR^8, CH_3, CH_2-фенил, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C6-C10)-арил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкил-, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил или -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил;

в которой каждый R^8, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

R^3 выбран из: $-C\equiv CR^9$, $-(C1-C6)алкил-C\equiv C-R^{10}$,





в которой R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила и -C(O)-(C6-C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой R^{10} выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C3–C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C6–C10)арила и $-CH_2-$5–10–членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0–5 R’;

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

в которой R^7 выбран из –(C1–C6)алкила, –(C3–C6)циклоалкила, –5–10–членного гетероарила, –(C6–C10)арила, –(C6–C10)арил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членного гетероарила,

в которой каждый R^7 независимо замещен 0–5 R’;

в которой R^3 замещен 0–5 R’;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил.

[0023] Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, которые содержат соединение формул I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или IX или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию.

[0024] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VI представляют собой положительные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$ α5–рецептора. Соединения формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или IX могут быть использованы для лечения состояний, описанных в настоящей заявке, например, через активность в

качестве положительных аллостерических модуляторов $ГАМК_A$ α5-рецептора.

[0025] В другом аспекте изобретения предоставлен способ лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением ЦНС, у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития указанного когнитивного нарушения, причем способ включает стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления нарушение ЦНС с когнитивным нарушением включает, но не ограничивается ими, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменцию, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическую зависимость. В другом аспекте изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию вводят каждые 12 или 24 часа.

[0026] В другом аспекте изобретения предоставлен способ лечения рака головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы), причем способ включает стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В другом аспекте изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции

у объекта, страдающего раком головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы), причем способ включает стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию вводят каждые 12 или 24 часа.

[0027] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением ЦНС, у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение ЦНС с когнитивным нарушением включает, но не ограничивается ими, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменцию, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическую зависимость. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения в качестве лекарственного средства при лечении рака головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы). В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения в качестве лекарственного средства при лечении когнитивного нарушения, связанного с раком головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы).

[0028] В некоторых вариантах осуществления данная заявка предоставляет применение соединения или композиции, описанной в

настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением ЦНС, у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение ЦНС с когнитивным нарушением включает, но не ограничивается ими, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменцию, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическую зависимость. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения при получении лекарственного средства для лечения рака головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы). В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения при получении лекарственного средства для лечения когнитивного нарушения, связанного с раком головного мозга (включая опухоли головного мозга, например, медуллобластомы).

Подробное описание чертежей

[0029] На Фигуре 1 представлен график, показывающий влияние введения метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (ВН) в тесте «Радиальный восьмирукавный лабиринт (РВЛ)». Черные столбики относятся к крысам, получавшим только наполнитель; белые столбики относятся к крысам, получавшим метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат в различных дозах; заштрихованный столбик относится к крысам, получавшим комбинацию ТВ21007 и метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

[0030] На Фигуре 2 представлен график, показывающий влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (вводимого внутривенно) на связывание Ro154513 в гиппокампе и мозжечке. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат блокировал связывание Ro154513 в гиппокампе, но не влиял на связывание Ro15413 в мозжечке.

[0031] На Фигуре 3 представлен график, показывающий дозозависимую оккупацию рецепторов $ГАМК_A$ α5 метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом, вводимым внутривенно, причем оккупация рецепторов определяется или соотношением между воздействием RO 15-4513 на гиппокамп (область с высокой плотностью рецепторов $ГАМК_A$ α5) и воздействием RO 15-4513 на мозжечок (область с низкой плотностью рецепторов $ГАМК_A$ α5), или с использованием $ГАМК_A$ α5-селективного соединения L-655708 (10 мг/кг, в/в) для определения полной оккупации.

[0032] На Фигуре 4 представлен график, показывающий зависимость оккупации от воздействия для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата в гиппокампе. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат занимает приблизительно 32% рецепторов $ГАМК_A$ α5 при воздействиях, которые являются поведенчески активными у крыс с возрастными нарушениями.

[0033] На Фигуре 5 представлен график, показывающий влияние этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (ВН) в тесте «Радиальный восьмирукавный лабиринт (РВЛ)». На Фигуре 5 показано влияние этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (ВН) в тесте РВЛ, где контрольный наполнитель исследовали 3 раза и различные дозы этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата исследовали дважды; на Фигуре 5 черные столбики относятся к крысам, получавшим только наполнитель, и белые столбики относятся к крысам, получавшим этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат в различных дозах.

[0034] На Фигуре 6 представлен график, показывающий влияние этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата (вводимого внутривенно) на связывание Ro154513 в гиппокампе и мозжечке. Этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат блокировал связывание Ro154513 в гиппокампе, но не влиял на связывание Ro15413 в мозжечке.

[0035] На Фигуре 7 представлен график, показывающий дозозависимую оккупацию рецепторов $ГАМК_A$ α5 этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилатом, вводимым внутривенно, как рассчитывается по соотношению между воздействием RO 15-4513 на гиппокамп (область с высокой плотностью рецепторов $ГАМК_A$ α5) и воздействием RO 15-4513 на мозжечок (область с низкой плотностью рецепторов $ГАМК_A$ α5) для определения полной оккупации.

[0036] На Фигуре 8(A)-(C) представлены графики, показывающие влияние 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-она по сравнению с наполнителем диметилсульфоксидом (ДМСО) у крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческого теста «Водный лабиринт Морриса». На Фигуре 8(A) показана латентность спасения (т. е. среднее время в секундах, в течение которого крысы находили скрытую платформу в бассейне с водой) во время тренировки у крыс, получавших 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крыс, получавших наполнитель ДМСО; на Фигуре 8(B) показано количество времени, проведенного в целевом кольцевом пространстве и противоположном кольцевом пространстве крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими наполнитель ДМСО; на Фигуре 8(C) показано число пересечений в целевом кольцевом пространстве и противоположном кольцевом пространстве крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими наполнитель ДМСО.

Подробное описание изобретения

Определения

[0037] Если не указано иначе в настоящем описании, научные и технические термины, используемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими методами, культурой клеток и тканей, молекулярной биологией, клеточной и онкологической биологией, нейробиологией, нейрохимией, вирусологией, иммунологией, микробиологией, фармакологией, генетикой и химией белков и нуклеиновых кислот, описанными в настоящей заявке, хорошо известна и широко используется в данной области техники.

[0038] Способы и методы настоящего изобретения обычно проводят, если не указано иначе, в соответствии со стандартными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более определенных ссылках, которые процитированы и обсуждены во всем данном описании. См., *например*, «Principles of Neural Science», McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, «Intuitive Biostatistics», Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., «Molecular Cell Biology, 4th ed.», W. H. Freeman Co., New York (2000); Griffiths et al., «Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.», W. H. Freeman Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., «Developmental Biology, 6th ed.», Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

[0039] Химические термины, используемые в настоящем описании, применяются в соответствии с общепринятым в данной области техники использованием, примером которого является «The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms», Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

[0040] Все публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, определенно включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущество.

[0041] Во всем данном описании слово «содержит» или его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать как подразумевающее включение указанного целого (или компонентов) или группы целых (или компонентов), но не исключение любого другого целого (или компонентов) или группы целых (или компонентов).

[0042] Формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не предписывает иначе.

[0043] Термин «включая» используется для обозначения «включая, но не ограничиваясь ими». «Включая» и «включая, но не ограничиваясь ими» используются взаимозаменяемо.

[0044] Термин «агент» используется в настоящем описании для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение (включая, например, соединение настоящего изобретения), смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая его части, также как гуманизированные,

химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, *например*, пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, которые известны в отношении структуры, и агенты, которые неизвестны в отношении структуры. Агонистическая активность α5-содержащих $ГАМК_A$-рецепторов таких агентов может сделать их пригодными в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях данного изобретения.

[0045] «Пациент», «объект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся или к человеку или к животному, не являющемуся человеком. Данные термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, домашний скот (включая коров, свиней и т. д.), домашние животные (*например*, собаки, кошки и т. д.) и грызуны (*например*, мыши и крысы).

[0046] «Когнитивная функция» или «когнитивный статус» относится к любому интеллектуальному процессу или состоянию мозга более высокого порядка, соответственно, принимающему участие в обучении и/или памяти, включая, но не ограничиваясь ими, внимание, получение информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение из памяти, обучение распознаванию, принятие решений, сдерживающий контроль над реакцией, переключаемость внимания, обучение с отсроченным подкреплением, переделку навыка, интегрирование по времени свободного поведения, проявление интереса к окружающей обстановке и заботе о себе, скорость обработки, рассуждение и решение проблем и социальное познание.

[0047] У людей когнитивная функция может быть измерена, например, но не ограничиваясь ими, с помощью шкалы общего клинического впечатления (шкала CIBIC-plus); краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС); нейропсихиатрического опросника (NPI); клинической рейтинговой шкалы деменции (КРШД); Кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрической шкалы клинической оценки Сандоз (SCAG), теста Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); субтеста на вербальные парные ассоциации; субтеста на логическую память; субтеста на визуальное воспроизведение пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997);

теста зрительной ретенции Бентона, или конкретной задачи с принудительными 3 альтернативами выбора, или консенсусной батареи нейропсихологических тестов MATRICS. *См.* Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. Также см. Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. *37*, 1209-1217.

[0048] В животных модельных системах когнитивная функция может быть измерена различными общепринятыми способами, известными в данной области техники, включая использование водного лабиринта Морриса (ВЛМ), кругового лабиринта Барнса, приподнятого радиального восьмирукавного лабиринта, Т-образного лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Когнитивную функцию можно оценить с помощью переделки навыка, экстрамерного сдвига, условного обучения распознаванию и оценки ожидания вознаграждения. Другие тесты, известные в данной области техники, также могут быть использованы для оценки когнитивной функции, такие как тест на распознавание новых объектов и распознавание запаха.

[0049] Когнитивную функцию также можно измерять с использованием методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или любой другой метод визуализации, который позволяет измерять функцию мозга. У животных когнитивная функция также может быть измерена с помощью электрофизиологических методов.

[0050] «Стимулирование» когнитивной функции относится к влиянию на нарушенную когнитивную функцию, так что она больше напоминает функцию нормального, непораженного объекта. Когнитивная функция может быть простимулирована до любой обнаруживаемой степени, но у людей предпочтительно стимулируется в достаточной степени, чтобы позволить пораженному объекту выполнять повседневную деятельность в обычной жизни на уровне

умения, максимально приближенном к нормальному, непораженному объекту или соответствующему возрастной группе, нормальному, непораженному объекту.

[0051] В некоторых случаях «стимулирование» когнитивной функции у объекта, затронутого возрастным когнитивным нарушением, относится к поражению когнитивной функции, так что она более близко напоминает функцию соответствующего возрастной группе, нормального, непораженного объекта или функцию молодого объекта. Когнитивная функция данного объекта может быть простимулирована до любой обнаруживаемой степени, но у людей предпочтительно стимулируется в достаточной степени, чтобы позволить пораженному объекту выполнять повседневную деятельность в обычной жизни на уровне умения, максимально приближенном к нормальному, непораженному объекту, или молодому объекту, или соответствующему возрастной группе, нормальному, непораженному объекту.

[0052] «Сохранение» когнитивной функции относится к влиянию на нормальную или нарушенную когнитивную функцию, так что она не ухудшается или не опускается ниже уровня, который наблюдается у объекта при первом обращении или диагнозе, или задерживает такое ухудшение.

[0053] «Улучшение» когнитивной функции включает стимулирование когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у объекта.

[0054] «Когнитивное нарушение» относится к когнитивной функции у объектов, которая не настолько устойчива, как ожидаемая у нормального, непораженного объекта. В некоторых случаях когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у нормального непораженного объекта. В некоторых случаях «когнитивное нарушение» у объектов, затронутых возрастным когнитивным нарушением, относится к когнитивной функции у объектов, которая не настолько устойчива, как ожидаемая у соответствующего возрастной группе, нормального, непораженного объекта или функции молодого объекта (*т. е.* объекты со средними баллами для данного возраста в когнитивном тесте).

[0055] «Возрастное когнитивное нарушение» относится к когнитивному нарушению у лиц пожилого возраста, при котором их когнитивная функция не настолько устойчива, как ожидаемая у

соответствующего возрастной группе, нормального объекта или как ожидаемая у молодых объектов. В некоторых случаях когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у соответствующего возрастной группе, нормального объекта. В некоторых случаях когнитивная функция представляет собой, как ожидаемая у соответствующего возрастной группе, нормального объекта, но снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%, приблизительно на 50% или более по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у молодого объекта. Возрастная нарушенная когнитивная функция может быть связана с умеренным когнитивным нарушением (УКН) (включая амнестическое УКН и неамнестическое УКН), возрастным нарушением памяти (ВНП) и возрастным снижением когнитивных функций (ВСКФ).

[0056] «Когнитивное нарушение», связанное с БА, или относящееся к БА, или при БА относится к когнитивной функции у объектов, которая не настолько устойчива, как ожидаемая у объектов, у которых не была диагностирована БА с использованием общепринятых методологий и стандартов.

[0057] «Умеренное когнитивное нарушение» или «УКН» относится к состоянию, характеризующемуся отдельным нарушением памяти, не сопровождаемым другими когнитивными нарушениями и относительно нормальной работоспособностью. Один набор критериев для клинической характеристики УКН включает следующие характеристики: (1) жалоба на память (как сообщается пациентом, информантом или врачом), (2) нормальная активность в повседневной жизни (ADLs), (3) нормальная глобальная когнитивная функция, (4) аномальная память для возраста (определяется как оценка более чем 1,5 стандартного отклонения ниже среднего значения для данного возраста) и (5) отсутствие показателей деменции (как определено в руководстве DSM-IV). Petersen et al., *Srch. Neurol.* 56: 303-308 (1999); Petersen, «Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease». Когнитивный дефицит у объектов с УКН может включать любую когнитивную область или психический процесс, включая память, язык, ассоциацию, внимание, восприятие, решение проблем, исполнительную функцию и зрительно-пространственные навыки. *См., например*, Winbald et al., *J. Intern. Med.* 256:240-240, 2004; Meguro, *Acta. Neurol. Taiwan.* 15:55-57, 2008; Ellison *et al.*, *CNS Spectr.* 13:66-72, 2008,

Petersen, *Semin. Neurol.* 27:22-31, 2007. УКН дополнительно подразделяется на амнестическое УКН (аУКН) и неамнестическое УКН, характеризующееся, в частности, нарушением (или ее отсутствием) памяти. УКН определяется как аУКН, если обнаружено, что память нарушена с учетом возраста и уровня образования объекта. Если, с другой стороны, обнаружено, что память объекта остается в сохранности для возраста и уровня образования, но повреждены другие когнитивные области, не связанные с памятью, такие как язык, исполнительная функция или зрительно-пространственные навыки, УКН определяют как неамнестическое УКН. аУКН и неамнестическое УКН могут быть дополнительно разделены на одно- или многодоменные УКН. аУКН-однодоменное относится к состоянию, при котором нарушается память, но не другие когнитивные области. аУКН-многодоменное относится к состоянию, при котором нарушается память и, по меньшей мере, одна другая когнитивная область. Неамнестическое УКН является однодоменным или многодоменным в зависимости от того, повреждена ли более чем одна когнитивная область, не связанная с памятью. *См., например*, Peterson and Negash, *CNS Spectr.* 13:45-53, 2008.

[0058] Диагностика УКН обычно влечет за собой объективную оценку когнитивного нарушения, которая может быть получена путем использования хорошо известных нейропсихологических тестов, включая краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), Кембриджскую автоматизированную батарею нейропсихологических тестов (CANTAB) и отдельные тесты, такие как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), субтест на логическую память пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) и тест на воспроизведение абзацев Нью-Йоркского университета (NYU). *См.* Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98 (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81 (1994); Kluger et al., *J Geriatric Psychiatry Neurol* 12:168-79 (1999).

[0059] «Возрастное нарушение памяти (ВНП)» относится к снижению памяти вследствие старения. Пациент может считаться страдающим ВНП, если ему или ей, по меньшей мере, 50 лет и он отвечает всем следующим критериям: a) пациент заметил снижение производительности памяти, b) пациент хуже проходит стандартный тест на память по сравнению с молодыми людьми, в) все другие очевидные причины снижения памяти кроме нормального старения были исключены (другими словами, снижение памяти не может быть связано с другими причинами, такими как недавний сердечный

приступ или травма головы, депрессия, побочное действие лекарственных средств, болезнь Альцгеймера и т. д.).

[0060] «Возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ)» относится к снижению памяти и когнитивных способностей, которые являются нормальным следствием старения у людей (*например*, Craik Salthouse, 1992). Это также верно практически для всех видов млекопитающих. Возрастное нарушение памяти относится к пожилым людям с объективным снижением памяти относительно их младших лет, но когнитивным функционированием, которое является нормальным по сравнению с их сверстниками по возрасту (Crook et al., 1986). Соответствующее возрасту снижение памяти является менее уничижительным признаком, который подчеркивает, что это является нормальным возрастным изменением (Crook, 1993; Larrabee, 1996), а не патофизиологическим (Smith et al., 1991) и редко прогрессирует до явной деменции (Youngjohn Crook, 1993). DSM-IV (1994) классифицировал диагностическую классификацию ВСКФ.

[0061] «Деменция» относится к состоянию, характеризующемуся тяжелым когнитивным дефицитом, который мешает нормальной жизнедеятельности. Объекты с деменцией также проявляют другие симптомы, такие как помутнение сознания, изменения личности, дезориентация, спутанность сознания, изменения в поведении, проблемы с речью и двигательные дефекты. Существуют различные виды деменции, такие как болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция.

[0062] Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется дефицитом памяти на ранней стадии. Более поздние симптомы включают помутнение сознания, дезориентацию, спутанность сознания, изменения в поведении, проблемы с речью и двигательные дефекты. Гистологически БА характеризуется бета-амилоидными бляшками и клубками тау-белка.

[0063] Сосудистая деменция вызвана инсультами. Симптомы совпадают с симптомами БА, но без нацеленности на нарушение памяти.

[0064] Деменция с тельцами Леви характеризуется аномальными отложениями альфа-синуклеина, которые образуются внутри нейронов в мозге. Когнитивные нарушения могут быть похожи на БА, включая нарушения памяти и суждения и изменения в поведении.

[0065] Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, потерей нейронов, поверхностной губчатой дегенерацией в лобной

доле и/или передних височных долях и тельцами Пика. Симптомы включают изменения в личности и поведении, включая снижение социальных навыков и языкового выражения/понимания.

[0066] «Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)» относится к тревожному расстройству, характеризующемуся немедленным или отсроченным ответом на катастрофическое событие, характеризующемуся повторным переживанием травмы, психическим онемением или избеганием стимулов, связанных с травмой, и повышенным возбуждением. Повторные переживания события включают навязчивые воспоминания, вспышки прошлого, ночные кошмары и психологическое или физиологическое расстройство в ответ на напоминание о травме. Такие ответы вызывают беспокойство и могут оказывать значительное влияние как хроническое, так и острое на качество жизни пациента и его физическое и эмоциональное состояние. ПТСР также связано с нарушенной когнитивной деятельностью, и у пожилых людей с ПТСР наблюдается более значительное снижение когнитивной деятельности по сравнению с контрольной группой пациентов.

[0067] «Шизофрения» относится к хроническому тяжело протекающему расстройству, характеризующемуся спектром психопатологии, включая позитивные симптомы, такие как абберантные или искаженные психические представления (*например*, галлюцинации, бред), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивной целенаправленной деятельности (*например*, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное нарушение. Хотя предполагается, что аномалии в мозге лежат в основе всего спектра психопатологии при шизофрении, в настоящее время доступные антипсихотические средства являются в значительной степени неэффективными при лечении когнитивных нарушений у пациентов.

[0068] «Биполярное расстройство», или «БР», или «маниакально-депрессивное расстройство», или «маниакально-депрессивное заболевание» относится к хроническому психологическому/аффективному расстройству, которое может характеризоваться значительными перепадами настроения, включая периоды депрессии и эйфорические маниакальные периоды. БР может быть диагностировано квалифицированным врачом на основе личного и медицинского анамнеза, консультации при встрече и физических осмотров. Термин «мания», или «маниакальные периоды», или другие варианты относится к периодам, когда пациент проявляет некоторые

или все из следующих характеристик: скачку идей, быструю речь, повышенные уровни активности и волнение, также как завышенную самооценку, эйфорию, неспособность к рассуждению, бессонницу, нарушение концентрации внимания и агрессию.

[0069] «Боковой амиотрофический склероз», также известный как БАС, относится к прогрессирующему смертельному нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией двигательных нейронов, нервных клеток в центральной нервной системе, которые контролируют произвольное сокращение мышц. БАС также характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, нарушением памяти и гипервозбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора головного мозга.

[0070] «Когнитивное нарушение, связанное с терапией рака» относится к когнитивному нарушению, которое развивается у объектов, которых лечат такими видами терапии рака, как химиотерапия (например, «химический мозг») и облучение. Цитотоксичность и другие нежелательные побочные эффекты для мозга при терапии рака приводят к когнитивному нарушению в таких функциях, как память, способность к обучению и внимание.

[0071] Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой неврологическое расстройство, характеризующееся снижением произвольных движений. Пораженный пациент имеет снижение двигательной активности и более медленные произвольные движения по сравнению с нормальным человеком. Пациент имеет характерное «маскирующее» лицо, склонность к спешке при ходьбе, позу сгибания и общую слабость мышц. Существует характерная ригидность пассивных движений по типу «свинцовой трубы». Другой важной особенностью заболевания является тремор конечностей, возникающий в покое и уменьшающийся во время движений.

[0072] Используемый в настоящем описании термин «аутизм» относится к расстройству аутистического спектра, характеризующемуся расстройством нервного развития, приводя к нарушению социального взаимодействия и общения посредством ограниченного и повторяющегося поведения. «Расстройство аутистического спектра» относится к группе нарушений развития, которая включают: аутизм; синдром Аспергера; первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (PDD-NOS или атипичный аутизм); синдром Ретта и детское дезинтегративное расстройство.

[0073] Умственная отсталость представляет собой распространенное расстройство, характеризующееся значительно нарушенной когнитивной функцией и дефицитом адаптивного поведения. Умственная отсталость часто определяется как коэффициент умственного развития (IQ) менее 70. Наследственные причины находятся среди многих основных причин умственной отсталости. Дисфункция в нейронной связи также считается одной из основных причин умственной отсталости (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214).

[0074] В некоторых случаях умственная отсталость включает, но не ограничивается ими, синдром Дауна, велокардиофациальный синдром, фетальный алкогольный синдром, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Вильямса, фенилкетонурию (ФКУ), синдром Смита-Лемли-Опица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелана-МакДермида, Синдром Моуата-Вильсона, цилиопатию, синдром Лоу и Х-сцепленную умственную отсталость, тип Сидериуса. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает комбинацию врожденных пороков, включая некоторую степень умственной отсталости, характерные черты лица и часто пороки сердца, повышенную восприимчивость к инфекциям, проблемы со зрением и слухом и другие патологии. Синдром ломкой Х-хромосомы представляет собой распространенную форму наследственной умственной отсталости, встречающуюся с частотой 1 на 4000 мужчин и 1 на 8000 женщин. Синдром также характеризуется задержкой психического развития, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и аутистическим поведением. Не существует эффективного лечения синдрома ломкой Х-хромосомы.

[0075] Обсессивно-компульсивное расстройство («ОКР») представляет собой психическое состояние, которое чаще всего характеризуется навязчивыми, повторяющимися, беспокоящими мыслями (навязчивыми идеями), приводящими к компульсивному поведению и сознательным действиям, что человек чувствует, что он должен выполнить (компульсивность). Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные показывают, что ОКР является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в Соединенных Штатах. Некоторые исследования предполагают, что распространенность ОКР составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически признанного ОКР значительно

ниже, что позволяет предположить, что у многих людей с данным расстройством диагноз может отсутствовать. ОКР у пациентов часто диагностирует психолог, психиатр или психоаналитик в соответствии с диагностическими критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 4-е издание переработанное (DSM-IV-TR) (2000), которые включают характеристики навязчивых идей и компульсивности.

[0076] Наркотическая зависимость (*например*, наркомания, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Зависимость не возникает мгновенно при воздействии вещества злоупотребления. Скорее, она включает множественные, сложные нейронные адаптации, которые развиваются с различными временными курсами, находящимися в диапазоне от часов до дней и месяцев (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, 8, 844-858). Путь к зависимости обычно начинается с сознательного употребления одного или более контролируемых веществ, таких как наркотические вещества, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое из ряда других таких контролируемых веществ. Со временем при длительном использовании контролируемого вещества(веществ) сознательная способность воздерживаться от контролируемого вещества(веществ) снижается вследствие влияния продолжительного использования на функцию мозга и, следовательно, на поведение. По существу, наркотическая зависимость обычно характеризуется навязчивой тягой, поиском и применением вещества, которая сохраняется даже перед лицом негативных последствий. Тяга может представлять изменения в основной нейробиологии пациента, которые, вероятно, должны быть рассмотрены существенным образом, если нужно добиться выздоровления. Во многих случаях наркотическая зависимость также характеризуется абстинентными симптомами, которые для некоторых веществ представляют угрозу для жизни (*например*, алкоголь, барбитураты), а в других случаях могут привести к значительной заболеваемости (которая может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и повышенное потоотделение), дистрессу и пониженной способности к выздоровлению. Например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одной из таких наркотических зависимостей. Алкоголизм, в первую очередь, характеризуется четырьмя симптомами, которые включают тягу, потерю контроля, физическую зависимость и привыкание. Данные симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ.

Тяга к алкоголю, как и к другим контролируемым веществам, часто так же сильна, как потребность в еде или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на тяжелые последствия для семьи, здоровья и/или юридические последствия.

[0077] «Лечение» состояния или пациента относится к принятию мер для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, предотвращение или замедление прогрессирования заболевания или нарушения или ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов когнитивного нарушения, связанного с нарушениями ЦНС, такими как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменция, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования нарушения ЦНС (такого как описанное в настоящей заявке). В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с данным нарушением ЦНС. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение или когнитивный дефицит. Лечение возрастного когнитивного нарушения дополнительно включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, УКН, ВСКФ и ВНП) в деменцию (*например*, БА).

[0078] «Лечение когнитивного нарушения» относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта с когнитивным нарушением так, чтобы производительность объекта в одном или более когнитивных тестах улучшалась до любой обнаруживаемой степени или была предотвращена от дальнейшего снижения. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция объекта после лечения когнитивного нарушения больше напоминала функцию

нормального непораженного объекта. Лечение когнитивного нарушения у людей может улучшить когнитивную функцию до любой обнаруживаемой степени, но предпочтительно улучшает в достаточной степени, чтобы позволить пораженному объекту выполнять повседневную деятельность нормальной жизни с тем же уровнем умения, как у нормального непораженного объекта. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта с когнитивным нарушением так, чтобы производительность объекта в одном или более когнитивных тестах улучшалась до любой обнаруживаемой степени или была предотвращена от дальнейшего снижения. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция объекта после лечения когнитивного нарушения больше напоминала функцию нормального непораженного объекта. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» у объекта, затронутого возрастным когнитивным нарушением, относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта так, чтобы когнитивная функция объекта после лечения когнитивного нарушения больше напоминала функцию соответствующего возрастной группе, нормального, непораженного объекта или функцию молодого объекта.

[0079] «Введение» вещества, соединения или агента объекту может быть осуществлено с использованием одного из множества способов, известных специалисту в данной области техники. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем проглатывания), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, *например*, через кожный канал). Соединение или агент также можно вводить соответствующим образом с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, *например*, пластыри и насосы, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, замедленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также можно проводить, например, один раз, множество раз и/или за один или более продолжительные периоды. В некоторых аспектах введение включает как прямое введение, включая прием лекарственного средства без контроля врача, так и непрямое введение, включая действие назначения лекарственного средства. Например, как используется в настоящем описании, врач, который

предписывает пациенту для самостоятельного введения лекарственное средство, или имеет лекарственное средство, вводимое с помощью другого и/или который предоставляет пациенту рецепт на лекарственное средство, представляет собой введение лекарственного средства пациенту.

[0080] Соответствующие способы введения вещества, соединения или агента объекту также будут зависеть, например, от возраста объекта, является ли объект активным или неактивным во время введения, имеет ли объект когнитивное нарушение во время введения, степени нарушения и химических и биологических свойств соединения или агента (*например*, растворимость, перевариваемость, биодоступность, стабильность и токсичность). В некоторых вариантах осуществления соединение или агент вводят перорально, *например*, объекту путем проглатывания или внутривенно, *например*, объекту путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным высвобождением или замедленным высвобождением, или вводится с использованием устройства для такого замедленного или пролонгированного высвобождения.

[0081] Используемый в настоящем описании «агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора», «агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-Р» или «агонист $ГАМК_А$ α5 рецептора» и другие варианты, используемые в настоящем описании, относятся к соединению, которое активирует функцию α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора ($ГАМК_А$-Р), *то есть* соединению, которое увеличивает ГАМК-зависимые Cl^--каналы. В некоторых вариантах осуществления используемый в настоящем описании агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-Р относится к положительному аллостерическому модулятору, который потенцирует активность ГАМК. Агонисты α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают агонисты α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора всех формул и определенные агонисты α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, описанные в настоящей заявке, и их гидраты, сольваты, полиморфные модификации, соли (*например*, фармацевтически приемлемые соли), изомеры (*например*, стереоизомеры, E/Z-изомеры и таутомеры) и их комбинации.

[0082] «Антипсихотический», «антипсихотический агент», «антипсихотическое средство» или «антипсихотическое соединение» относится к (1) типичному или атипичному антипсихотическому

средству; (2) агенту, который выбран из дофаминергических агентов, глутаматергических агентов, положительных аллостерических модуляторов NMDA-рецепторов, ингибиторов обратного захвата глицина, ингибиторов обратного захвата глутамата, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) метаботропных рецепторов глутамата (mGluR) (*например*, агонистов или ПАМ mGluR2/3), положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) глутаматного рецептора glur5, положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) M1-мускаринового ацетилхолинового рецептора (mAChR), антагонистов гистаминового H3-рецептора, антагонистов AMPA/каинатного рецептора, ампакинов (CX-516), глутатионовых пролекарств, норадренергических агентов, модуляторов серотонинового рецептора, холинергических агентов, антагонистов каннабиноида CB1, антагонистов нейрокинина 3, агонистов нейротензина, ингибиторов MAO B, ингибиторов PDE10, ингибиторов nNOS, нейростероидов и нейротрофических факторов, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) альфа-7, агонистов серотонина 2C; и/или (3) агенту, который является пригодным для лечения одного или более признаков или симптомов шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0083] Используемые в настоящем описании «типичные антипсихотические средства» относятся к стандартным антипсихотическим средствам, которые вызывают антипсихотические эффекты, также как связанные с движением побочные эффекты, связанные с нарушениями в нигростриарной дофаминовой системе. Данные экстрапирамидные побочные эффекты (ЭПС) включают паркинсонизм, акатизию, позднюю дискинезию и дистонию. См. Baldessarini and Tarazi in Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, pp. 485-520.

[0084] Используемые в настоящем описании «атипичные антипсихотические средства» относятся к антипсихотическим средствам, которые вызывают антипсихотические эффекты практически без ЭПС и включают, но не ограничиваются ими, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, луразидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипразидон. «Атипичные» антипсихотические средства отличаются от стандартных антипсихотических средств своими фармакологическими профилями. В то время как стандартные антипсихотические средства

характеризуются главным образом блокадой дофаминового D_2-рецептора, атипичные антипсихотические средства проявляют антагонистическое действие на множественные рецепторы, включая $5HT_a$ и $5HT_c$ серотониновые рецепторы и варьируя степени аффинности рецептора. Атипичные антипсихотические средства обычно называют антагонистами серотонина/дофамина, что отражает важную гипотезу о том, что более высокая аффинность к $5HT_2$-рецептору, чем к D_2-рецептору, лежит в основе действия «атипичного» антипсихотического средства или антипсихотических средств «второго поколения». Однако атипичные антипсихотические средства часто проявляют побочные эффекты, включая, но не ограничиваясь ими, увеличение веса, диабет (*например*, сахарный диабет II типа), гиперлипидемию, удлинение интервала QTc, миокардит, побочные эффекты сексуального характера, экстрапирамидные побочные эффекты и катаракту. Таким образом, атипичные антипсихотические средства не представляют однородный класс, учитывая их различия в контексте как облегчения клинических симптомов, так и их способности вызывать побочные эффекты, такие как перечисленные выше. Кроме того, общие побочные эффекты атипичных антипсихотических средств, как описано выше, часто ограничивают дозы антипсихотических средств, которые можно использовать для данных агентов.

[0085] Мемантин химически известен как 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3.3.1.$1^{3,7}$]декан-1-амин, который является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептора с умеренной аффинностью. Патентованные названия мемантина включают: Аксура® и Акатинол® (Merz), Наменда® (Forest Laboratories), Эбикса® и Абикса® (Lundbeck) и Мемокс® (Unipharm). Мемантин одобрен для лечения болезни Альцгеймера (БА) средней и тяжелой степени тяжести в США в дозе до 28 мг/день. Производные или аналоги мемантина, которые включают соединения, которые структурно или химически напоминают мемантин, также являются пригодными в настоящем изобретении. Такие производные или аналоги мемантина включают, но не ограничиваются ими, соединения, раскрытые в патентах США № 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703; публикациях заявок на патент США US20040087658, US20050113458, US20060205822, US20090081259, US20090124659 и US20100227852; публикации заявки на патент ЕР EP2260839A2; патенте ЕР EP1682109B1; и публикации заявки РСТ WO2005079779, все из которых включены в настоящее

описание посредством ссылки. Используемый в настоящем изобретении мемантин включает мемантин и его производные и аналоги, также как его гидраты, полиморфные модификации, пролекарства, соли и сольваты. Используемый в настоящем описании мемантин также включает композицию, содержащую мемантин, или его производное, или аналог, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, или пролекарство, причем композиция необязательно дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент (такой как терапевтический агент, пригодный для лечения нарушения ЦНС или связанных с ним когнитивных нарушений). В некоторых вариантах осуществления композиция мемантина, подходящая для применения в настоящем изобретении, содержит мемантин и второй терапевтический агент, который представляет собой донепезил (под торговым наименованием Арисепт).

[0086] Используемый в настоящем описании «ингибитор ацетилхолинэстеразы» или «AChE-I» относится к агенту, который ингибирует способность фермента холинэстеразы расщеплять нейротрансмиттер ацетилхолин, таким образом увеличивая концентрацию и продолжительность действия ацетилхолина, главным образом в синапсах головного мозга или нервно-мышечных синапсах. AChE-Is, подходящие для применения в данной заявке, могут включать, например, подкатегории (i) обратимых неконкурентных ингибиторов или обратимых конкурентных ингибиторов, (ii) необратимых и (iii) квазиобратимых ингибиторов.

[0087] Используемый в настоящем описании термин «одновременное введение» означает, что агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфные модификации вводят с временным разделением не более приблизительно 15 минут и в некоторых вариантах осуществления не более приблизительно 10 минут. Когда лекарственные средства вводят одновременно, агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или их соли, гидраты, сольваты или полиморфные модификации могут содержаться в одной и той же

дозировке (*например*, единичная лекарственная форма, содержащая как агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора), так и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или в отдельных дозировках (*например*, агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) или его соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация содержится в одной лекарственной форме и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или его соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация содержится в другой лекарственной форме).

[0088] Используемый в настоящем описании термин «последовательное введение» означает, что агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации вводят с временным разделением более приблизительно 15 минут и в некоторых вариантах осуществления более приблизительно одного часа или до 12-24 часов. Сначала можно вводить или агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора), или второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I). Агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) и второй терапевтический агент (*например*, антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I) или их соли, гидраты, растворители или полиморфные модификации для последовательного введения могут содержаться в отдельных лекарственных формах, необязательно содержащихся в одном и том же контейнере или упаковке.

[0089] «Терапевтически эффективное количество» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении объекту будет проявлять предполагаемый терапевтический эффект, *например*, улучшение когнитивной функции у объекта, *например*, пациента, имеющего когнитивное нарушение, связанное с расстройством ЦНС.

Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более введений. Точное эффективное количество, необходимое для объекта, будет зависеть, например, от размера объекта, состояния здоровья и возраста, характера и степени когнитивного нарушения или других симптомов нарушения ЦНС (такого как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), деменция, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения, биполярное расстройство, БАС, связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость), и терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и способа введения. Специалист в данной области техники может легко определить эффективное количество для данной ситуации с помощью стандартного проведения экспериментов.

[0090] Соединения настоящего изобретения также включают пролекарства, аналоги или производные. Термин «пролекарство» признан в данной области техники и предназначен для охвата соединений или агентов, которые при физиологических условиях превращаются в положительные аллостерические модуляторы α5-содержащего $ГАМК_А$-Р. Распространенным способом получения пролекарства является отбор фрагментов, которые гидролизуются или метаболизируются при физиологических условиях для получения желаемого соединения или агента. В других вариантах осуществления пролекарство превращается с помощью ферментативной активности животного-хозяина в положительный аллостерический модулятор $ГАМК_А$ α5 рецептора.

[0091] Используемый в настоящем описании «аналог» относится к соединению, которое функционально напоминает другое химическое соединение, но не разделяет идентичную химическую структуру. Например, аналог достаточно похож на основное или исходное соединение, так что он может замещать основное соединение в терапевтических применениях, несмотря на незначительные структурные различия.

[0092] Используемое в настоящем описании «производное» относится к химической модификации соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замещение водорода алкильной, ацильной или аминогруппой. Многие другие модификации также возможны.

[0093] Используемый в настоящем описании термин «алифатический» относится к алкилу, алкенилу или алкинилу с прямой или разветвленной цепью. Очевидно, что для алкенильного или алкинильного вариантов осуществления необходимо, по меньшей мере, два атома углерода в алифатической цепи. Алифатические группы обычно содержат от 1 (или 2) до 12 атомов углерода, например, от 1 (или 2) до 4 атомов углерода.

[0094] Используемый в настоящем описании термин «арил» относится к моноциклической или бициклической карбоциклической ароматической кольцевой системе. Используемый в настоящем описании арил включает (C6–C12)-арил-. Например, используемый в настоящем описании арил может представлять собой C6–C10-моноциклическую или C8–C12-бициклическую карбоциклическую ароматическую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления используемый в настоящем описании арил может представлять собой (C6–C10)-арил-. Фенил (или Ph) является примером моноциклической ароматической кольцевой системы. Бициклические ароматические кольцевые системы включают системы, в которых оба кольца являются ароматическими, *например*, нафтил, и системы, в которых только одно из двух колец является ароматическим, *например*, тетралин.

[0095] Используемый в настоящем описании термин «гетероциклический» относится к моноциклической или бициклической неароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2, в химически стабильном положении. Используемый в настоящем описании гетероциклический включает 3–12-членный гетероциклил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2. Например, используемый в настоящем описании гетероциклический может представлять собой 3–10-членную моноциклическую или 8–12-членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2, в химически стабильном положении. В некоторых вариантах осуществления используемый в настоящем описании гетероциклический может

представлять собой 3–10–членный гетероциклил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2. В варианте осуществления бициклической неароматической кольцевой системы «гетероциклила» одно или оба кольца могут содержать указанный гетероатом или группы гетероатомов. В другом варианте осуществления бициклического «гетероциклила» одно из двух колец может быть ароматическим. В еще одном варианте осуществления гетероциклической кольцевой системы неароматическое гетероциклическое кольцо может быть необязательно конденсировано с ароматическим карбоциклом.

[0096] Примеры гетероциклических колец включают 3–1H–бензимидазол–2–он, 3–(1–алкил)бензимидазол–2–он, 2–тетрагидрофуранил, 3–тетрагидрофуранил, 2–тетрагидротиофенил, 3–тетрагидротиофенил, 2–морфолино, 3–морфолино, 4–морфолино, 2–тиоморфолино, 3–тиоморфолино, 4–тиоморфолино, 1–пирролидинил, 2–пирролидинил, 3–пирролидинил, 1–тетрагидропиперазинил, 2–тетрагидропиперазинил, 3–тетрагидропиперазинил, 1–пиперидинил, 2–пиперидинил, 3–пиперидинил, 1–пиразолинил, 3–пиразолинил, 4–пиразолинил, 5–пиразолинил, 1–пиперидинил, 2–пиперидинил, 3–пиперидинил, 4–пиперидинил, 2–тиазолидинил, 3–тиазолидинил, 4–тиазолидинил, 1–имидазолидинил, 2–имидазолидинил, 4–имидазолидинил, 5–имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3–дигидроимидазол–2–он.

[0097] Используемый в настоящем описании термин «гетероарил» относится к моноциклической или бициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из O, N, NH или S, в химически стабильном положении. Используемый в настоящем описании гетероарил включает 5–12–членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NH или S. В некоторых вариантах осуществления используемый в настоящем описании гетероарил может представлять собой 5–10–членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NH или S. Например, используемый в настоящем описании гетероарил может представлять собой 5–10–членную моноциклическую или 8–12–членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из O, N, NH или S, в одном или обоих кольцах в

химически стабильном положении. В таком варианте осуществления бициклической ароматической кольцевой системы «гетероарила»:

– оба кольца являются ароматическими; и

– одно или оба кольца могут содержать указанный гетероатом или группы гетероатомов.

[0098] Примеры гетероарильных колец включают 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, бензимидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (*например*, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (*например*, 5-тетразолил), триазолил (*например*, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (*например*, 2-индолил), пиразолил (*например*, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хинолинил (*например*, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (*например*, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

[0099] Термин «циклоалкил или циклоалкенил» относится к моноциклической, или конденсированной, или мостиковой бициклической карбоциклической кольцевой системе, которая не является ароматической. Например, используемый в настоящем описании циклоалкил или циклоалкенил может быть C3–C10-моноциклической, или конденсированной, или мостиковой C8–C12-бициклической карбоциклической кольцевой системой, которая не является ароматической. Циклоалкенильные кольца имеют одну или более единиц ненасыщенности. Предпочтительные циклоалкильные или циклоалкенильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, адамантил и декалинил.

[0100] Термин «гетероаралкил» относится к алкилу, в котором гетероарильная группа замещена алкилом вместо атома H. Например, ??? [[[гетероарил=гетероциклический и ароматический]]].

[0101] Используемые в настоящем описании обозначения атома углерода могут иметь указанное целое число и любое промежуточное целое число. Например, число атомов углерода в (C1–C4)-алкильной группе составляет 1, 2, 3 или 4. Следует понимать, что данные

обозначения относятся к общему числу атомов в соответствующей группе. Например, в (C3-C10)-гетероциклиле общее число атомов углерода и гетероатомов составляет 3 (как в азиридине), 4, 5, 6 (как в морфолине), 7, 8, 9 или 10.

[0102] Используемая в настоящем описании «фармацевтически приемлемая соль» относится к агенту или соединению в соответствии с изобретением, которая является терапевтически активной, нетоксичной основной и кислотной формой соли соединений. Кислотно-аддитивная форма соли соединения, которое встречается в его свободной форме в качестве основания, может быть получена с помощью обработки указанной формы свободного основания соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, например галогенводородная, такая как хлористоводородная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и подобные; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, гидроксиуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, циклическая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные. См., *например*, WO 01/062726.

[0103] Соединения, содержащие кислотные протоны, могут быть превращены в их терапевтически активную, нетоксичную основно-аддитивную форму соли, например, соли металла или амина, с помощью обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные формы соли включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и подобные, соли с органическими основаниями, например, N-метил-D-глюкамином, соли гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и подобные. В свою очередь, указанные формы солей могут быть превращены в свободные формы с помощью обработки соответствующим основанием или кислотой.

[0104] Соединения и их соли могут находиться в форме сольвата, который входит в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и подобные. См., *например*, WO 01/062726.

[0105] Используемый в настоящем описании термин «гидрат» относится к комбинации воды с соединением, в которой вода

сохраняет свое молекулярное состояние в виде воды и или абсорбируется, адсорбируется, или содержится в кристаллической решетке соединения-субстрата.

[0106] Используемый в настоящем описании термин «полиморфная модификация» относится к различным кристаллическим формам одного и того же соединения и другим твердофазным молекулярным формам, включая псевдополиморфные модификации, такие как гидраты (*например*, связанная вода, присутствующая в кристаллической структуре) и сольваты (*например*, связанные растворители за исключением воды) одного и того же соединения. Различные кристаллические полиморфные модификации имеют различные кристаллические структуры вследствие различной упаковки молекул в решетке. Это приводит к различной симметрии кристалла и/или параметрам элементарной ячейки, которая непосредственно влияет на ее физические свойства, такие как характеристики рентгеновской дифракции кристаллов или порошков. Например, другая полиморфная модификация, как правило, будет отклонять под другим набором углов и будет давать разные значения для интенсивностей. Следовательно, порошковая рентгеновская дифракция может быть использована для идентификации различных полиморфных модификаций или твердой формы, которая содержит более одной полиморфной модификации, воспроизводимым и надежным способом. Кристаллические полиморфные формы представляют интерес для фармацевтической промышленности и особенно для тех, кто участвует в разработке подходящих лекарственных форм. Если полиморфная форма не поддерживается постоянной во время клинических исследований или исследований стабильности, точная лекарственная форма, используемая или исследуемая, может быть несопоставимой от одной партии к другой. Также желательно иметь способы получения соединения с выбранной полиморфной формой высокой чистоты, когда соединение используется в клинических исследованиях или в коммерческих продуктах, поскольку присутствующие примеси могут вызывать нежелательное токсикологическое действие. Определенные полиморфные формы могут проявлять повышенную термодинамическую стабильность или могут быть более легко изготовлены с высокой чистотой в больших количествах и, таким образом, являются более подходящими для включения в фармацевтические составы. Определенные полиморфные модификации могут проявлять другие предпочтительные физические свойства, такие как отсутствие

гигроскопических свойств, улучшенная растворимость и повышенные скорости растворения вследствие различных энергий решетки.

[0107] В данной заявке рассматриваются все изомеры соединений формул I–IV. Используемый в настоящем описании «изомер» включает оптические изомеры (такие как стереоизомеры, *например*, энантиомеры и диастереомеры), Z (вместе) или E (напротив) изомеры и таутомеры. Многие из соединений, пригодных в способах и композициях данного изобретения, имеют, по меньшей мере, один стереогенный центр в своей структуре. Данный стереогенный центр может присутствовать в R– или S–конфигурации, указанное R– и S–обозначение используют в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11–30. Изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров). См., *например*, WO 01/062726. Кроме того, определенные соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (вместе) или E (напротив) изомеров. В каждом случае изобретение включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры. Множество заместителей в пиперидинильном или азепанильном кольце также могут находиться или в цис, или в транс относительно друг друга по отношению к плоскости пиперидинильного или азепанильного кольца. Некоторые соединения могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя явно не указанные в формулах, описанных в настоящей заявке, имеют целью включение в объем настоящего изобретения. Что касается способов и композиций настоящего изобретения, ссылка на соединение или соединения предназначена охватить такое соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если определенная изомерная форма не называется конкретно. См., *например*, WO 01/062726.

[0108] Соединения изобретения усиливают функцию α5–содержащего $ГАМК_A$–Р, *то есть* они являются агонистами α5–содержащего $ГАМК_A$–Р (например, положительными аллостерическими модуляторами α5–содержащего $ГАМК_A$–рецептора) и способны увеличивать ГАМК–зависимые Cl^-–каналы.

[0109] Изобретение дополнительно предоставляет фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений изобретения вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтические композиции данной заявки могут дополнительно содержать второй терапевтический агент, такой как антипсихотическое средство, мемантин или AChE-I.

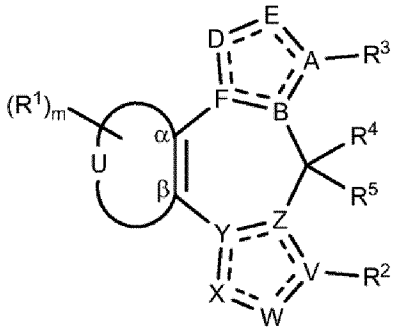
[0110] Изобретение дополнительно предоставляет способы лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными нарушениями ЦНС, которые восприимчивы к положительным аллостерическим модуляторам α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, *например*, возрастным когнитивным нарушением, умеренным когнитивным нарушением (УКН), амнестическим УКН (аУКН), возрастным нарушением памяти (ВНП), возрастным снижением когнитивных функций (ВСКФ), деменцией, болезнью Альцгеймера (БА), продромальным периодом БА, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), шизофренией, биполярным расстройством, боковым амиотрофическим склерозом (БАС), связанным с терапией рака когнитивным нарушением, умственной отсталостью, болезнью Паркинсона (БП), расстройствами аутистического спектра, синдромом ломкой Х-хромосомы, синдромом Ретта, компульсивным поведением и наркотической зависимостью. В определенных вариантах осуществления способ представляет собой способ лечения возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (УКН), амнестического УКН (аУКН), возрастного нарушения памяти (ВНП), возрастного снижения когнитивных функций (ВСКФ), деменции, болезни Альцгеймера (БА), продромального периода БА, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), шизофрении, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (БАС), связанного с терапией рака когнитивного нарушения, умственной отсталости, болезни Паркинсона (БП), расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой Х-хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркотической зависимости. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования нарушения ЦНС, как описано в настоящей заявке (такого как описанное в настоящей заявке). В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с нарушением ЦНС. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение или когнитивный дефицит. В другом аспекте изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта, нуждающегося в таком лечении,

причем способ включает стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0111] Различные нарушения ЦНС с когнитивным нарушением (*например*, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменция, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость) могут иметь различные этиологии. Однако симптом когнитивного нарушения в каждом из вышеуказанных нарушений может иметь частично совпадающие причины. Таким образом, композиция или способ лечения, с помощью которого лечат когнитивное нарушение при одном нарушении ЦНС, также может лечить когнитивное нарушение при другом.

Производные бензодиазепина

[0112] Настоящее изобретение предоставляет соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

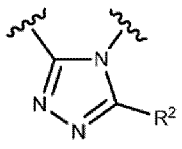
X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W,



представляет собой , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «---» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, $-C(O)R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)R$, $-C(S)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)C(O)OR$, $-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, $-N(R)N(R)COR$, $-N(R)N(R)C(O)OR$, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(S)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(COR)COR$, $-N(OR)R$, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, $-C(=NOR)R$, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и $-P(O)(H)(OR)$;

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, $-C(O)R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)R$, $-C(S)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)C(O)OR$,

$-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, $-N(R)N(R)COR$, $-N(R)N(R)C(O)OR$, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(S)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(COR)COR$, $-N(OR)R$, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, $-C(=NOR)R$, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и $-P(O)(H)(OR)$;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой –H или –(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил, –(C3-C10)–циклоалкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0–5 R′;

каждый R^{10} независимо представляет собой –(C3–C10)–циклоалкил, 3–10–членный гетероциклил–, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0–5 R′;

каждый R независимо выбран из:

H–,

(C1–C12)–алифатического–,

(C3–C10)–циклоалкила–,

(C3–C10)–циклоалкенила–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

(C6–C10)–арила–,

(C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–O–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–N(R′′)–(C1–C12)алифатического–,

3–10–членного гетероциклила–,

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–O–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–N(R′′)–(C1–C12)алифатического–,

5–10–членного гетероарила–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C12)–алифатического– и

(5–10–членный гетероарил)–N(R′′)–(C1–C12)–алифатического–;

в которой указанный гетероциклил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный

гетероарил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

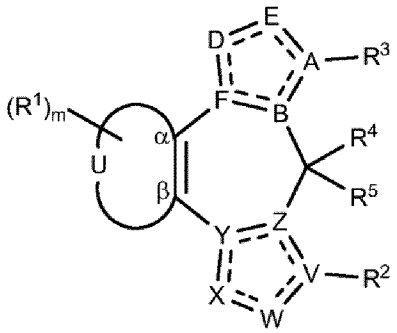
в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R′;

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3–10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0–5 R′ и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6–C10)арилом, 5–10-членным гетероарилом, (C3–C10)циклоалкилом или 3–10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10-членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10-членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– и (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–3 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2NR°_2$, $-C(O)N(R°)_2$, –C(O)OR°, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–.

[0113] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

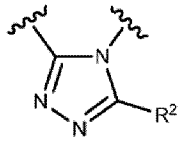
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\overline{\overline{}}}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, $-C(O)R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)R$, $-C(S)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)C(O)OR$, $-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, $-N(R)N(R)COR$, $-N(R)N(R)C(O)OR$, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(S)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(COR)COR$, $-N(OR)R$, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, $-C(=NOR)R$, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и $-P(O)(H)(OR)$;

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, –R, –OR, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, $–SiR_3$, $–N(R)_2$, –SR, –SOR, $–SO_2R$, $–SO_2N(R)_2$, $–SO_3R$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}R$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}OR$, –C(O)R, –C(O)C(O)R, $–C(O)CH_2C(O)R$, –C(S)R, –C(S)OR, –C(O)OR, –C(O)C(O)OR, $–C(O)C(O)N(R)_2$, –OC(O)R, $–C(O)N(R)_2$, $–OC(O)N(R)_2$, $–C(S)N(R)_2$, $–(CR_2)_{0–3}NHC(O)R$, –N(R)N(R)COR, –N(R)N(R)C(O)OR, $–N(R)N(R)CON(R)_2$, $–N(R)SO_2R$, $–N(R)SO_2N(R)_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(S)R, $–N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)C(S)N(R)_2$, –N(COR)COR, –N(OR)R, $–C(=NH)N(R)_2$, –C(O)N(OR)R, –C(=NOR)R, $–OP(O)(OR)_2$, $–P(O)(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$ и –P(O)(H)(OR);

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил, –(C3–C10)–циклоалкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0–5 R′;

каждый R^{10} независимо представляет собой –(C3–C10)–циклоалкил, 3–10–членный гетероциклил–, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0–5 R′;

каждый R независимо выбран из:

H–,

(C1–C12)–алифатического–,

(C3–C10)–циклоалкила–,

(C3–C10)–циклоалкенила–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–O–(C1–C12)–алифатического–,

(C6–C10)–арила–,

(C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–O–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–N(R′′)–(C1–C12)алифатического–,

3–10–членного гетероциклила–,

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–O–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–N(R′′)–(C1–C12)алифатического–,

5–10–членного гетероарила–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатического–,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

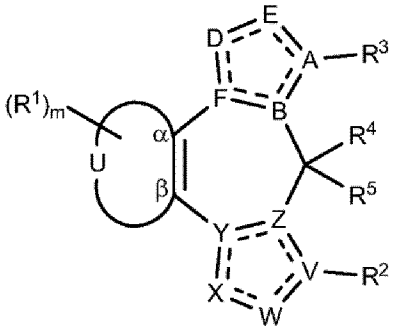
в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0114] Некоторые варианты осуществления предоставляют соединение формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

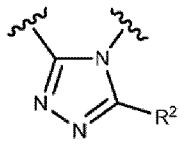
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$ или $-(CH_2)_nOR^8$;

m и n каждый независимо представляет собой целое число, выбранное из 0-4;

в каждом случае связь «» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из: галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}NHC(O)R$, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, $-C(O)N(OR)R$, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$ и -P(O)(H)(OR);

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}R$, $-(CR_2)_{0-3}-C(O)NR(CR_2)_{0-3}OR$, -C(O)R, -

C(O)C(O)R, -C(O)CH_2C(O)R, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, -C(O)C(O)N(R)$_2$, -OC(O)R, -C(O)N(R)$_2$, -OC(O)N(R)$_2$, -C(S)N(R)$_2$, -$(CR_2)_{0-3}$NHC(O)R, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, -N(R)N(R)CON(R)$_2$, -N(R)SO_2R, -N(R)SO_2N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(S)N(R)$_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, -C(=NH)N(R)$_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, -OP(O)(OR)$_2$, -P(O)(R)$_2$, -P(O)(OR)$_2$ и -P(O)(H)(OR);

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

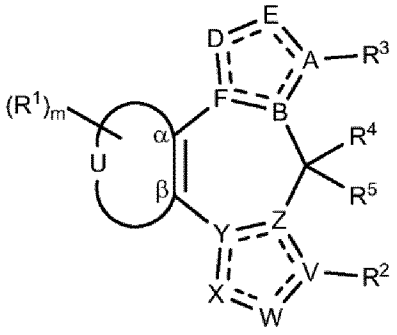
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или

неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R′ и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, -R′′, -OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(O)OR''$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0115] Настоящее изобретение предоставляет соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

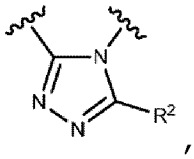
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\overline{---}}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена, -R и -OR;

R^2 выбран из: галогена, -R и $(CR_2)_{1-3}$-OR;

R^3 выбран из: -R и -CN;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

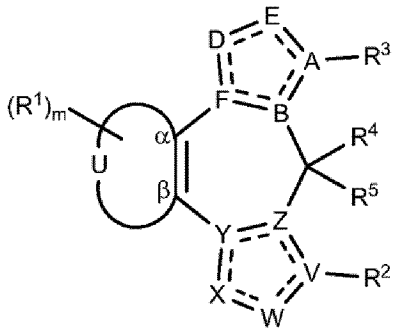
в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^o$, $-OR^o$, оксо, $-CH_2OR^o$, $-CH_2N(R^o)_2$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)OR^o$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^o)_2$, в которой в каждом случае R^o независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0116] Настоящее изобретение предоставляет соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

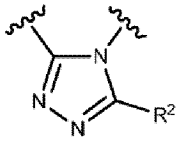
X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W,



представляет собой , тогда R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил или (C6-C10)-арил (например, фенил) и в которой R^2 независимо замещен с 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4 (в некоторых вариантах осуществления m равно 1);

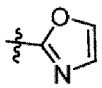
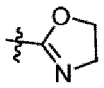
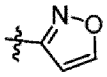
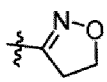
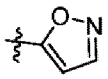
p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\text{---}}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

каждый R^1 независимо выбран из: -Cl, -F, -OMe и -C≡CH;

R^2 представляет собой галоген, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, в которой в каждом случае R независимо выбран из –H, –(C1–C6)алкила, (C6–C10)–арила– (например, фенила) и (C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического (например, фенил–(C1–C6)алкила–) и в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R′;

R^3 выбран из: –CN, –C≡CH, –C≡C–(C1–C6)алкила, –C≡C–фенила,





и

, в которой R^3 замещен 0–5 R′;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H или –(C1–C6)алкил;

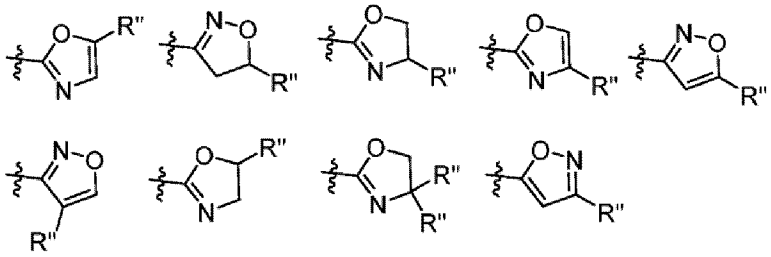
каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– и (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–5 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2NR°_2$, $-C(O)N(R°)_2$, –C(O)OR°, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–.

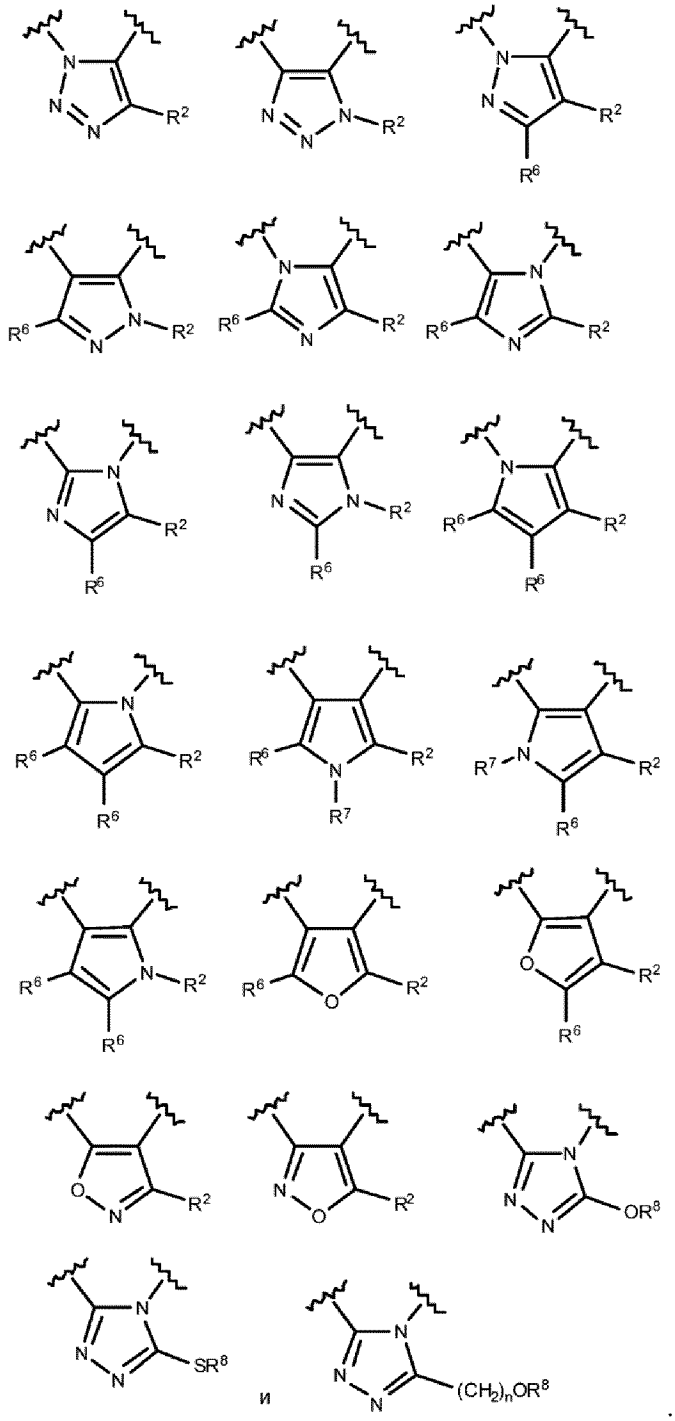
В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:


,

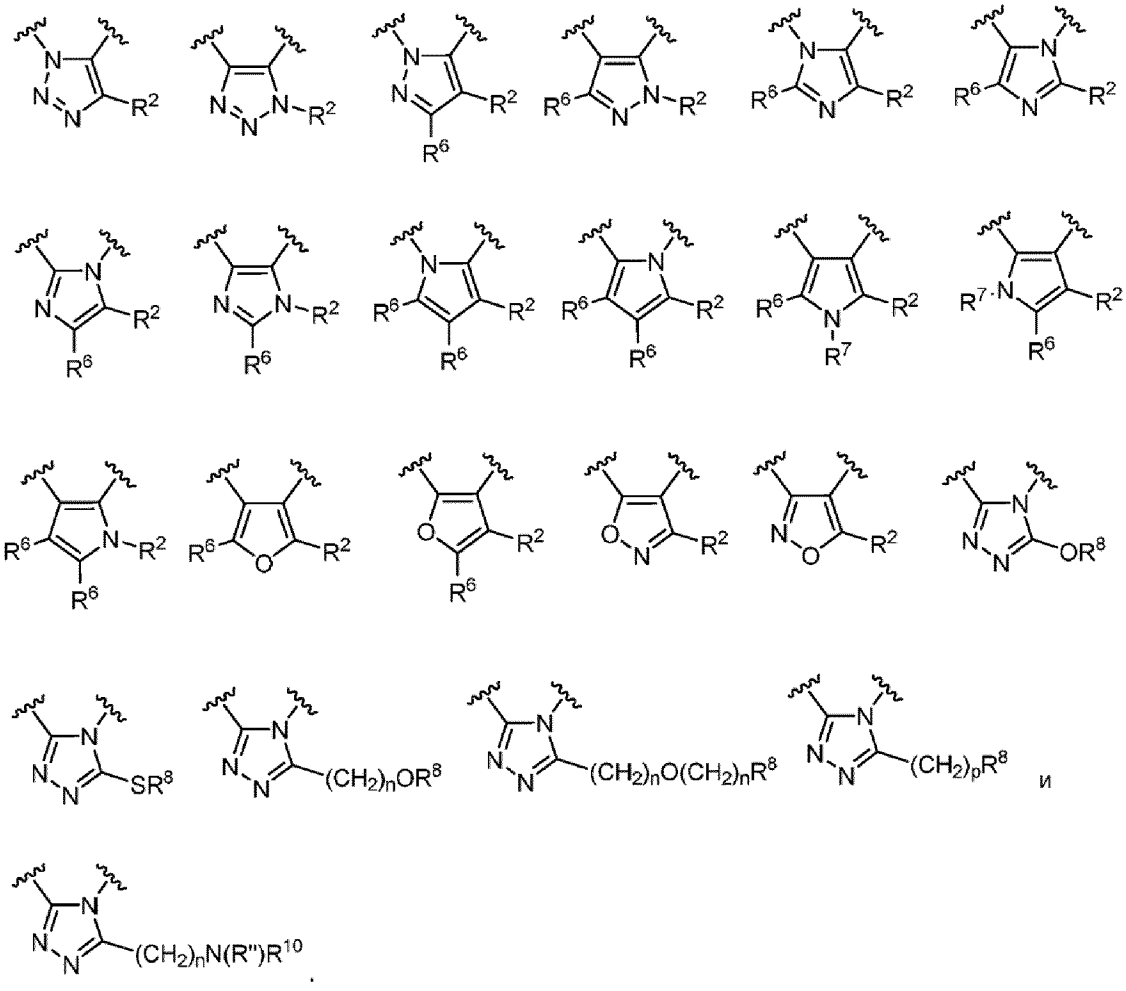
в которой в каждом случае R'' независимо выбран из -(C1-C6)-алкила (например, линейного или разветвленного), -C≡CH, фенила, тиофена, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, в которой каждый R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^{o}$, $-OR^{o}$, оксо, $-CH_2OR^{o}$, $-CH_2NR^{o}_2$, $-C(O)N(R^{o})_2$, $-C(O)OR^{o}$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^{o})_2$, в которой в каждом случае R^{o} независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I X, Y, Z, V и W вместе образуют 5-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 1-4 атома азота, в котором указанное кольцо замещено 0-3 R^6 и 0-2 R^7. В некоторых вариантах осуществления X, Y, Z, V и W вместе образуют 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, в котором указанное кольцо замещено 0-2 R^6 и 0-1 R^7.

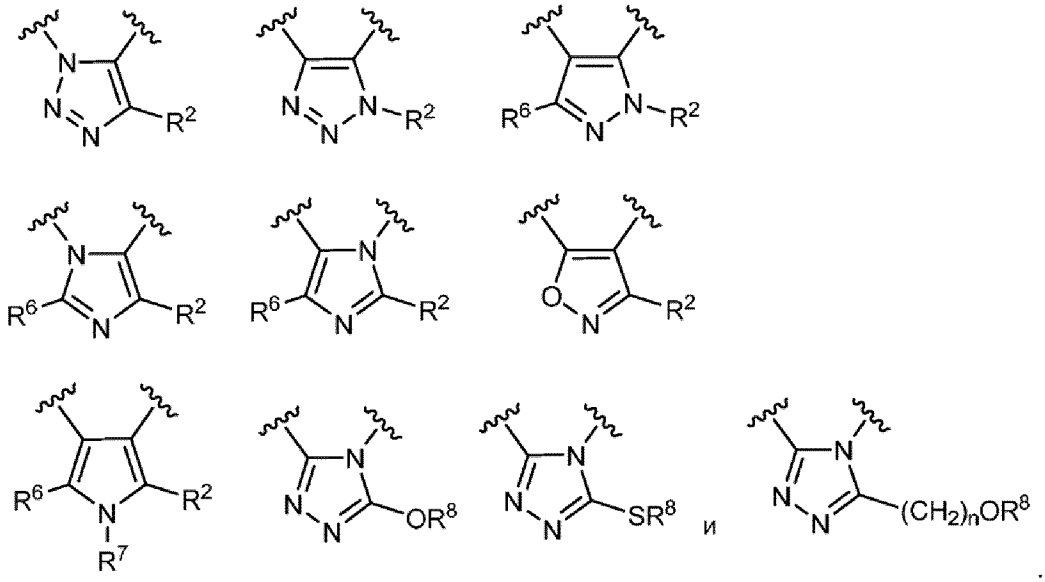
[0118] В определенных вариантах осуществления X, Y, Z, V и W образуют кольцо, которое выбрано из:



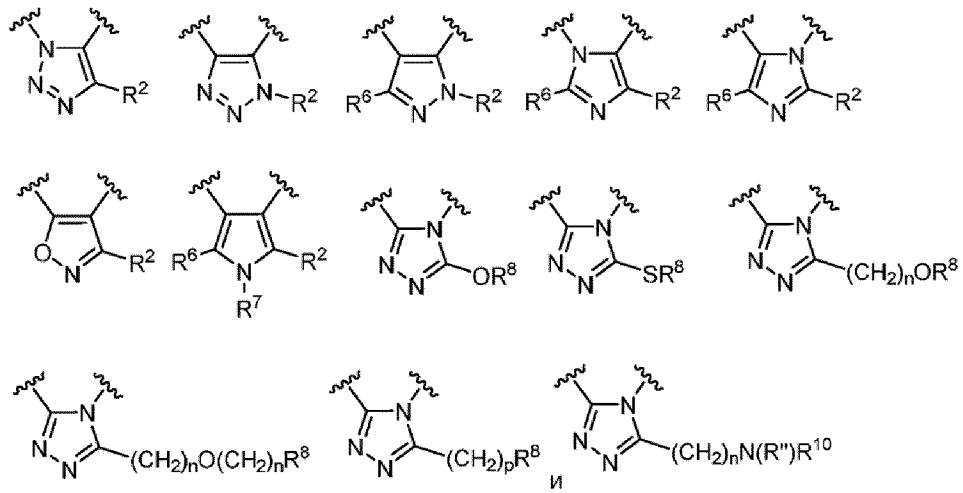
[0119] В некоторых вариантах осуществления X, Y, Z, V и W образуют кольцо, которое выбрано из:



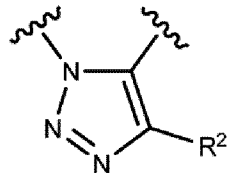
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N и X, Y, Z, V и W образуют кольцо, которое выбрано из:



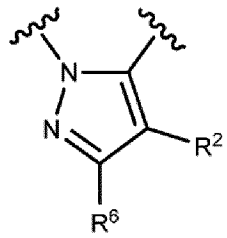
[0121] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N и X, Y, Z, V и W образуют кольцо, которое выбрано из:



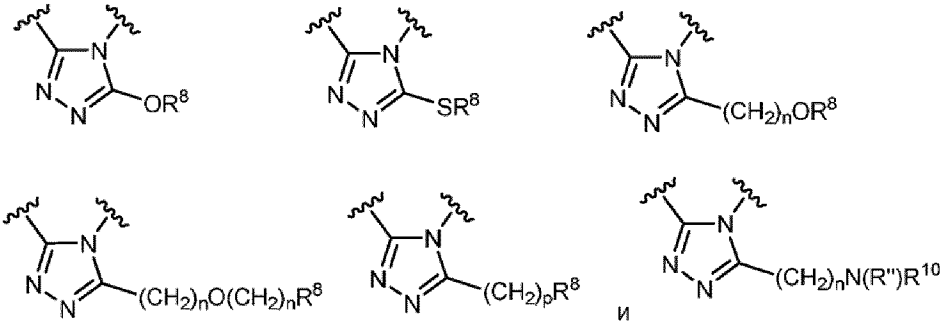
[0122] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой:



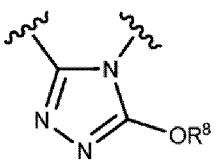
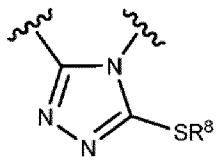
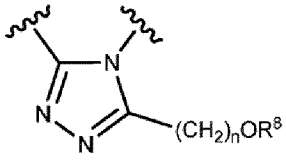
[0123] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой:

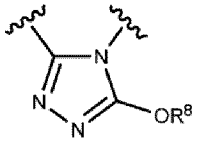


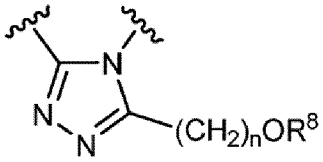
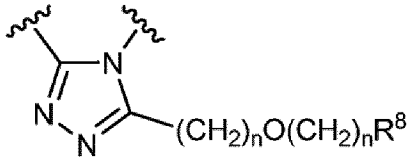
[0124] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, выбрано из:



[0125] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, выбрано из:

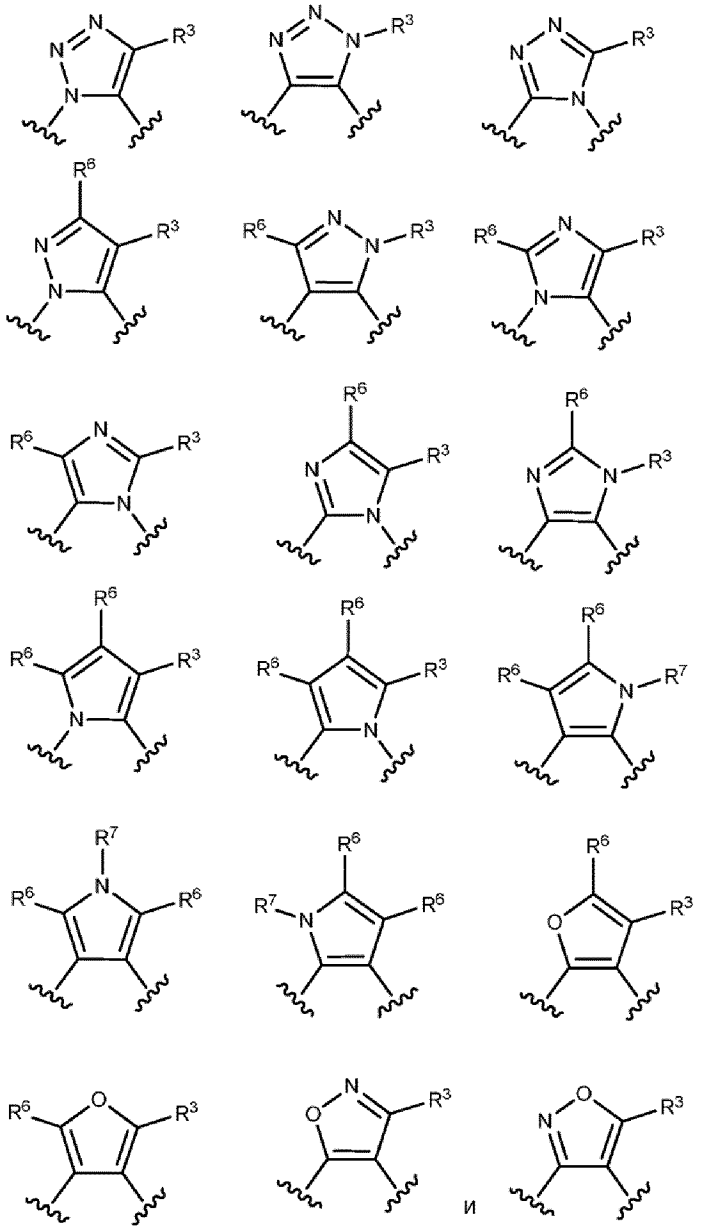


и


В некоторых вариантах осуществления кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой:  . В некоторых вариантах осуществления кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой:

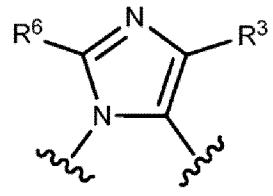

или


[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I A, B, D, E и F вместе образуют 5-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 1-4 атома азота, в котором указанное кольцо замещено 0-3 R^6 и 0-2 R^7. В определенных вариантах осуществления A, B, D, E и F вместе образуют 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, в котором указанное кольцо замещено 0-2 R^6 и 0-1 R^7.

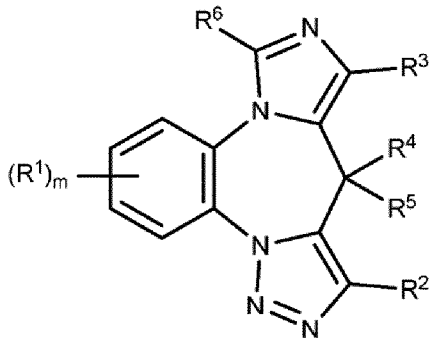
[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I A, B, D, E и F образуют кольцо, которое выбрано из:



[0128] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I кольцо, образованное A, B, D, F и E, представляет собой:



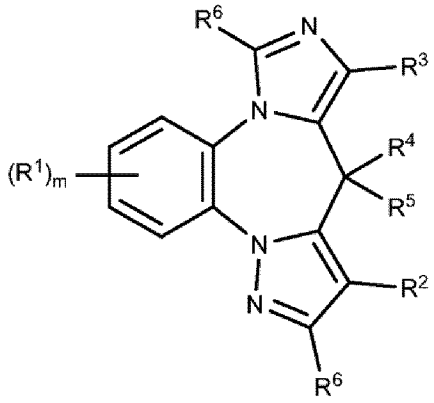
[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I соединение имеет структуру формулы II:



II,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 представляют собой, как определено в формуле I.

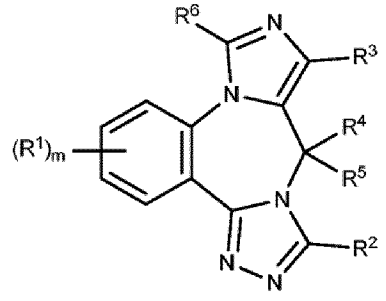
[0130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I соединение имеет структуру формулы III:



III,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 представляют собой, как определено в формуле I.

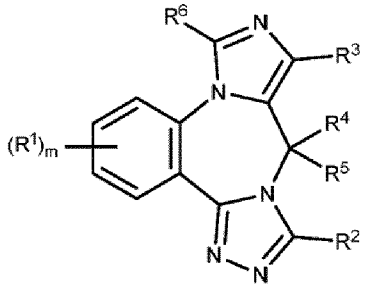
[0131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I соединение имеет структуру формулы IV:



IV,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$ или $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′ и в которой m, n, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^8 представляют собой, как определено в формуле I. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OR^8$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I соединение имеет структуру формулы IV:



IV,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой R^2 представляет собой $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ или $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′ и в которой m, n, p, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{10} и R′′ представляют собой, как определено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV в каждом случае R^1 выбран из: галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R)_2$ и $N(R)SO_2R$, в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R′. В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^1 независимо выбран из: галогена, -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-N((C1-C6)алкил)_2$, $-N((C1-C6)алкил)SO_2((C1-C6)алкила)$ и $-NHSO_2((C1-C6)алкила)$, в которой указанный алкил независимо замещен 0-5 R′. В определенных вариантах осуществления в каждом случае R^1 независимо выбран из: -H, -F, -Cl, -Br, -OH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NMe_2$, $-NEt_2$, $-NHSO_2Me$ и $-NHSO_2Et$. В определенных вариантах осуществления соединения любой одной из формул I-IV, по меньшей мере, один R^1 представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R^1 представляет собой -O((C1-C6)алкил), такой как -OMe.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 выбран из: галогена, –R, –OR, $–NO_2$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, –CN, $–CF_3$, $–C(O)NR_2$, –C(O)OR и $–OCF_3$, в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R′. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из:

–H, –(C1–C6)алкила, $–CH_2–O((C1–C6)алкила)$, $–(C((C1–C6)алкил)_2)_{1–3}–O((C1–C6)алкила)$, –OH, $–O((C1–C6)алкила)$, $–NO_2$, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, (C3–C10)–циклоалкила–, $–C(O)N((C1–C6)алкил)_2$, $–C(O)O((C1–C6)алкила)$, 3–10–членного гетероциклила–, (C6–C10)арила–, 5–10–членного гетероарила–,

(C6–C10)арил–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)арил–O–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)арил–N(R′′)–(C1–C12)алифатического–, (C6–C10)арил–(C1–C12)алифатический–O–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–N(R′′)–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатический–O–,

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)–алифатического,

(3–10–членный гетероциклил)–O–(C1–C12)алифатического,

(3–10–членный гетероциклил)–N(R′′)–(C1–C12)алифатического и

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)алифатический–O–, в которой R^2 независимо замещен 0–5 R′.

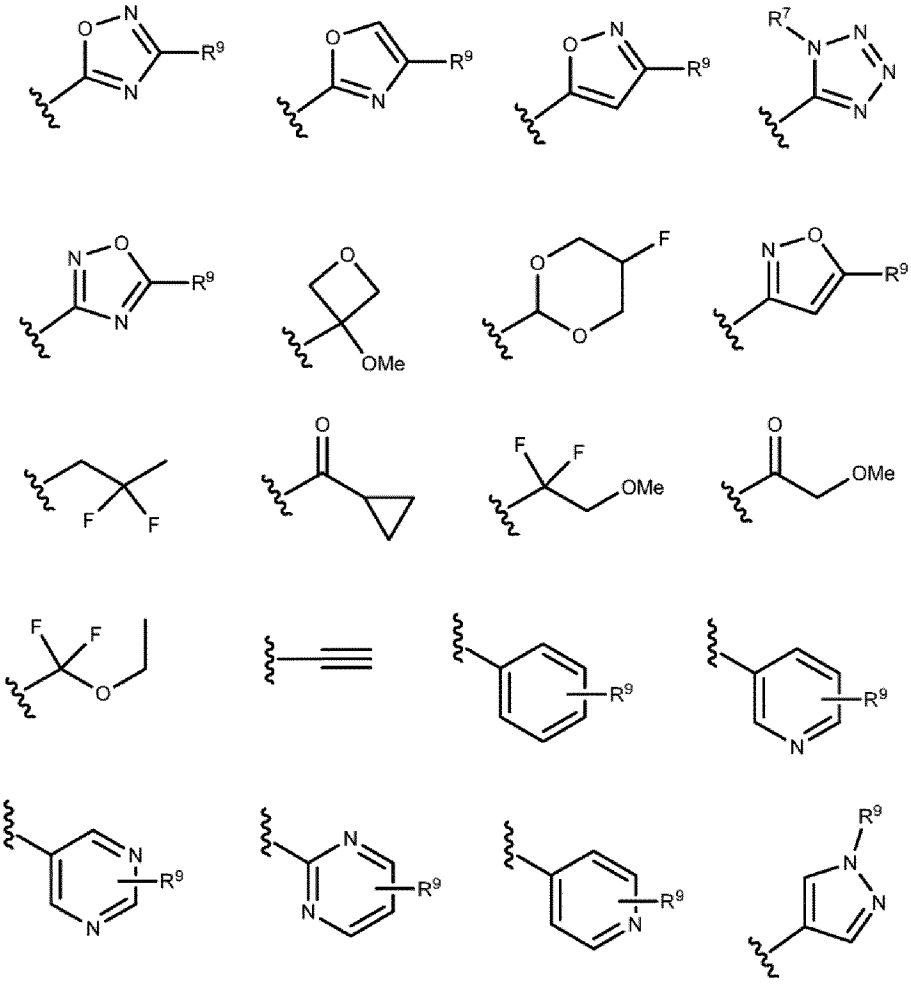
[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 выбран из: –H, –Me, –Et, пропила, изопропила, бутила, трет–бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, $–CF_3$, –C(O)OMe, –C(O)OEt, –OMe, $–CH_2OMe$, $–CH_2OEt$, $–CH_2OPh$, $–CH_2$–пирролидина, $–CH_2$–морфолина, $–CH_2$–пиридина и $–CH_2Ph$, в которой указанный R^2 замещен 0–3 R′. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 представляет собой –Me, замещенный 0–3 R′, выбранным из –R′′, –OR′′, оксо, $–CH_2OR''$, $–CH_2NR''_2$, $–C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$ и $–N(R'')_2$, в которой R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, (C6–C10)–арила– и (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой –Me, который независимо замещен 0–3 R′, выбранным из $–N(Me)_2$, $–N(Et)_2$ и $–N(Me)(CH_2Ph)$.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 выбран из: $–CH_2Ph$, $–CH_2CH_2Ph$, –Ph, $–OCH_2Ph$, $–CH_2OPh$, $–OCH_2CH_2Ph$, $–CH_2CH_2OPh$, $–CH_2$–пирролидина, $–CH_2$–

морфолина, $-CH_2$-пиридина и $-CH_2Ph$, в которой указанный Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещен 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 выбран из: $-CH_2Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, -Ph, $-OCH_2Ph$, $-CH_2OPh$, $-OCH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2OPh$, $-CH_2$-пирролидина, $-CH_2$-морфолина, $-CH_2$-пиридина и $-CH_2Ph$, в которой указанный Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещен 0-5 R', независимо выбранным из галогена, (C1-C6)-алкила, -OH, -O((C1-C6)-алкила), $-CH_2OH$, $-CH_2O$(C1-C6)-алкила), $-CH_2N$(C1-C6)-алкил)$_2$, -C(O)O(C1-C6)-алкила), -C(O)N(C1-C6)-алкил)$_2$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и -N(C1-C6)-алкил)$_2$. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления -Ph, пирролидин, пиридин или морфолин R^2 замещен 0-5 R', независимо выбранным из -F, -Cl, -CN, -Me, -Et, -OMe и -OEt. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III R^2 представляет собой $-CH_2Ph$, $-CH_2OPh$, $-CH_2$-пиридин, $-CH_2$-пирролидин или $-CH_2$-морфолин, в которой указанный -Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещен 0-3 R', независимо выбранным из -F, -Cl, -CN, -Me и -OMe.

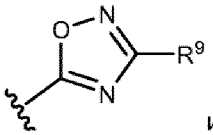
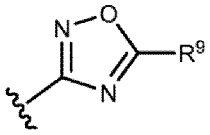
[0137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ или $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R'; n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; p представляет собой целое число, выбранное из 2-4; и каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OR^8. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OR^8, в которой R^8 представляет собой (C6-C10)-арил, замещенный 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OR^8, в которой R^8 представляет собой (C6-C10)-арил, замещенный 0-3 галогенами (такими как -F). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R'.

[0138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV R^3 выбран из: галогена, -R, -CN, $-CF_3$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)R и -C(O)OR, в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из: -F, -Br, -Cl, -(C1-C6)алкила, -CN, -C≡C, $-CF_3$, $-SO_2$((C1-C6)алкила), $-C(O)N$((C1-C6)алкил)$_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)((C1-C6)алкила), $-SO_2$((C6-C10)-арила), -C(O)O((C1-C6)алкила), -(C2-C6)-алкенила, -(C2-C6)-алкинила, -(C6-C10)-арила, 5-10-членного гетероарила- и 3-10-членного гетероциклила-, в которой указанный алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил или гетероциклил- независимо замещен 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV R^3 выбран из: -H, -C(O)OMe, -C(O)OEt, $-C(O)NMe_2$, $C(O)NH_2$, -C(O)OEt, $-C(O)OCH_2$(*трет*-бутила), $-C(O)OCH_2CF_3$, -C(O)O(изопропила), $-C(O)NEt_2$, $-CHF_2$, -CN, -C≡C, $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Ph(Me)$, $-CF_3$, $-CHF_2$, -Me, -Et, -Br, -Cl, $-CH_2Ph$,



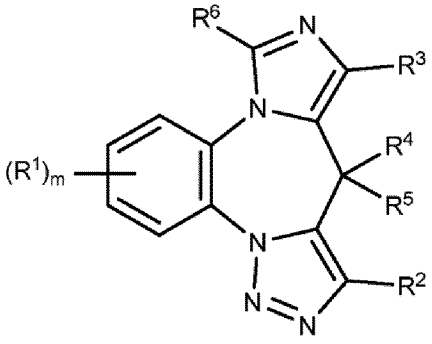
,

в которой R^9 выбран из -H, -Me, -Et, $-CF_3$, изопропила, -OMe, -OEt, -O-изопропила, $-CH_2NMe_2$, -*трет*-бутила и циклопропила.

[0139] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV R^3 представляет собой –C(O)OMe или –C(O)OEt. В определенных вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV R^3 представляет собой  или  , в которой R^9 выбран из –H, –Me, –Et, $-CF_3$, изопропила, –OMe, –OEt, –O–изопропила, $-CH_2NMe_2$, –*трет*–бутила и циклопропила.

[0140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II, III или IV R^4 и R^5 каждый независимо выбран из –H, галогена и –R, в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R′, или R^4 и R^5 могут быть взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3–10–членного ароматического или неароматического кольца, содежащего 0–3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо замещено 0–5 R′. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 каждый независимо выбран из –H, –Me, –Et, –F или R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3–8–членного алифатического кольца. В определенных вариантах осуществления оба R^4 и R^5 представляют собой –H.

[0141] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

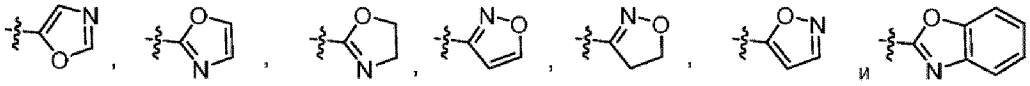
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0–3 (например, m равно 1);

каждый R^1 независимо выбран из: –Cl, –F, –OMe и –C≡CH;

R^2 представляет собой галоген, $-(CR_2)_{1-3}-OR$ или $-(CR_2)_{1-3}-O(CR_2)_{1-3}-R$, в которой в каждом случае R независимо выбран из –H, –(C1–C6)алкила, (C6–C10)–арила– (например, фенила) или 5–10–членного гетероарила– (например, пиридила) и (C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического– (например, фенил–(C1–C6)алкила–) и в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R′;

R^3 выбран из: –CN, –C≡CH, –C≡C–(C1–C6)алкила, –C≡C–фенила, –COOMe, –COOEt, –(C1–C6)алкила,



в которой R^3 замещен 0–5 R′;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

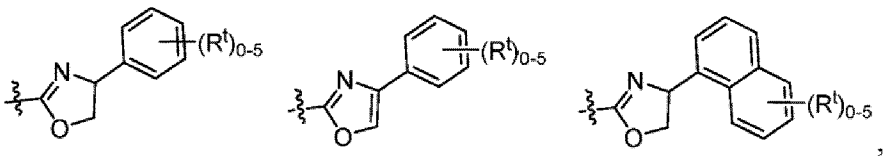
каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– или (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–5 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–.

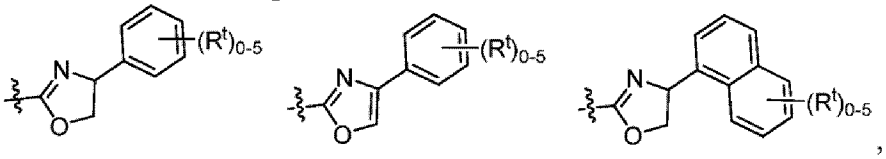
[0142] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^1 представляет собой –Cl.

[0143] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



в которой в каждом случае R^t независимо выбран из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, –

NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^\circ)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из:

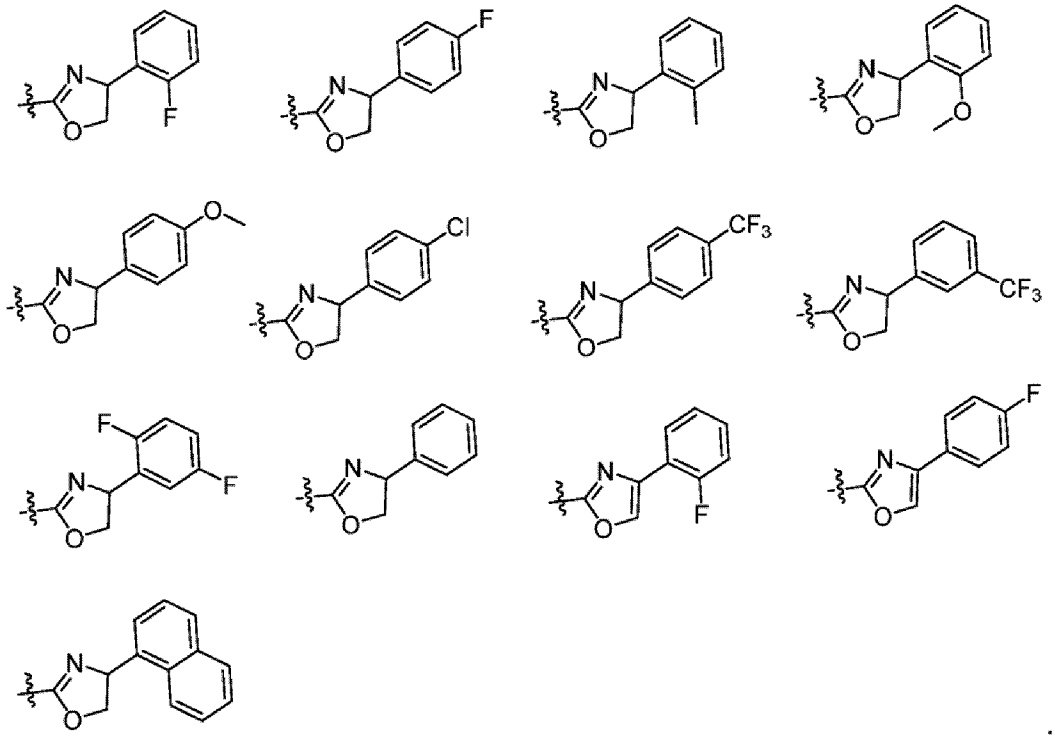


,

в которой в каждом случае R^t независимо выбран из: галогена, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, оксо, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^\circ)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–, и

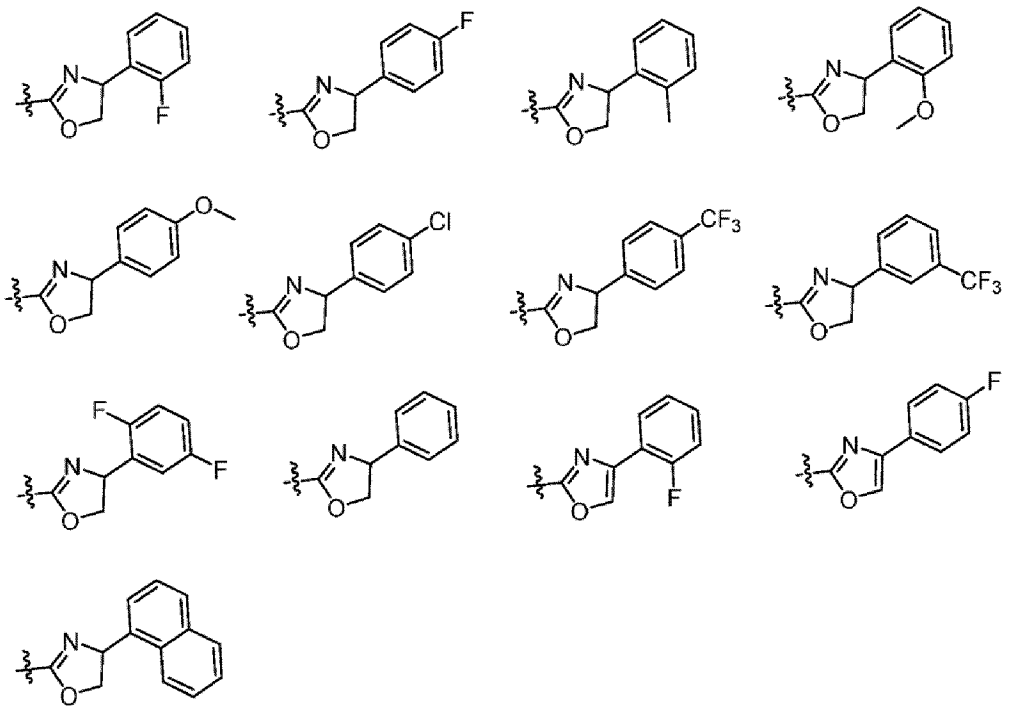
R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой –(C1–C6)алкил (например, –Me, –Et, –пропил или –изопропил), в которой R^2 независимо замещен 0–5 R’.

[0144] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



.

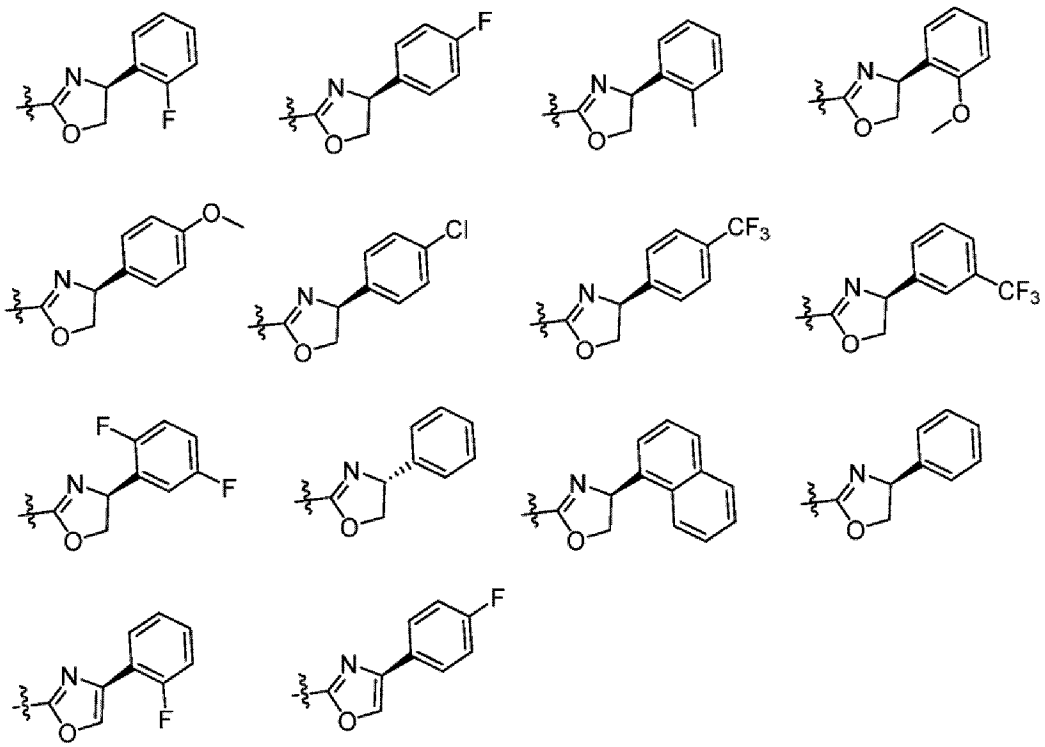
В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



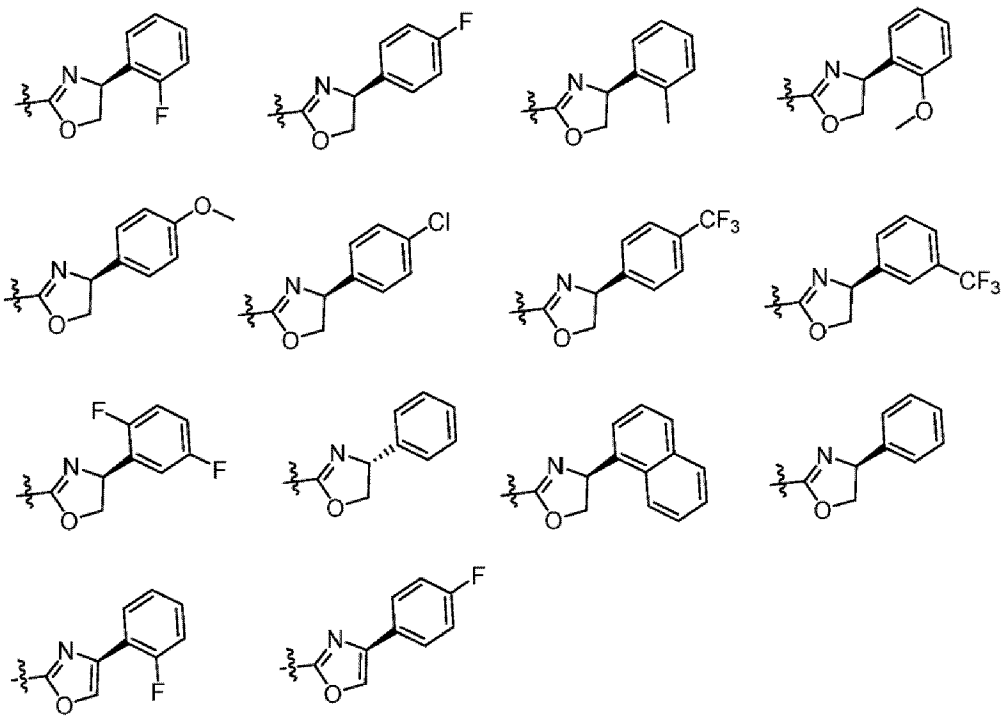
и

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил (например, -Me, -Et, -пропил или -изопропил).

[0145] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:

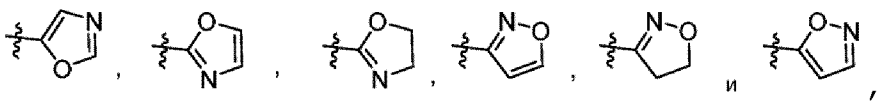


В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из:

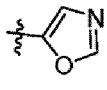
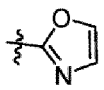
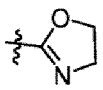
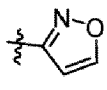
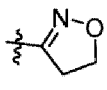
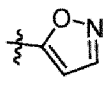


и

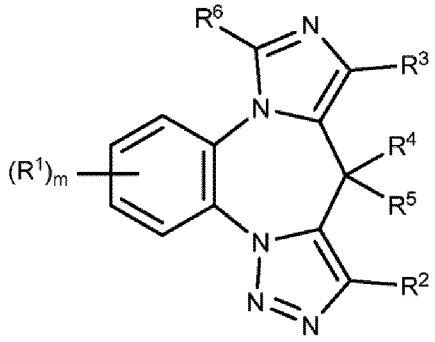
R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил (например, -Me, -Et, -пропил или -изопропил).

[0146] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6-C10)-арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил- (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R'. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6-C10)-арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил- (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R', и R^3 выбран из: -CN, -C≡CH, -C≡C-(C1-C6)алкила, -COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкила,  , в которой R^3 замещен 0-3 R'.

[0147] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2OR^8$ или $-CH_2OCH_2R^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6-C10)-арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил- (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R'; и R^3 выбран из: -C≡CH, -C≡C-(C1-

С6)алкила,  ,  ,  ,  ,  и  , в которой R^3 замещен 0-2 R′ (например, R^3 является незамещенным).

[0148] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



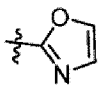
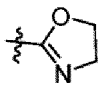
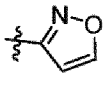
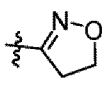
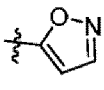
II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3 (например, m равно 1);

каждый R^1 независимо выбран из: -Cl, -F, -OMe и -C≡CH;

R^2 представляет собой галоген или $-(CR_2)_{1-3}-OR$, в которой в каждом случае R независимо выбран из -H, -(C1-C6)алкила, (C6-C10)-арила- (например, фенила) или (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического (например, фенил-(C1-C6)алкила-) и в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R′;

R^3 выбран из: -CN, -C≡CH, -C≡C-(C1-C6)алкила, -C≡C-фенила,  ,  ,  ,  и  , в которой R^3 замещен 0-5 R′;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

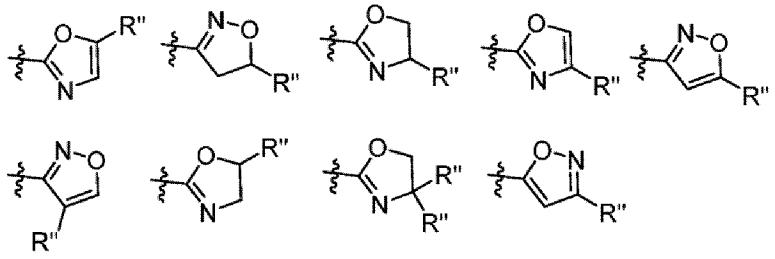
каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, -R′′, -OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR′′, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-

арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- или (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^{o}$, $-OR^{o}$, оксо, $-CH_2OR^{o}$, $-CH_2N(R^{o})_2$, $-C(O)N(R^{o})_2$, $-C(O)OR^{o}$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^{o})_2$, в которой в каждом случае R^{o} независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

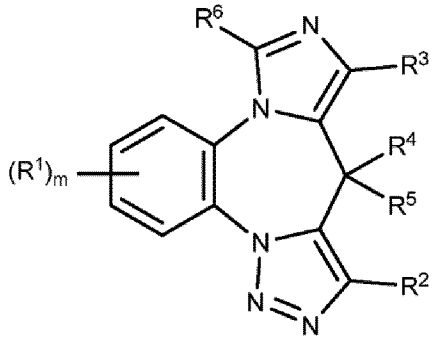
В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



,

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из -(C1-C6)-алкила (например, линейного или разветвленного), $-C{\equiv}CH$, фенила, тиофена, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила и (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, в которой каждый R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^{o}$, $-OR^{o}$, оксо, $-CH_2OR^{o}$, $-CH_2N(R^{o})_2$, $-C(O)N(R^{o})_2$, $-C(O)OR^{o}$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^{o})_2$, в которой в каждом случае R^{o} независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0149] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl, F), -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила) (например, -OMe), -NO_2, -CN, -CF_3 и -OCF_3, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

-H, галогена, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила), -$C(O)NR_2$,

(C6-C10)-арила- (например, фенила),

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-,

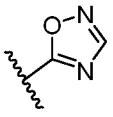
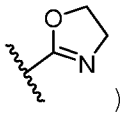
(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)-алифатического,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического и

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического,

в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-(C1-C6)алкила, -(C2-C6)алкенила (например, $-CH=CH_2$), -C≡CH, -CN, галогена (например, Br), -SO_2((C6-C10)-арила), -SO_2((C1-C6)алкила), -$C(O)N((C1-C6)алкил)_2$, -$C(O)NH_2$, -C(O)O((C1-C6)алкила), -C(O)((C1-C6)алкила), -(C6-C10)арила, 5-10-членного гетероарила (например, 5-членного гетероарила, такого как необязательно замещенный ) и 5-10-членного гетероциклила (например, 5-членного гетероциклила, такого как необязательно замещенный ), в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила;

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,
[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,
[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,
(C6-C10)-арила-,
(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,
(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,
(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,
3-10-членного гетероциклила-,
(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,
(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,
(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,
5-10-членного гетероарила-,
(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,
(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и
(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

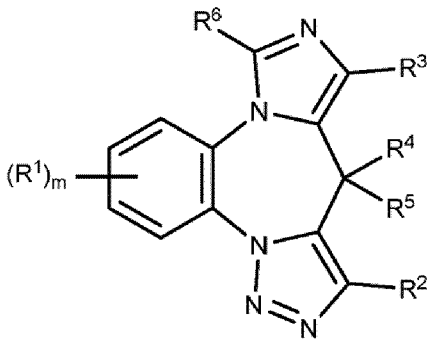
в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0150] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

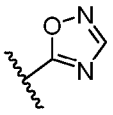
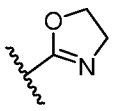
m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl, F), -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила) (например, -OMe), -NO_2, -CN, -CF_3 и -OCF_3, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

-H, -C(O)NR_2 и (C6-C10)-арила- (например, фенила);

R^3 выбран из:

-(C1-C6)алкила, -(C2-C6)алкенила (например, -CH=CH_2), -C≡CH, -CN, галогена (например, Br), -SO_2((C6-C10)-арила), -SO_2((C1-C6)алкила), -C(O)N((C1-C6)алкил)$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)O((C1-C6)алкила), -C(O)((C1-C6)алкила), -(C6-C10)арила, 5-10-членного гетероарила (например, 5-членного гетероарила, такого как необязательно замещенный ) и 5-10-членного гетероциклила (например, 5-членного гетероциклила, такого как необязательно замещенный ), в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый представляет собой -H, галоген и -(C1-C6)алкил;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила;

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,
[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,
[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,
(C6-C10)-арила-,
(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,
(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,
(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,
3-10-членного гетероциклила-,
(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,
(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,
(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,
5-10-членного гетероарила-,
(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,
(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и
(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

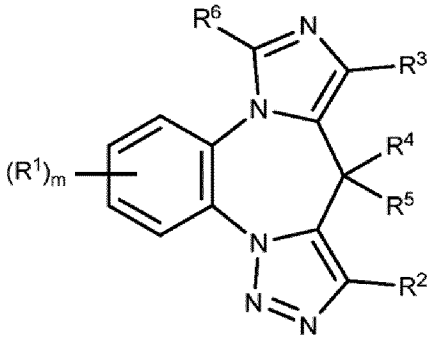
в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0151] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

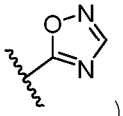
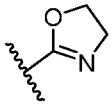
m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl, F) и -O((C1-C6)алкила) (например, -OMe), в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

-H, $-C(O)NR_2$ и (C6-C10)-арила- (например, фенила);

R^3 выбран из:

галогена (например, Br), 5-10-членного гетероарила (например, 5-членного гетероарила, такого как необязательно замещенный ) и 5-10-членного гетероциклила (например, 5-членного гетероциклила, такого как необязательно замещенный ), в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый представляет собой -H;

R^6 представляет собой -H;

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–O–(C1–C12)алифатического–,

(C6–C10)–арил–N(R’’)–(C1–C12)алифатического–,

3–10–членного гетероциклила–,

(3–10–членный гетероциклил)–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–O–(C1–C12)алифатического–,

(3–10–членный гетероциклил)–N(R’’)–(C1–C12)алифатического–,

5–10–членного гетероарила–,

(5–10–членный гетероарил)–(C1–C12)–алифатического–,

(5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C12)–алифатического– и

(5–10–членный гетероарил)–N(R’’)–(C1–C12)–алифатического–;

в которой указанный гетероциклил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

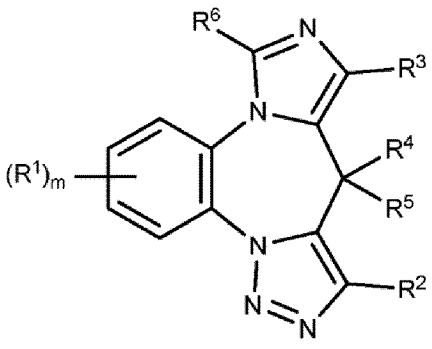
в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R’;

или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3–10–членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0–5 R’ и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6–C10)арилом, 5–10–членным гетероарилом, (C3–C10)циклоалкилом или 3–10–членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R’ независимо выбран из галогена, –R’’, –OR’’, оксо, $–CH_2OR''$, $–CH_2NR''_2$, $–C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR’’, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$ и $–N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R’’ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– и (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–.

[0152] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl, F), -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила) (например, -OMe), $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ и $-OCF_3$, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

-H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила), $-C(O)NR_2$, (C6-C10)-арила-

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-,

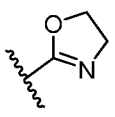
(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)-алифатического,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического и

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического,

в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-(C2-C6)алкенила (например, $-CH=CH_2$) и 5-10-членного гетероциклила (например, 5-членного гетероциклила, такого как необязательно замещенный ), в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила;

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1–C12)-алифатического-,
(C3–C10)-циклоалкила-,
(C3–C10)-циклоалкенила-,
[(C3–C10)-циклоалкил]-(C1–C12)-алифатического-,
[(C3–C10)-циклоалкенил]-(C1–C12)-алифатического-,
[(C3–C10)-циклоалкил]-O-(C1–C12)-алифатического-,
[(C3–C10)-циклоалкенил]-O-(C1–C12)-алифатического-,
(C6–C10)-арила-,
(C6–C10)-арил-(C1–C12)алифатического-,
(C6–C10)-арил-O-(C1–C12)алифатического-,
(C6–C10)-арил-N(R'')-(C1–C12)алифатического-,
3–10-членного гетероциклила-,
(3–10-членный гетероциклил)-(C1–C12)алифатического-,
(3–10-членный гетероциклил)-O-(C1–C12)алифатического-,
(3–10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1–C12)алифатического-,
5–10-членного гетероарила-,
(5–10-членный гетероарил)-(C1–C12)-алифатического-,
(5–10-членный гетероарил)-O-(C1–C12)-алифатического- и
(5–10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1–C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0–5 R';

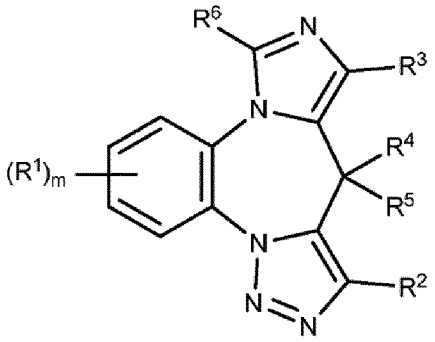
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3–10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0–5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6–C10)арилом, 5–10-членным гетероарилом, (C3–C10)циклоалкилом или 3–10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2N(R'')_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1–C6)-алкила, (C3–C6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила-, (C6–C10)-арила-, (5–10-членный гетероарил)-(C1–C6)-алкила-, (C6–C10)-арил-(C1–C6)-алкила-, (5-

10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0153] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl, F) и -O((C1-C6)алкила) (например, -OMe), в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

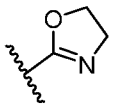
-H, -(C1-C6)алкила,

(C6-C10)-арила- (например, фенила) и

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического,

в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-(C2-C6)алкенила (например, $-CH=CH_2$) и 5-10-членного гетероциклила (например, 5-членного гетероциклила, такого как необязательно замещенный ), в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый представляет собой -H;

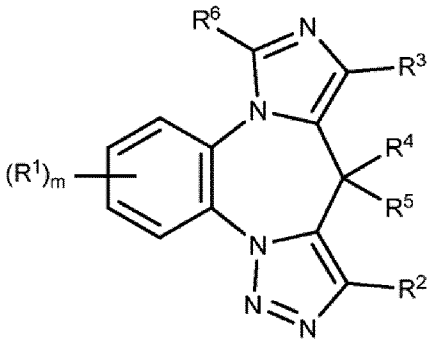
R^6 представляет собой -H;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2N(R'')_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-

10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0154] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена, -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ и $-OCF_3$, в которой указанный алкил независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из: -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, (C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-, (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатический-O-, (3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и (5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатический-O-, в которой указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из: -(C1-C6)алкила, $-SO_2$((C1-C6)алкила), -C(O)N((C1-C6)алкил)$_2$ и -C(O)O((C1-C6)алкила), в которой указанный алкил независимо замещен 0-5 R';

R' представляет собой, как определено в настоящем описании;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила; и

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II m равно 0, 1 или 2;

когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой галоген или -O((C1-C6)алкил) (такой как -F и -OMe);

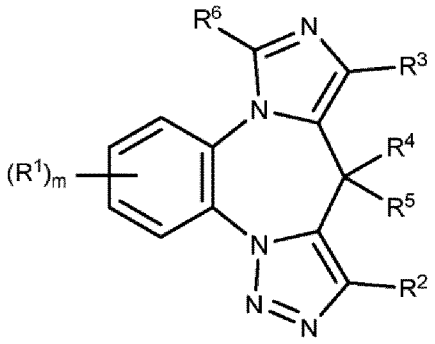
R^2 выбран из: -(C1-C6)алкила (*например*, -Me), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического (*например*, $-CH_2Ph$), (C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического (*например*, $-CH_2OPh$) и (3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического (*например*, $-CH_2$-пирролидин и $-CH_2$-морфолин), в которой указанный арил (*например*, -Ph) или гетероциклил (*например*, пирролидин или морфолин) независимо замещен 0-5 R', независимо выбранным из -F, -Me и -OMe, и в которой указанный алкил (*например*, -Me) независимо замещен 0-3 R', выбранным из $-N(Et)_2$ и $-N(Me)(CH_2Ph)$.

R^3 представляет собой -C(O)O((C1-C6)алкил) (*например*, -COOEt);

R^4 и R^5 оба представляют собой -H; и

R^6 представляет собой -H.

[0156] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы II:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена, -H, -(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ и $-OCF_3$, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 выбран из:

-(C1-C6)алкила, -OH, -O((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила),

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)-алифатического,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического и

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического,

в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-(C1-C6)алкила, -C≡C, -CN, галогена, $-SO_2$((C6-C10)-арила), $-SO_2$((C1-C6)алкила), -C(O)N((C1-C6)алкил)$_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)O((C1-C6)алкила), -C(O)((C1-C6)алкила), -(C6-C10)арила и 5-10-членного гетероарила, в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила; и

R' и R'' представляют собой, как определено в настоящем описании.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II:

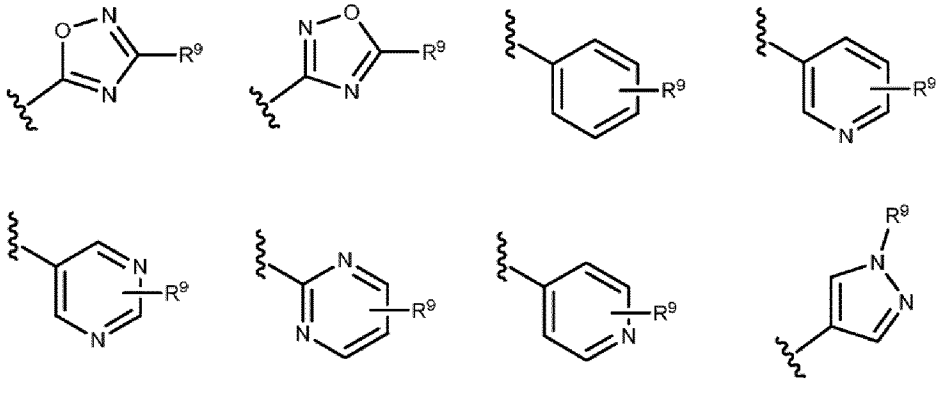
m равно 0, 1 или 2;

когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой галоген или -O((C1-C6)алкил);

R^2 выбран из:

-(C1-C6)алкила, (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, (C6-C10)арил-O-(C1-C12)алифатического-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)алифатического- и (3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического, в которой R^2 независимо замещен 0-3 R';

R^3 представляет собой галоген, -CN, -C≡C, $-C(O)NH_2$, -(C1-C6)алкил, -C(O)((C1-C6)алкил), -C(O)O((C1-C6)алкил), $-SO_2$(Ph(Me)),



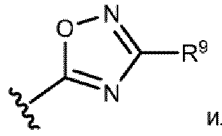
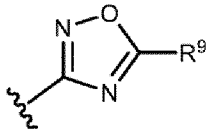
,

в которой R^3 независимо замещен 0-3 R' и в которой R^9 выбран из -H, -Me, -Et, $-CF_3$, изопропила, -OMe, -*трет*-бутила и циклопропила;

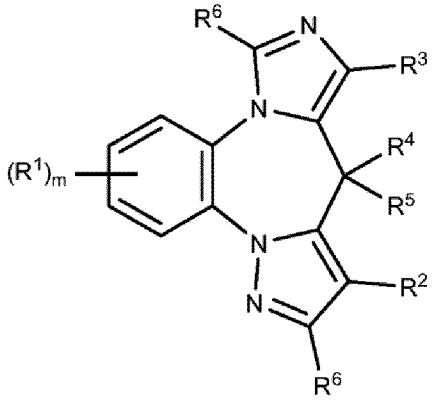
R^4 и R^5 оба представляют собой -H;

R^6 представляет собой -H; и

R′ представляет собой, как определено в настоящем описании.

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II R^3 представляет собой  или  , в которой R^9 выбран из –H, –Me, –Et, $–CF_3$, изопропила, –OMe и –*трет*–бутила.

[0159] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы III:



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0, 1 или 2, и когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой –O((C1–C6)алкил) (такой как –OMe);

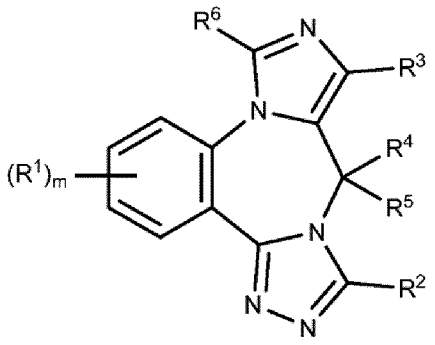
R^2 выбран из: –(C1–C6)алкила (*например*, –Me) и (C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического (*например*, $–CH_2Ph$);

R^3 представляет собой –C(O)O((C1–C6)алкил) (например, –COOEt);

R^4 и R^5 оба представляют собой –H; и

R^6 представляет собой –H.

[0160] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

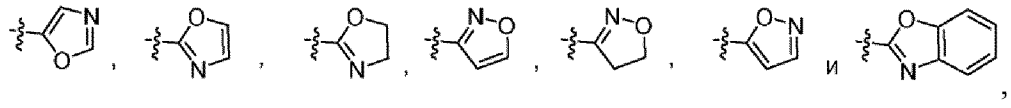
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0-3 (например, m равно 1);

каждый R^1 независимо выбран из -Cl, -F, -OMe и -C≡CH;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, (C6-C10)-арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил- (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из: -CN, -C≡CH, -C≡C-(C1-C6)алкила, -C≡C-фенила, -COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкила,



в которой R^3 замещен 0-5 R';

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

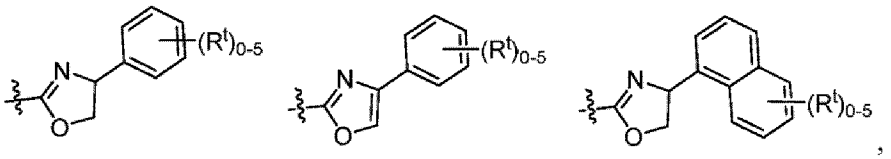
в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 R^t, независимо выбранными из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, -C(O)OR°, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в

каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

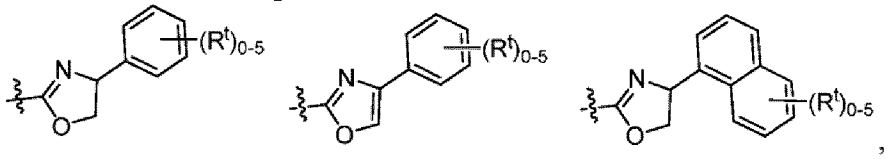
[0161] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^1 представляет собой -Cl.

[0162] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



,

в которой в каждом случае R^t независимо выбран из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из:

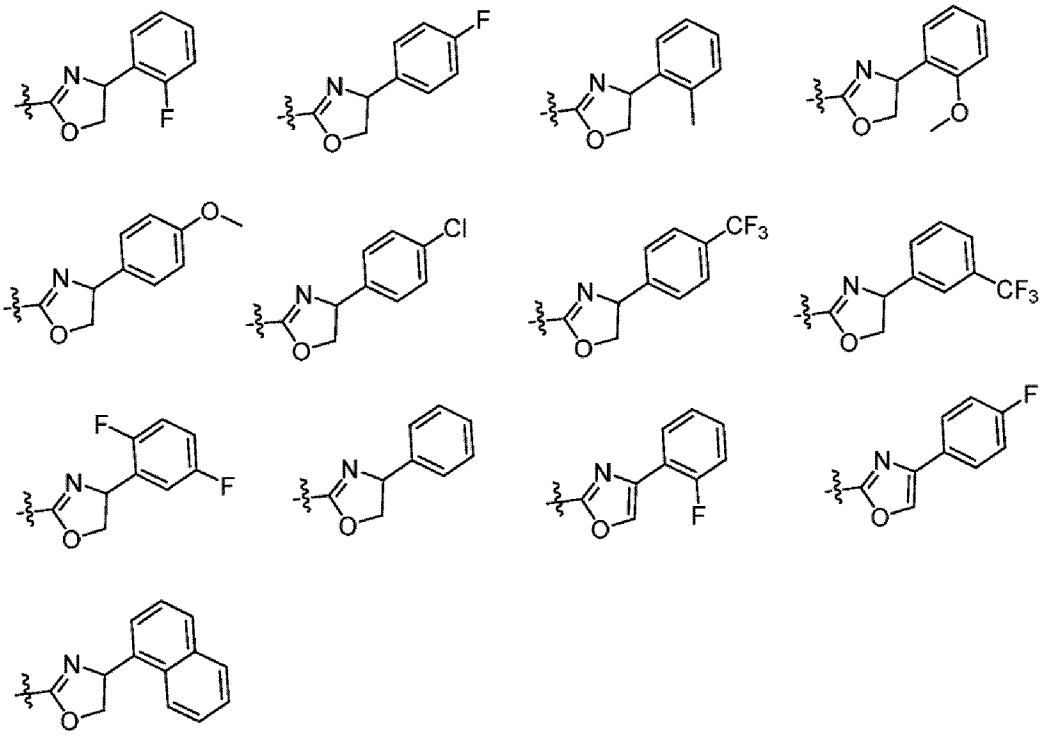


,

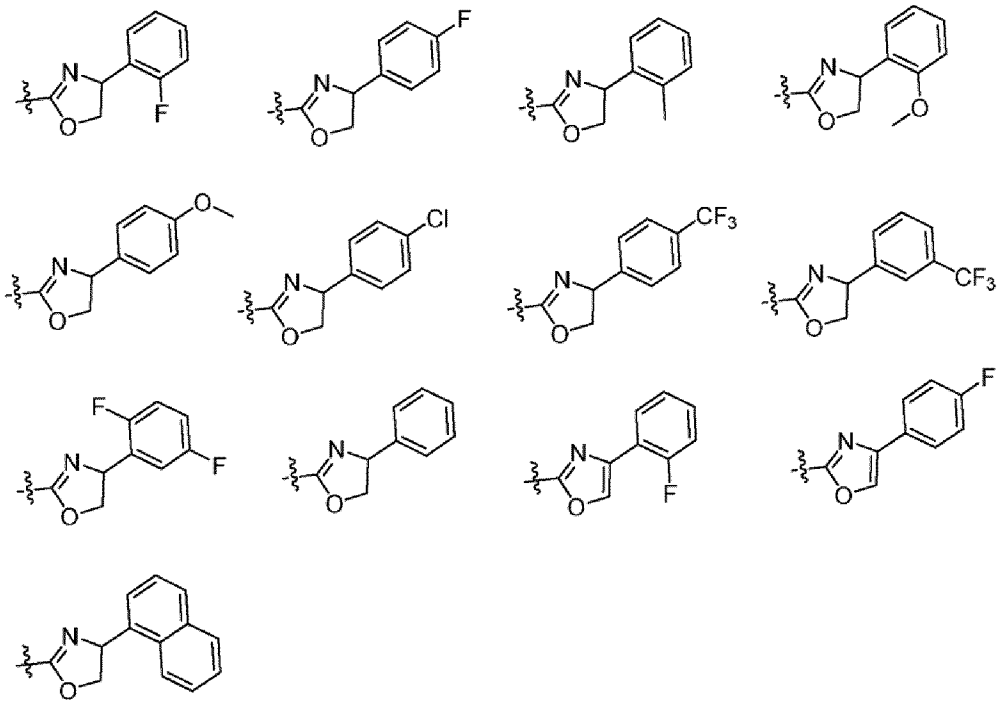
в которой в каждом случае R^t независимо выбран из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-, и

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил (например, -Me, -Et, -пропил или -изопропил), в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′.

[0163] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



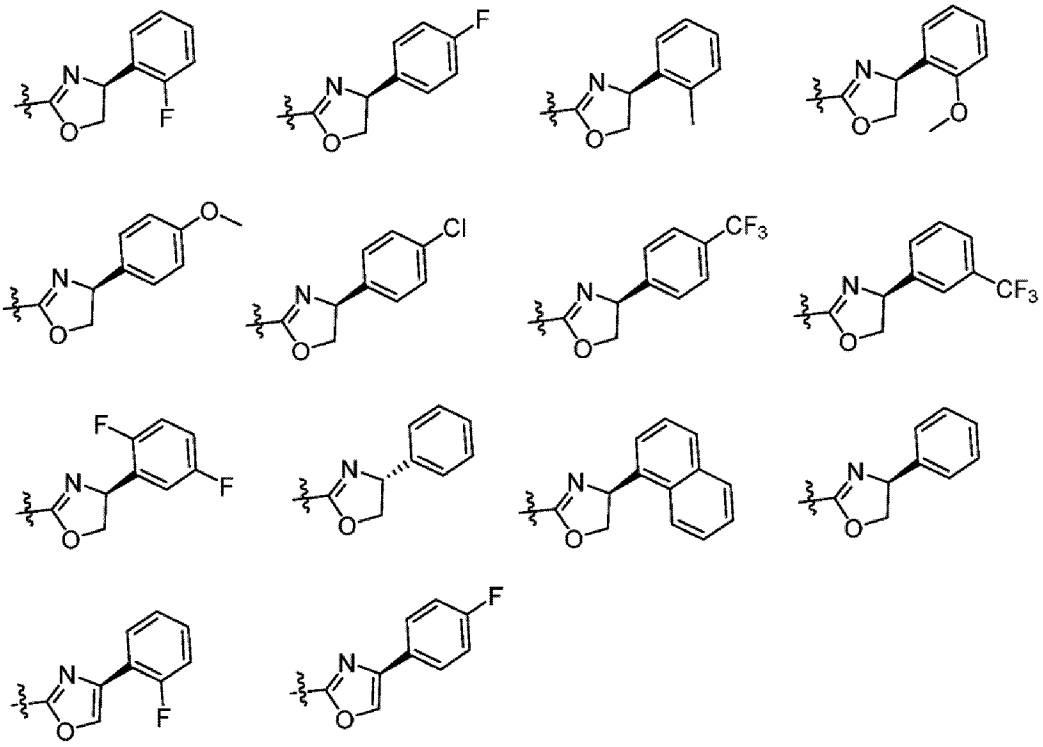
В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из:



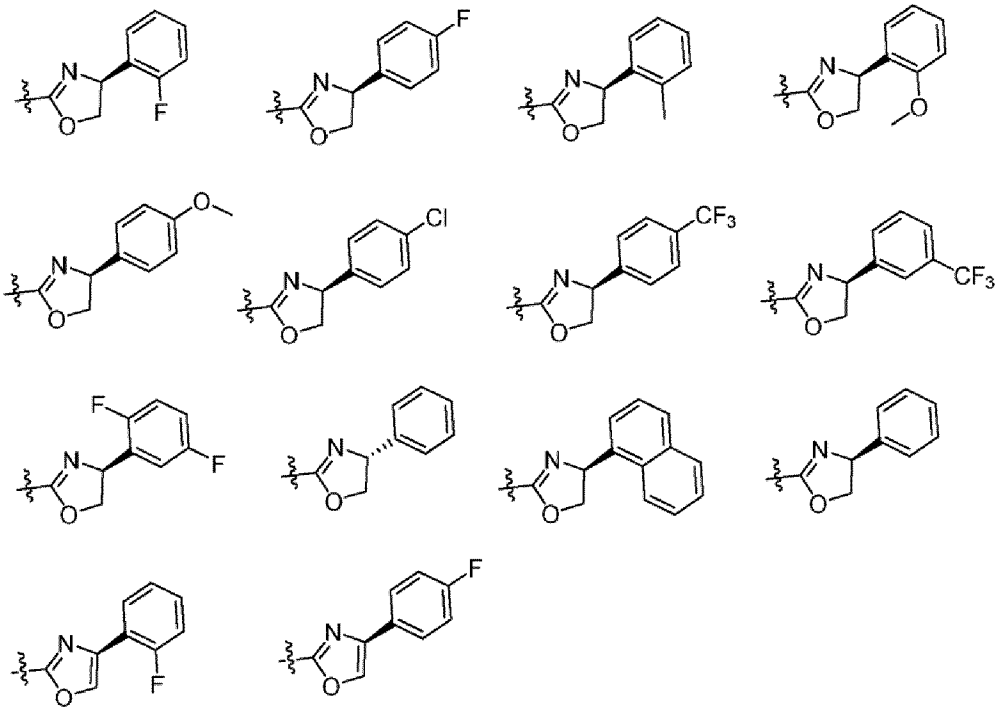
и

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил (например, -Me, -Et, -пропил или -изопропил).

[0164] В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:



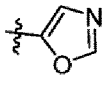
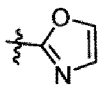
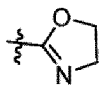
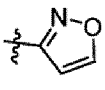
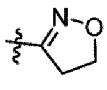
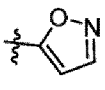
В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из:

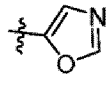
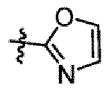
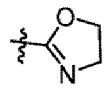
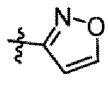
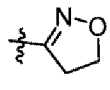
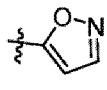


и

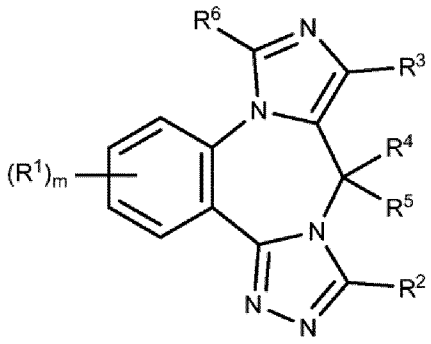
R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$, в которой R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил (например, -Me, -Et, -пропил или -изопропил).

[0165] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6-C10)-арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил- (например, пиридил) и в которой R^2

независимо замещен 0–5 R′. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6–C10)–арил (например, фенил) или 5–10–членный гетероарил– (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0–5 R′, и R^3 выбран из: –CN, –C≡CH, –C≡C–(C1–C6)алкила, –COOMe, –COOEt, –(C1–C6)алкила,  ,  ,  ,  ,  и  , в которой R^3 замещен 0–3 R′.

[0166] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2OR^8$ или $-CH_2OCH_2R^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой (C6–C10)–арил (например, фенил) или 5–10–членный гетероарил– (например, пиридил) и в которой R^2 независимо замещен 0–5 R′; и R^3 выбран из: –C≡CH, –C≡C–(C1–C6)алкила,  ,  ,  ,  ,  и  , в которой R^3 замещен 0–2 R′ (например, R^3 является незамещенным).

[0167] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

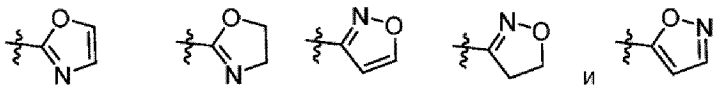
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0–3 (например, m равно 1);

каждый R^1 независимо выбран из –Cl, –F, –OMe и –C≡CH;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил или (C6–C10)–арил (например, фенил) и в которой R^2 независимо замещен 0–5 R′;

R^3 выбран из: –CN, –C≡CH, –C≡C–(C1–C6)алкила, –C≡C–фенила,



, в которой R^3 замещен 0–5 R′;

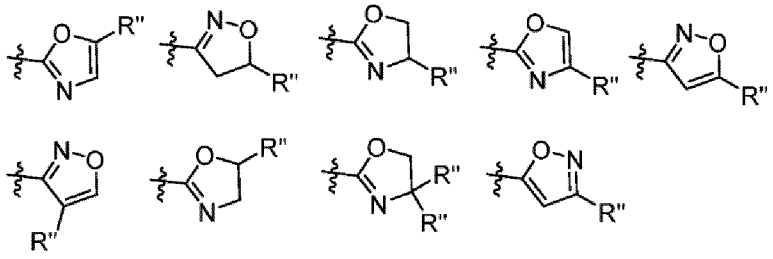
в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– и (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–5 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, –C(O)OR°, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–.

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 выбран из:

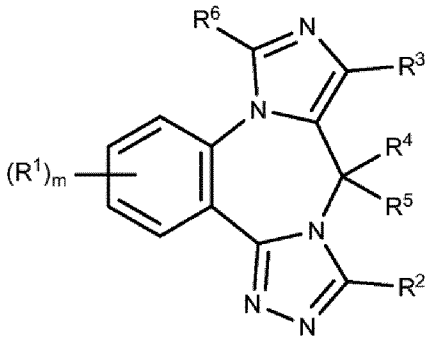


,

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из –(C1–C6)–алкила (например, линейного или разветвленного), –C≡CH, фенила, тиофена, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила и (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, в которой каждый R′′ независимо замещен 0–3 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, –C(O)OR°, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–

членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

[0168] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

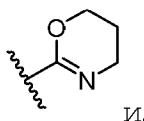
m равно 0-3;

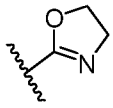
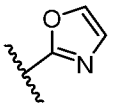
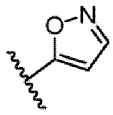
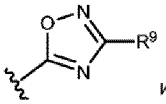
каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl), -H, -(C1-C6)алкила, -C≡CH, -OH, -O((C1-C6)алкила) (например, OMe), -NO_2, -CN, -CF_3 и -OCF_3, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

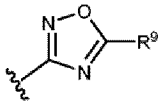
R^2 выбран из -OR^8, -SR^8, -$(CH_2)_nOR^8$ (например, -CH_2OMe, -CH_2OEt, -CH_2Oизопропила, -CH_2Oпиридила), -$(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, -$(CH_2)_pR^8$ и -$(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; p представляет собой целое число, выбранное из 2-4; каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R'; каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R'; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-H, -CN, галогена (например, Br), -(C1-C6)алкила, -C≡CH, -SO_2((C1-C6)алкила), -C(O)N((C1-C6)алкил)$_2$, -C(O)NH((C1-C6)алифатический)$_2$ (например, -C(O)NH((C2-C6)алкинил)$_2$), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, -C(O)((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила), 5- или 6-членного гетероциклила-

(например, необязательно замещенного  или необязательно

замещенного ) и 5- или 6-членного гетероарила (например, необязательно замещенного  , необязательно замещенного  , 

 , в которой R^9 выбран из -Me, -Et, изопропила, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -O-изопропила, $-CH_2NMe_2$ и циклопропила; и в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

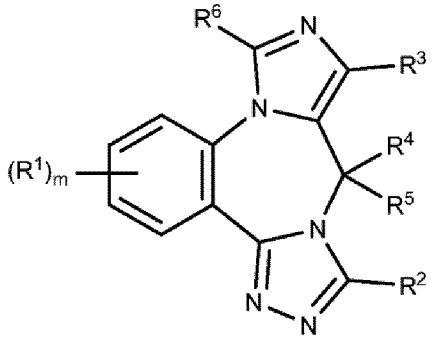
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2N(R'')_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0169] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

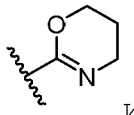
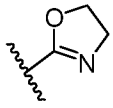
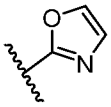
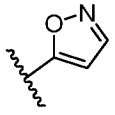
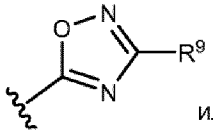
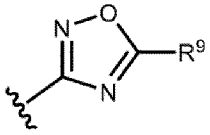
m равно 1;

R^1 представляет собой -C≡CH, необязательно замещенный R';

R^2 выбран из $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$ (например, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2O$изопропила, $-CH_2O$пиридила), $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$

и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; p представляет собой целое число, выбранное из 2-4; каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R'; каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R'; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из:

-H, -CN, галогена (например, Br), -(C1-C6)алкила, -C≡CH, $-SO_2$((C1-C6)алкила), $-C(O)N((C1-C6)алкил)_2$, $-C(O)NH((C1-C6)алифатический)_2$ (например, $-C(O)NH((C1-C6)алкинил)_2$), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, -C(O)((C1-C6)алкила), -C(O)O((C1-C6)алкила), 5- или 6-членного гетероциклила- (например, необязательно замещенного  или необязательно замещенного ) и 5- или 6-членного гетероарила (например, необязательно замещенного  , необязательно замещенного  ,  или  , в которой R^9 выбран из -Me, -Et, изопропила, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -O-изопропила, $-CH_2NMe_2$ и циклопропила; и в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

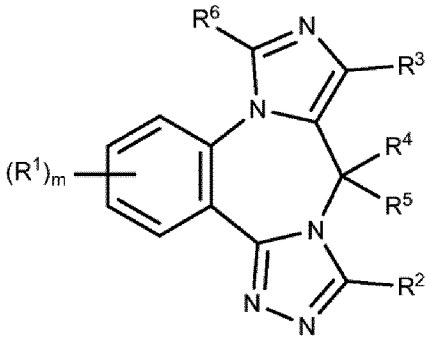
R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-

10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0170] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

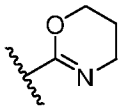
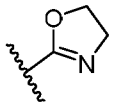
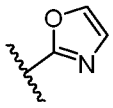
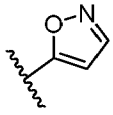
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 1;

каждый R^1 представляет собой -C≡CH, необязательно замещенный R′;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ (например, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2O$изопропил, $-CH_2O$пиридил); и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′;

R^3 выбран из:

5- или 6-членного гетероциклила- (например, необязательно замещенного  или необязательно замещенного ) и 5- или 6-членного гетероарила (например, необязательно замещенного  или необязательно замещенного ); и в которой R^3 независимо замещен 0-5 R′;

R^4 и R^5 каждый представляет собой -H;

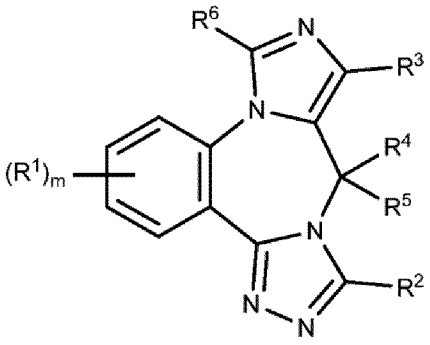
R^6 представляет собой -H; и

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, -R′′, -OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR′′, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-

10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0171] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

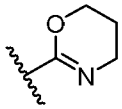
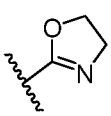
m равно 0-3;

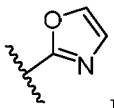
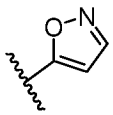
когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой -галоген или -O((C1-C6)алкил);

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl), -H, -(C1-C6)алкила, -C≡CH, -OH, -O((C1-C6)алкила) (например, OMe), -NO_2, -CN, -CF_3 и -OCF_3, в которой R^1 независимо замещен 0-5 R′;

R^2 выбран из -OR^8, -SR^8, -$(CH_2)_nOR^8$ (например, -CH_2OMe, -CH_2OEt, -CH_2Oизопропила, -CH_2Oпиридила), -$(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, -$(CH_2)_pR^8$ и -$(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; p представляет собой целое число, выбранное из 2-4; каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R′; каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R′; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′;

R^3 выбран из:

-C≡CH, -C(O)NH((C1-C6)алифатический)$_2$ (например, -C(O)NH((C1-C6)алкинил)$_2$), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, 5- или 6-членного гетероциклила- (например, необязательно замещенного  или необязательно замещенного ),

необязательно замещенного  и необязательно замещенного  ; и в которой R^3 независимо замещен 0-5 R';

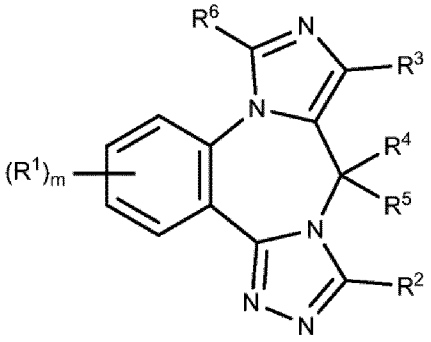
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из -H, галогена и -(C1-C6)алкила;

R^6 выбран из -H и -(C1-C6)алкила; и

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0172] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

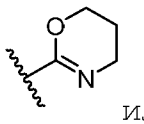
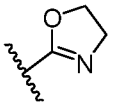
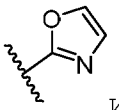
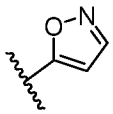
m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: галогена (например, Cl), -C≡CH и -O((C1-C6)алкила) (например, OMe), в которой R^1 независимо замещен 0-5 R';

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ (например, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2O$-изопропил, $-CH_2O$-пиридил), в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; R^8 представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный

гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R′; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R′;

R^3 выбран из:

-C≡CH, -C(O)NH((C1-C6)алифатический)$_2$ (например, -C(O)NH((C1-C6)алкинил)$_2$), (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, 5- или 6-членного гетероциклила- (например, необязательно замещенного  или необязательно замещенного ), необязательно замещенного  и необязательно замещенного  ; и в которой R^3 независимо замещен 0-5 R′;

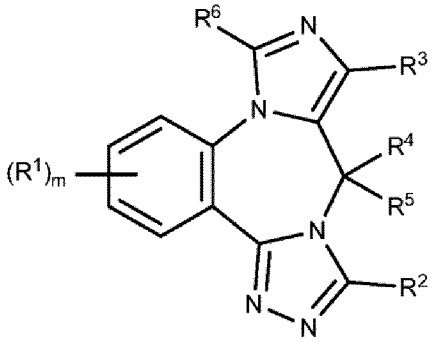
R^4 и R^5 каждый представляет собой -H;

R^6 представляет собой -H или -(C1-C6)алкил; и

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, -R′′, -OR′′, оксо, -CH_2OR′′, -CH_2NR′′$_2$, -C(O)N(R′′)$_2$, -C(O)OR′′, -NO_2, -NCS, -CN, -CF_3, -OCF_3 и -N(R′′)$_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-.

[0173] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0, 1 или 2, и когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой –O((C1–C6)алкил) (такой как –OMe);

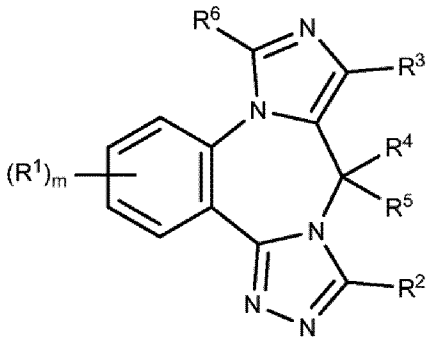
R^2 представляет собой OR^8, в которой R^8 представляет собой (C6–C10)–арил (такой как фенил), замещенный 0–3 галогенами (такими как –F);

R^3 представляет собой –C(O)O((C1–C6)алкил) (*например*, –COOEt);

R^4 и R^5 оба представляют собой –H; и

R^6 представляет собой –H.

[0174] В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию, в которой:

m равно 0–3;

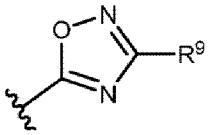
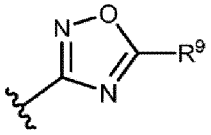
когда m равно 1 или 2, по меньшей мере, в одном случае R^1 представляет собой –галоген или –O((C1–C6)алкил);

каждый R^1 независимо выбран из: галогена, –H, –(C1–C6)алкила, –OH, –O((C1–C6)алкила), $–NO_2$, –CN, $–CF_3$ и $–OCF_3$, в которой R^1 независимо замещен 0–5 R′;

R^2 выбран из $–OR^8$, $–SR^8$, $–(CH_2)_nOR^8$, $–(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $–(CH_2)_pR^8$ и $–(CH_2)_nN(R'')R^{10}$, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0–4; p представляет собой целое число, выбранное из 2–4; каждый R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил, –(C3–C10)–циклоалкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0–5 R′; каждый R^{10} независимо представляет собой –(C3–C10)–циклоалкил, 3–10–членный гетероциклил–, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0–5 R′; и в которой R^2 независимо замещен 0–5 R′;

R^3 выбран из:

–H, –CN, галогена, –(C1–C6)алкила, $–SO_2$((C1–C6)алкила), –C(O)N((C1–C6)алкил)$_2$, –C(O)((C1–C6))алкила), –C(O)O((C1–C6)алкила),

, в которой R^9 выбран из –Me, –Et, изопропила, $–CF_3$, –OMe, –OEt, –O–изопропила, $–CH_2NMe_2$ и циклопропила; и в которой R^3 независимо замещен 0–5 R′;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из –H, галогена и –(C1–C6)алкила;

R^6 выбран из –H и –(C1–C6)алкила; и

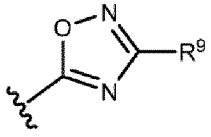
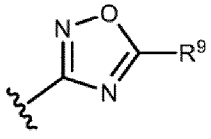
R′ и R′′ представляют собой, как определено в настоящем описании.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV:

m равно 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой $–OR^8$, $–(CH_2)_nOR^8$, $–(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой n равно 1 и в которой R^8 представляет собой –(C1–C6)алкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой R^8 независимо замещен 0–3 R′;

R^3 представляет собой галоген, –H, –CN, –(C1–C6)алкил, –C(O)((C1–C6)алкил), –C(O)O((C1–C6)алкил),

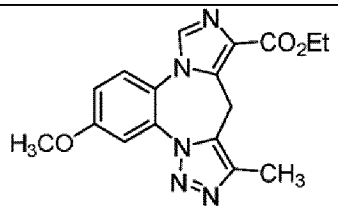
, в которой указанный алкил независимо замещен 0–3 R′; R^9 выбран из –Me, –Et, изопропила и $–CF_3$;

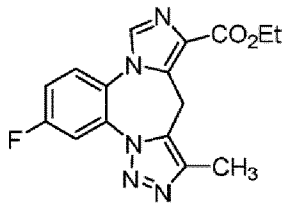
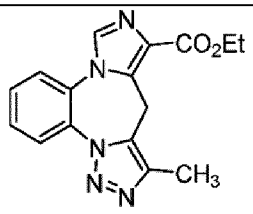
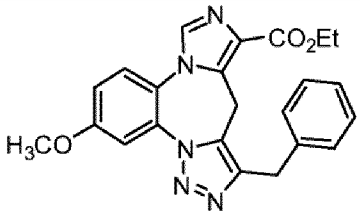
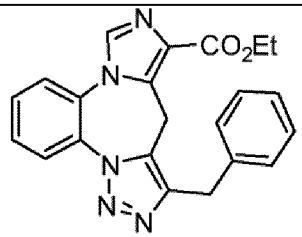
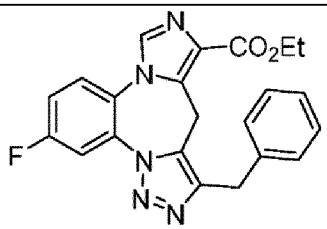
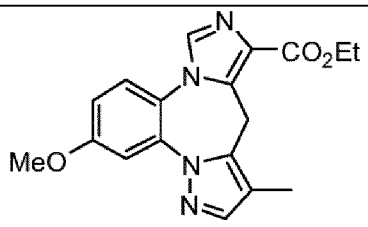
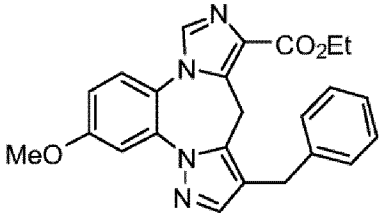
R^4 и R^5 оба представляют собой –H;

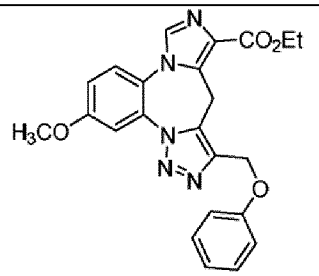
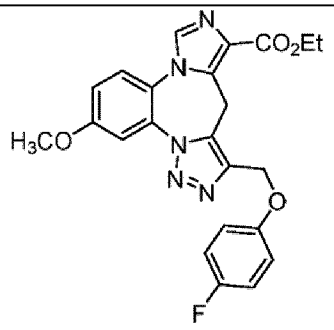
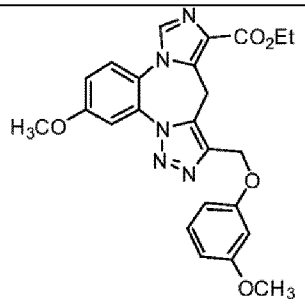
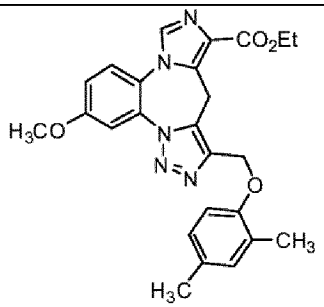
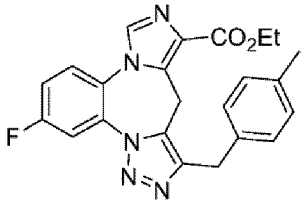
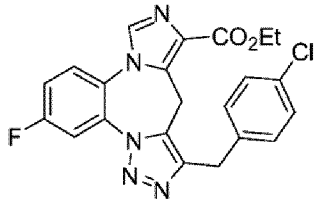
R^6 представляет собой –H; и

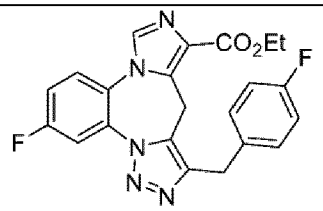
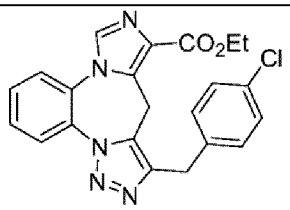
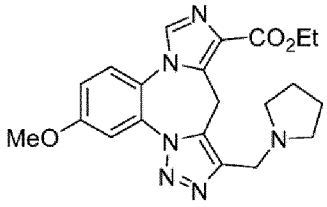
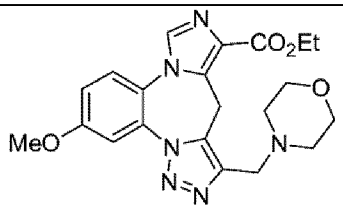
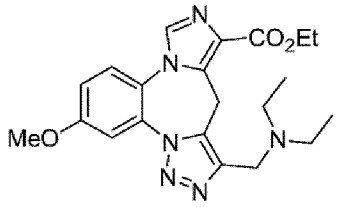
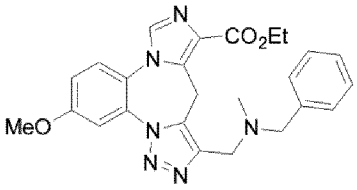
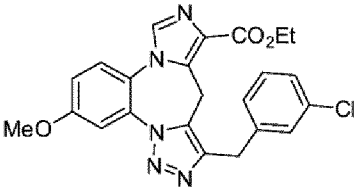
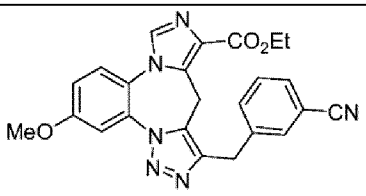
R′ представляет собой, как определено в настоящем описании.

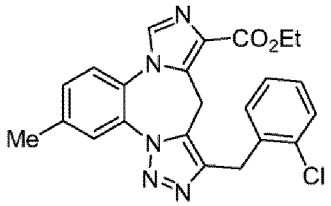
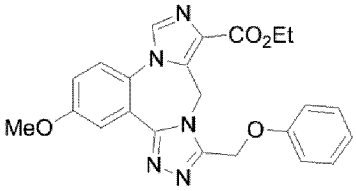
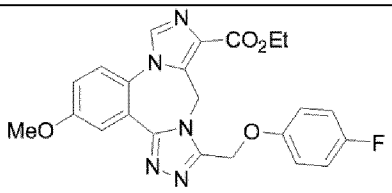
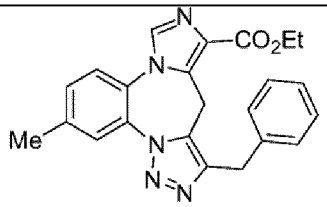
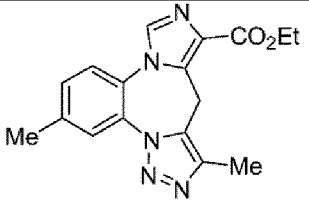
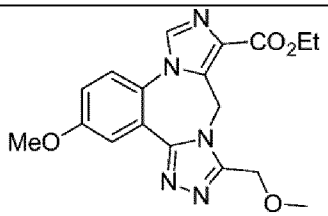
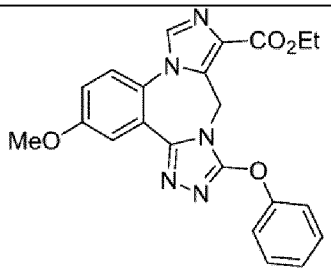
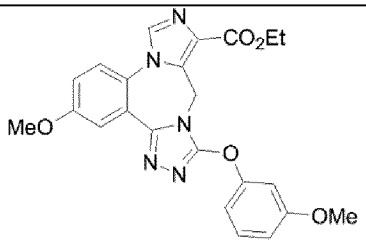
[0176] Примеры определенных соединений настоящей заявки включают:

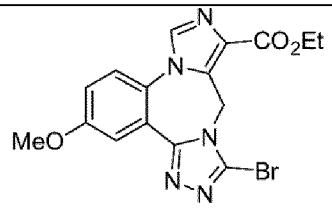
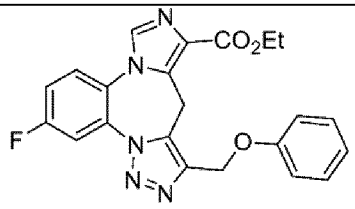
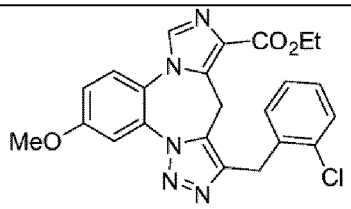
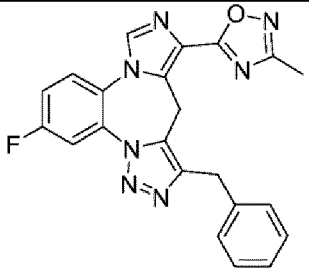
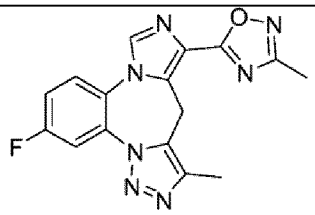
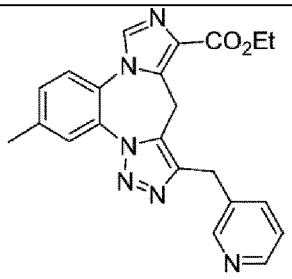
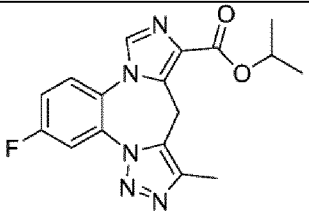
Соединение	Структура
1	

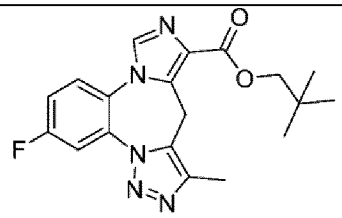
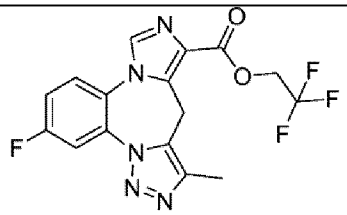
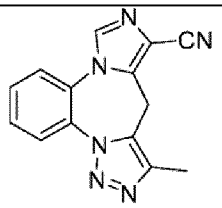
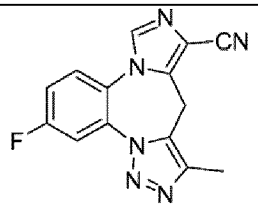
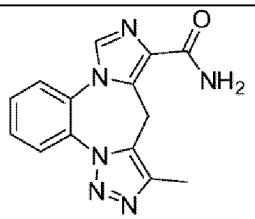
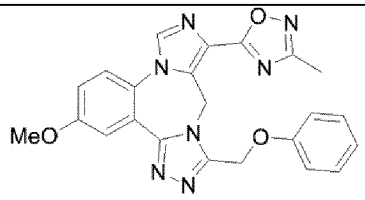
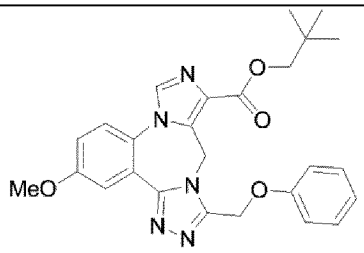
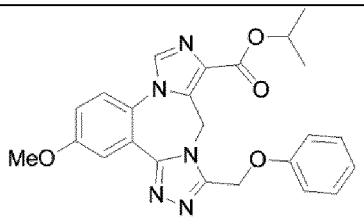
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

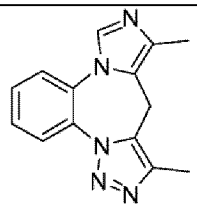
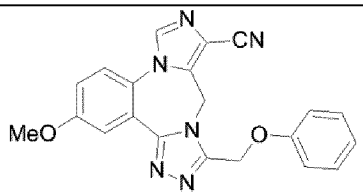
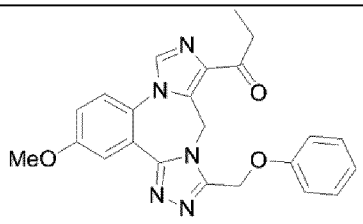
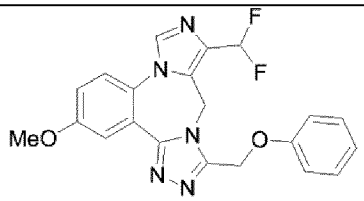
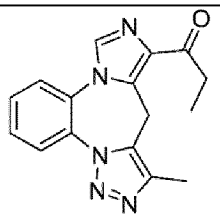
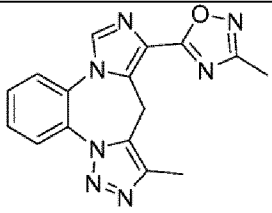
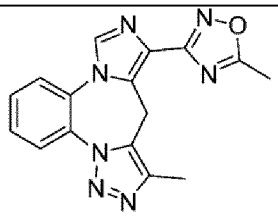
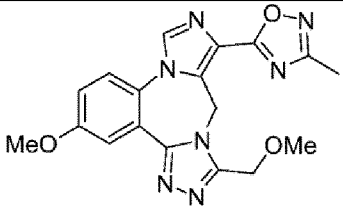
9	
10	
11	
12	
44	
45	

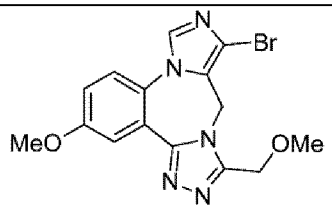
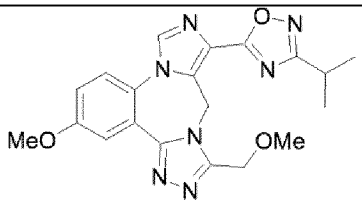
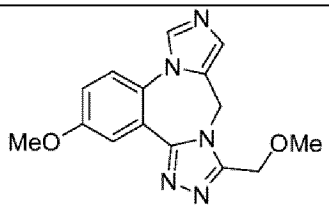
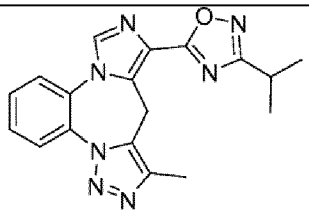
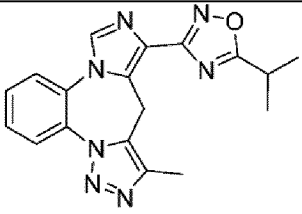
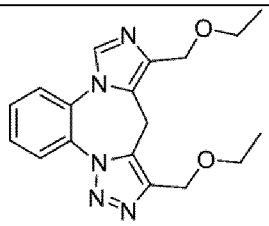
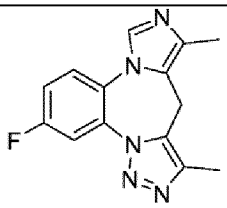
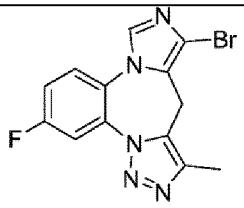
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

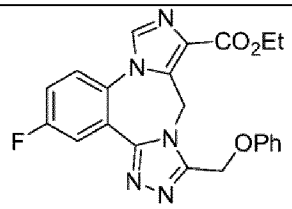
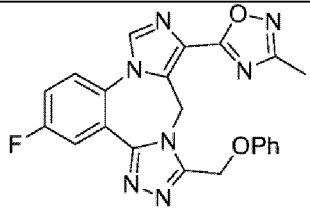
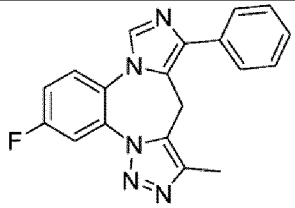
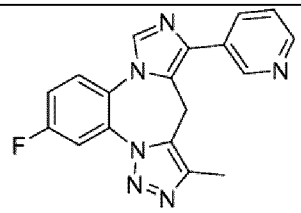
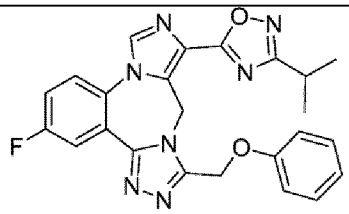
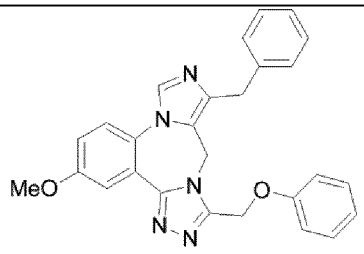
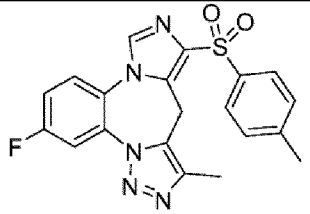
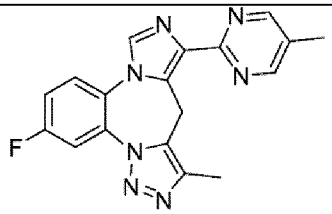
54	
55	
56	
101	
102	
103	
104	
105	

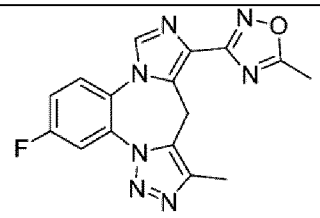
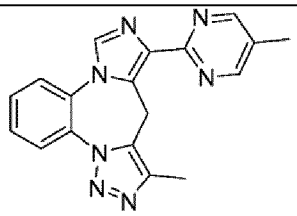
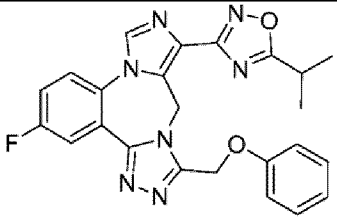
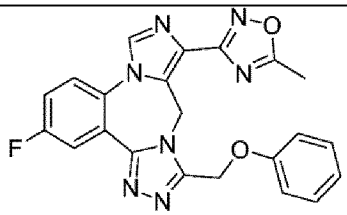
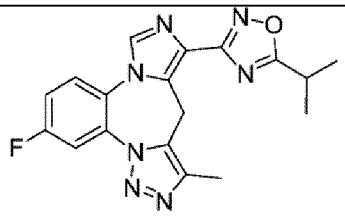
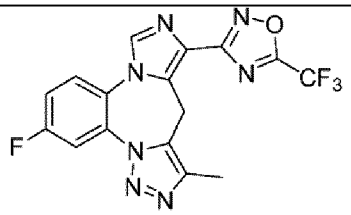
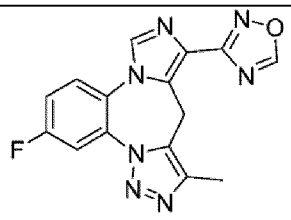
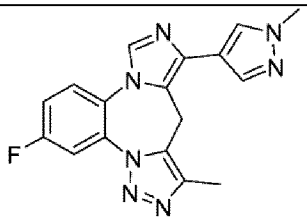
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

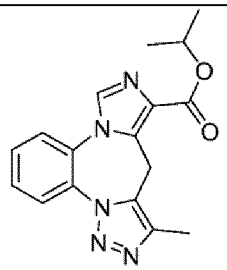
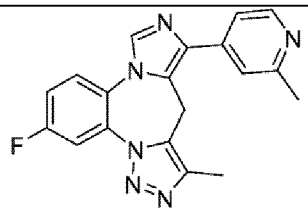
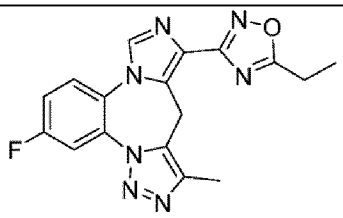
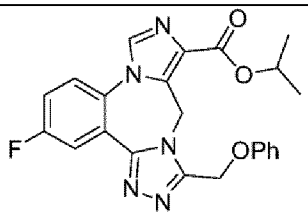
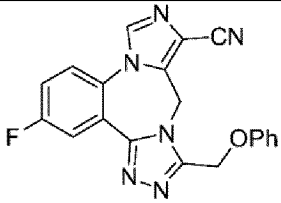
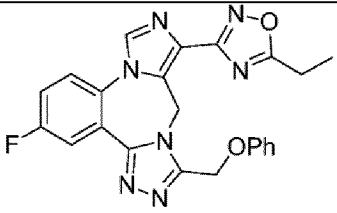
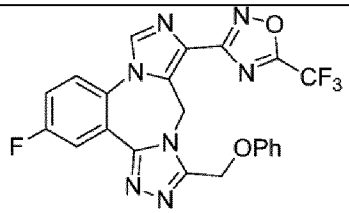
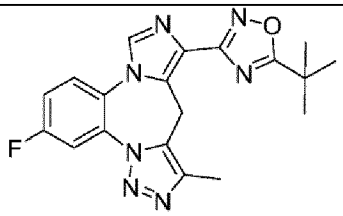
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

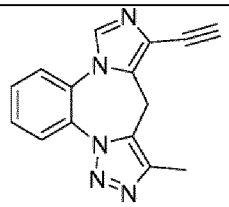
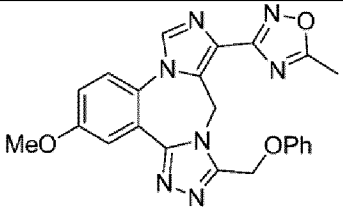
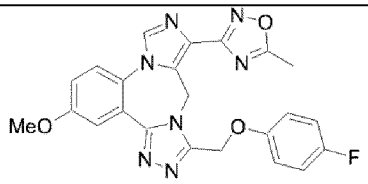
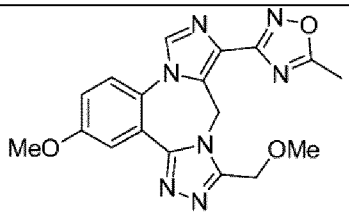
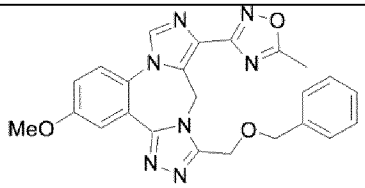
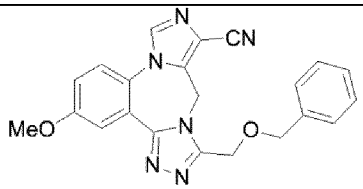
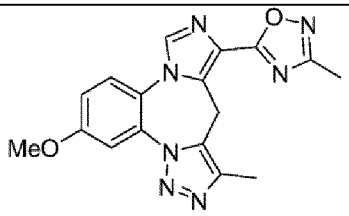
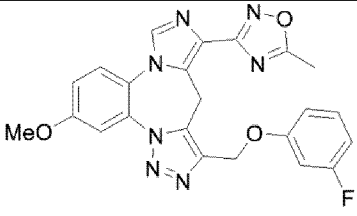
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

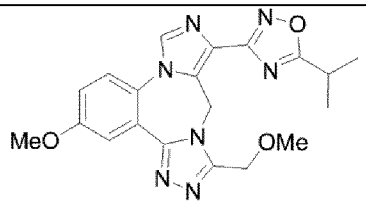
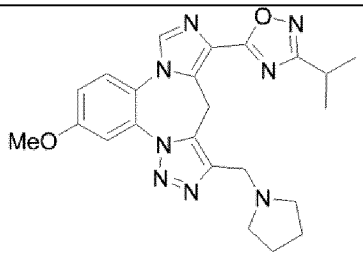
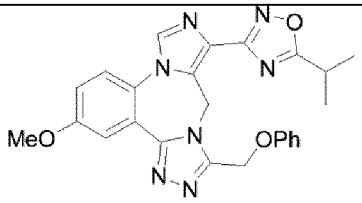
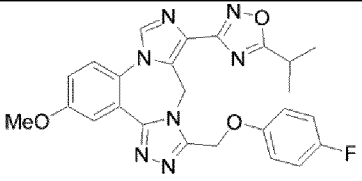
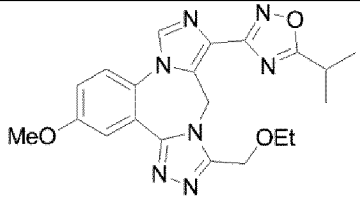
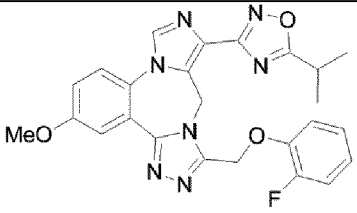
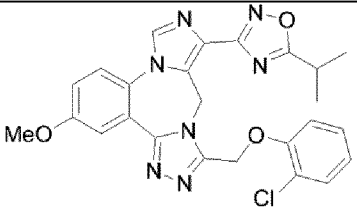
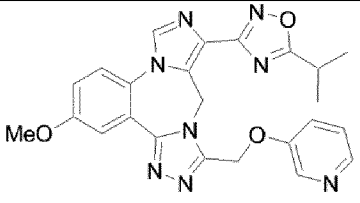
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

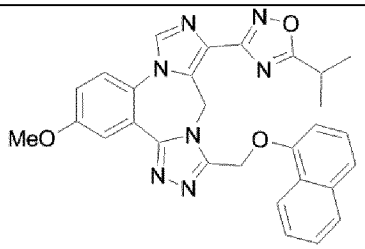
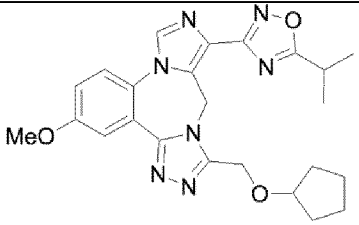
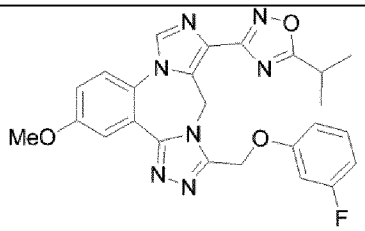
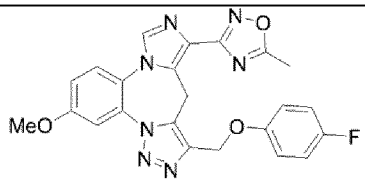
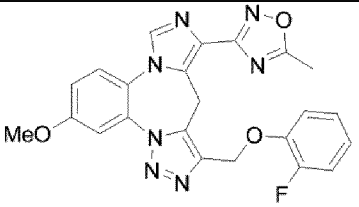
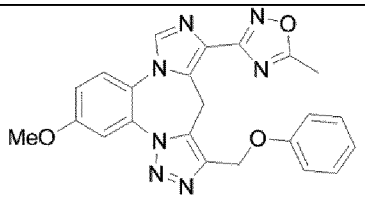
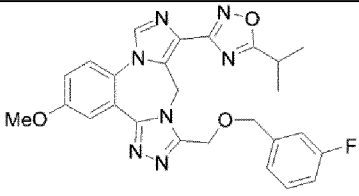
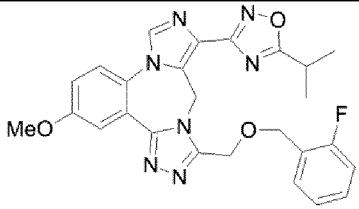
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

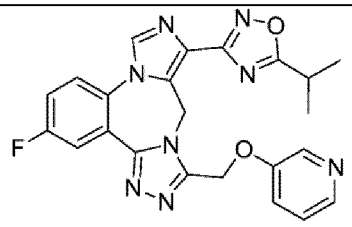
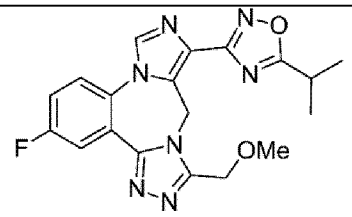
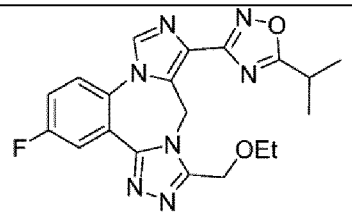
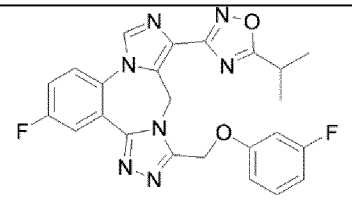
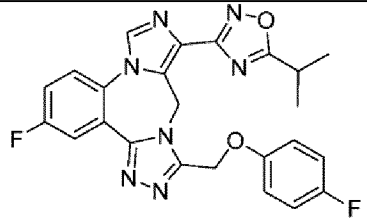
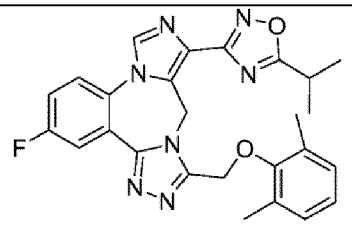
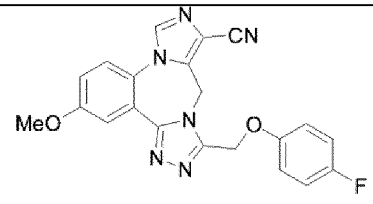
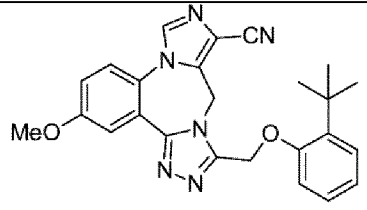
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

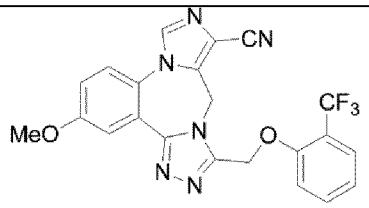
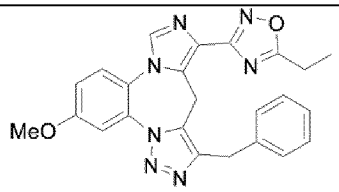
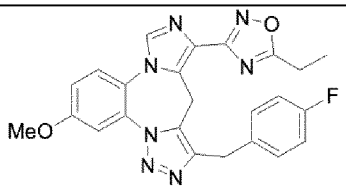
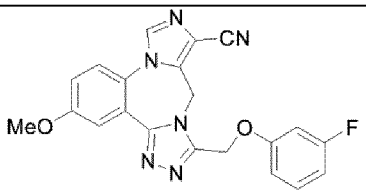
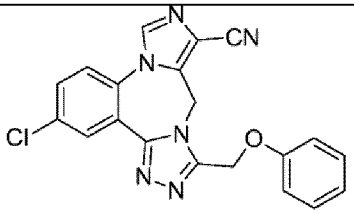
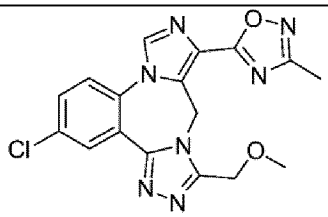
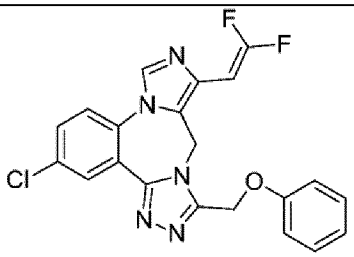
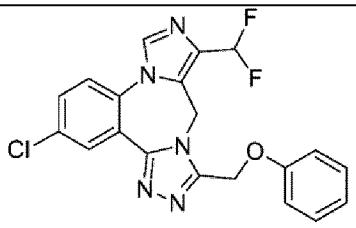
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

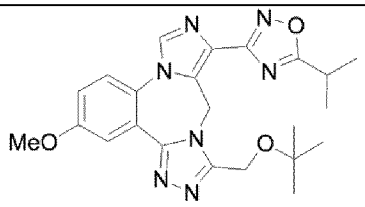
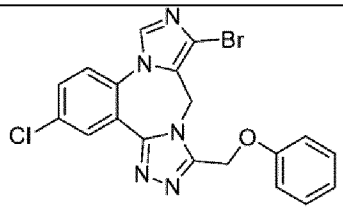
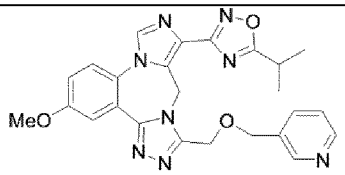
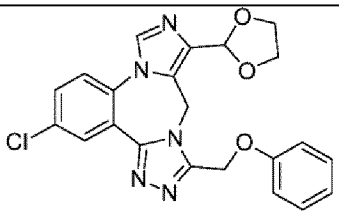
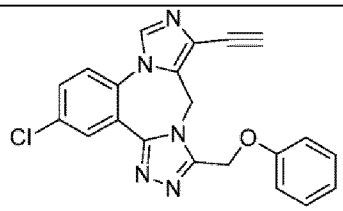
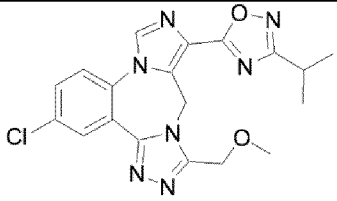
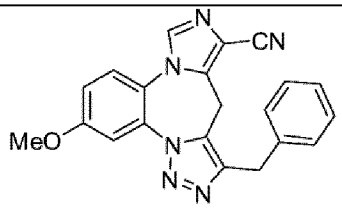
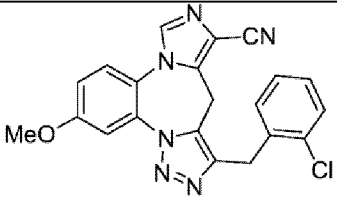
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

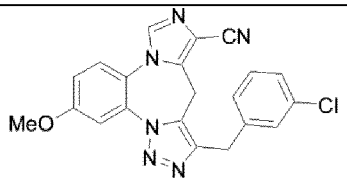
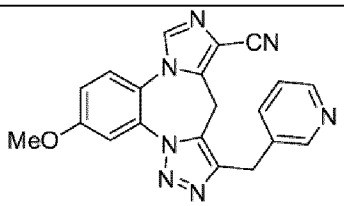
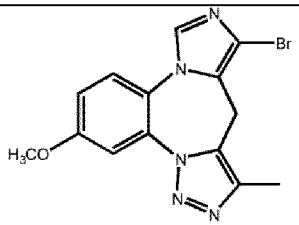
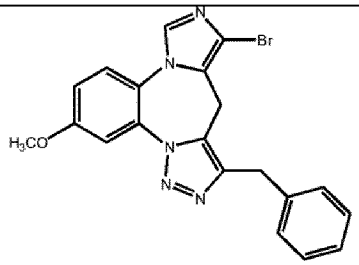
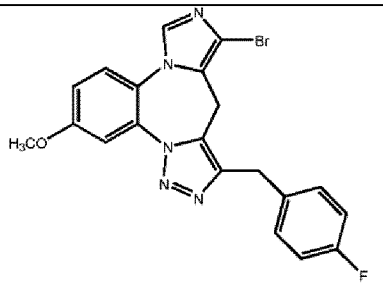
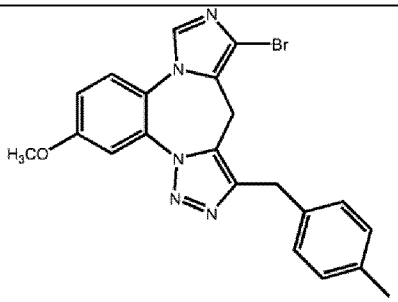
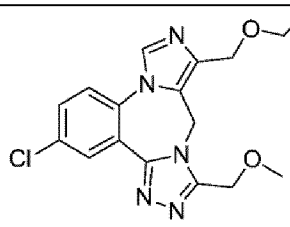
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

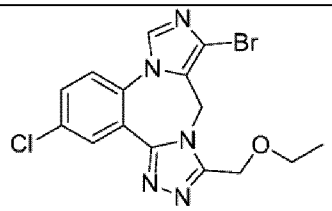
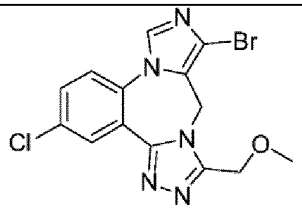
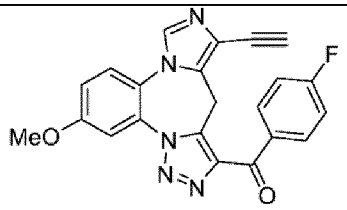
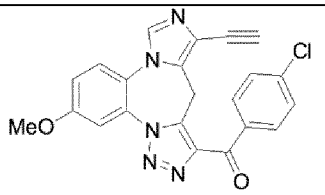
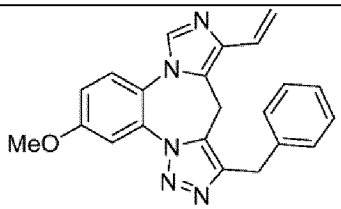
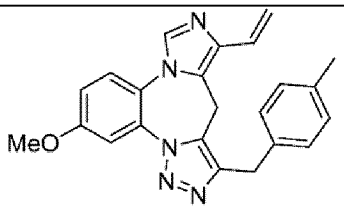
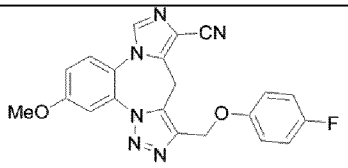
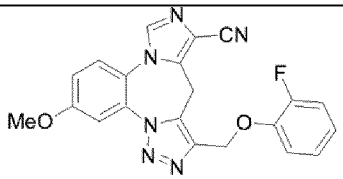
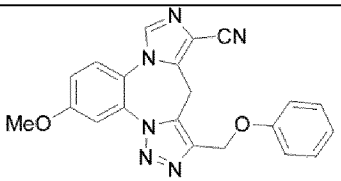
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

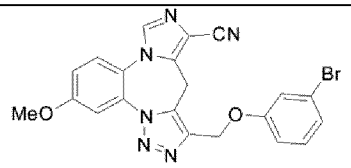
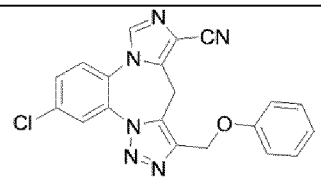
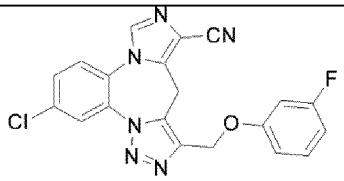
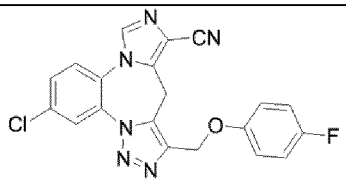
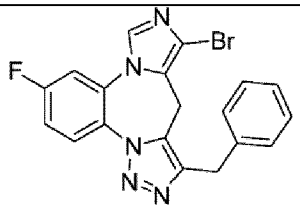
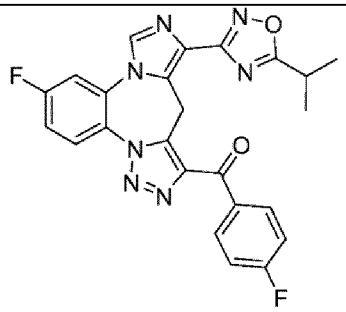
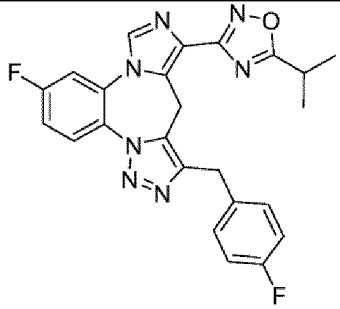
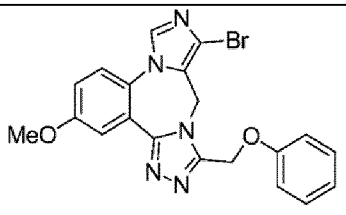
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

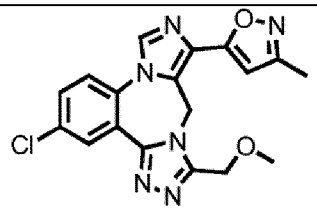
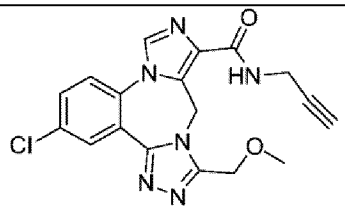
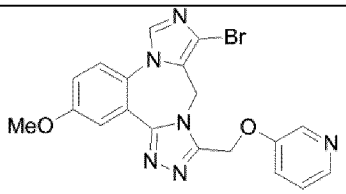
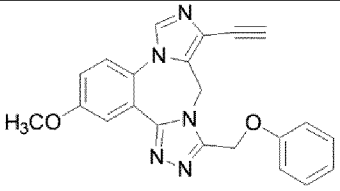
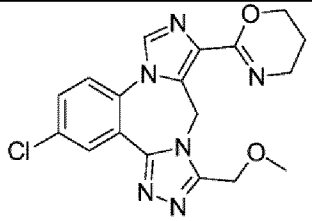
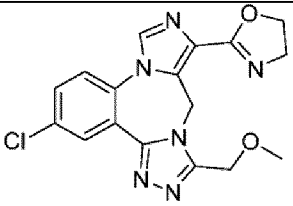
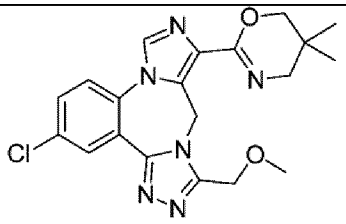
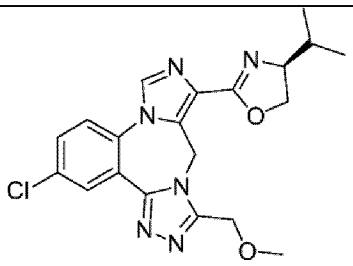
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

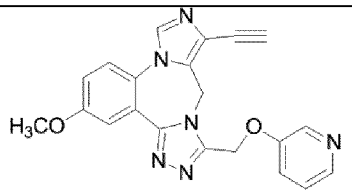
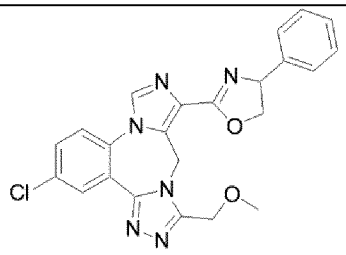
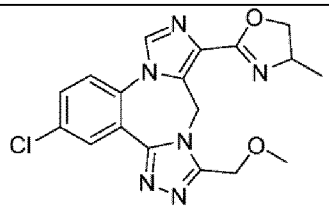
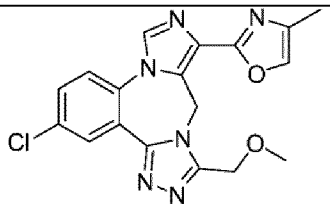
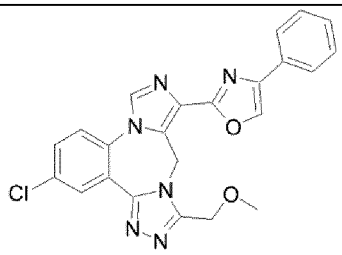
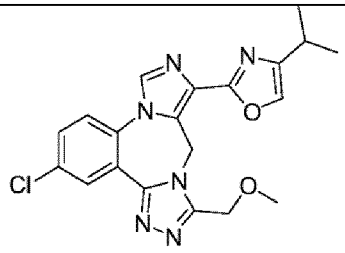
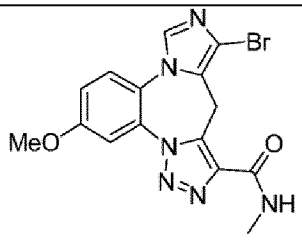
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

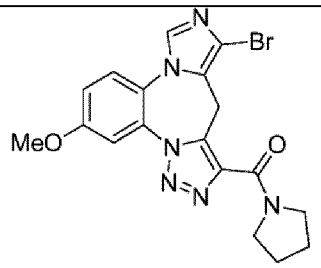
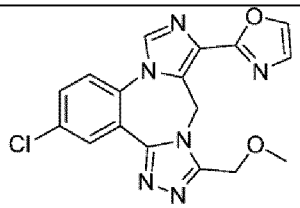
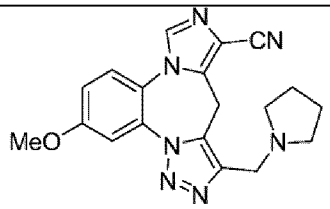
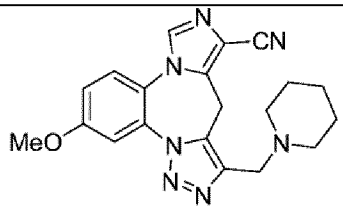
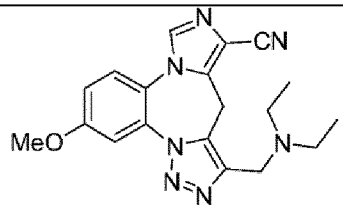
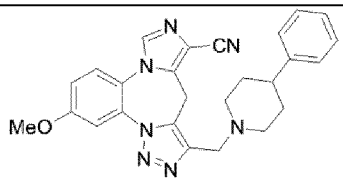
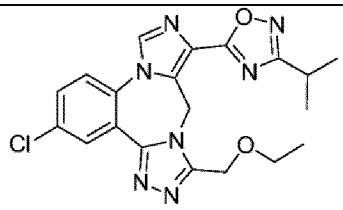
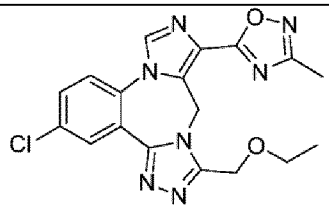
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

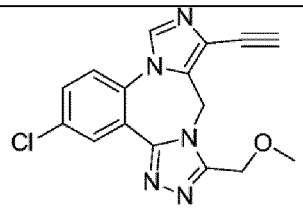
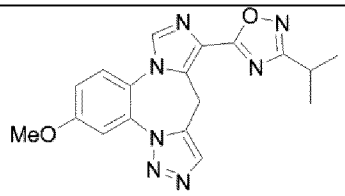
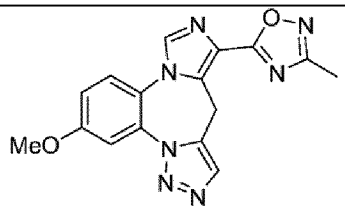
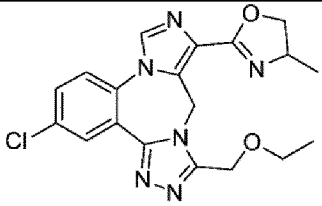
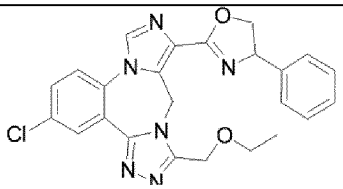
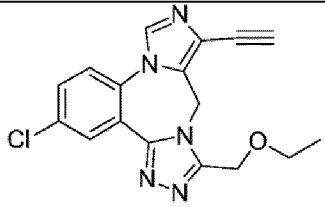
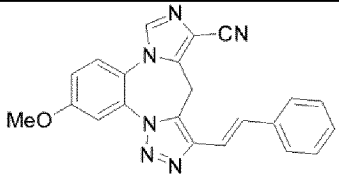
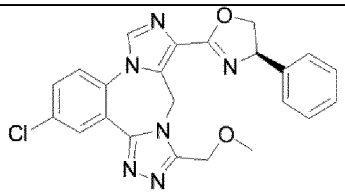
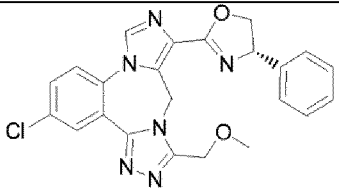
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

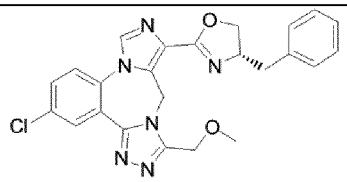
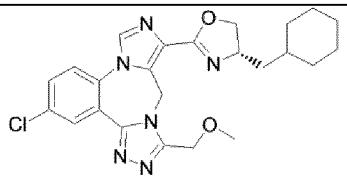
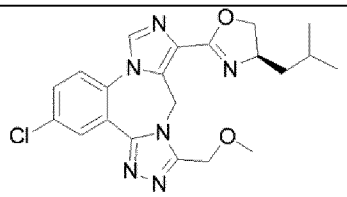
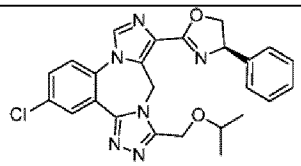
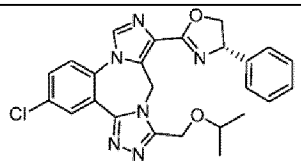
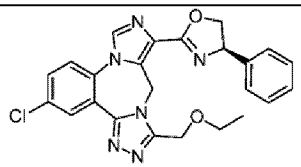
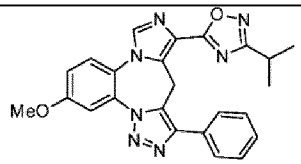
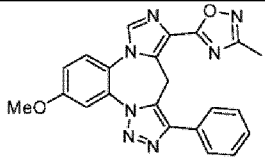
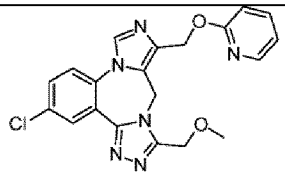
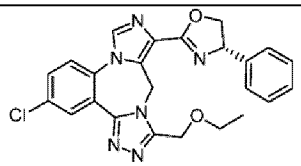
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	

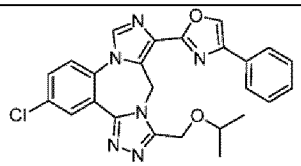
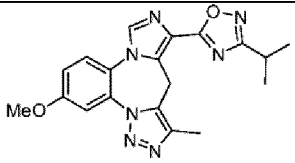
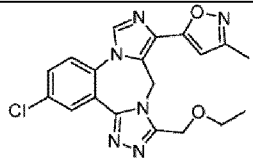
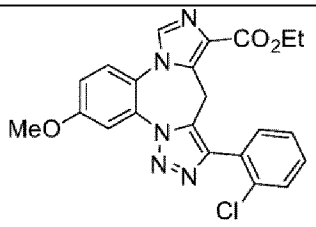
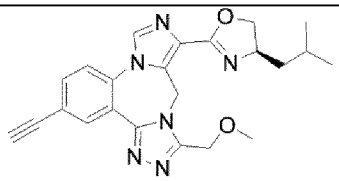
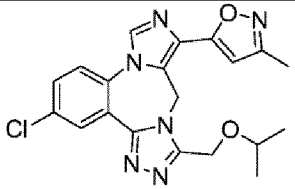
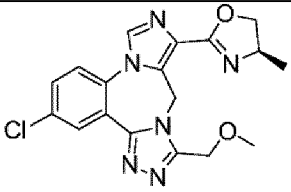
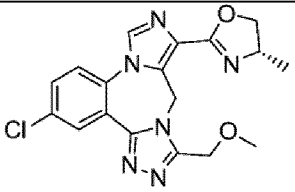
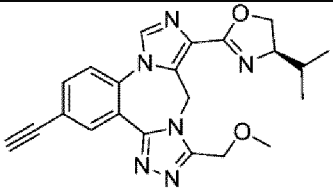
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	

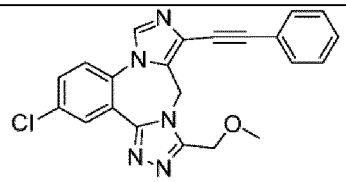
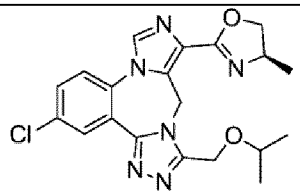
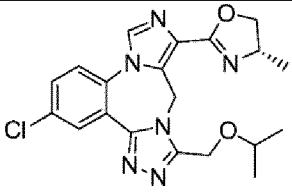
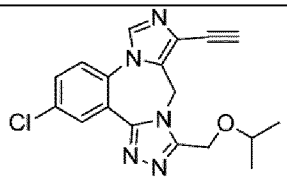
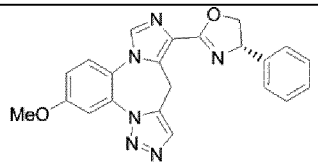
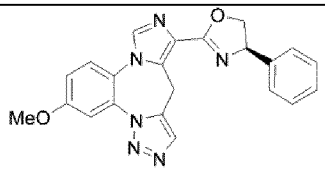
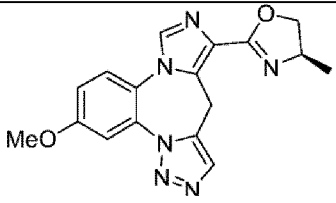
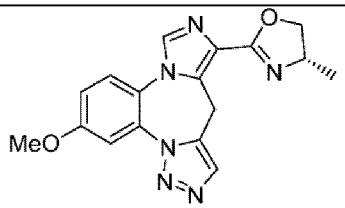
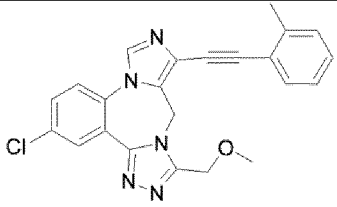
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

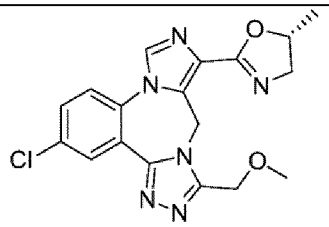
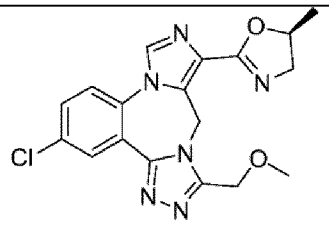
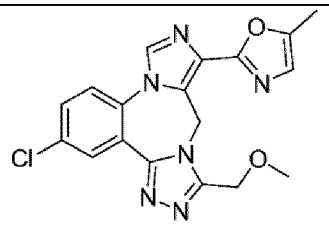
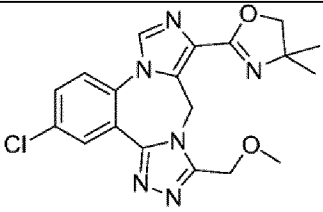
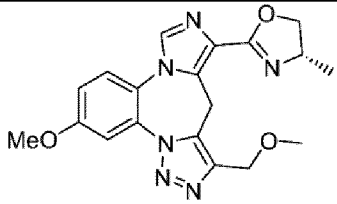
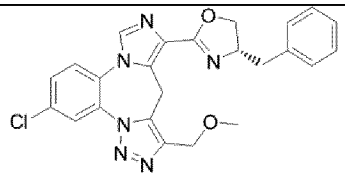
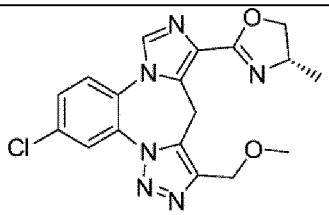
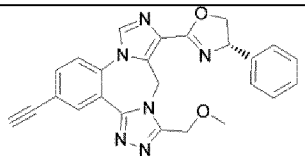
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

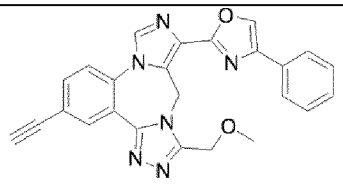
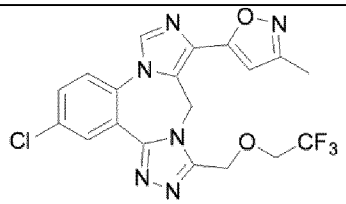
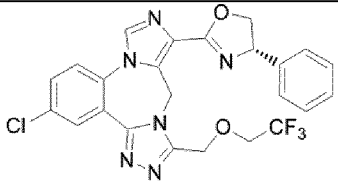
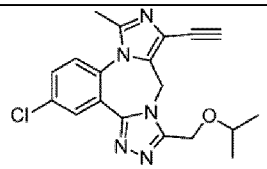
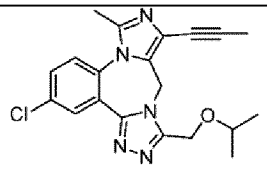
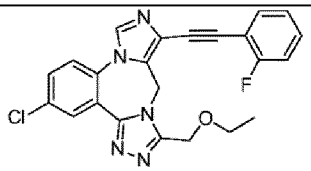
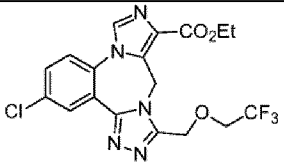
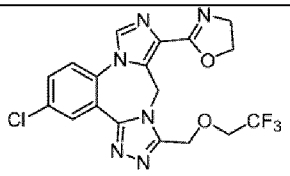
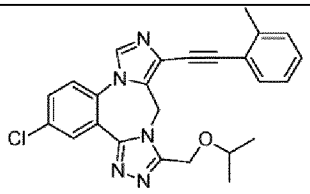
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

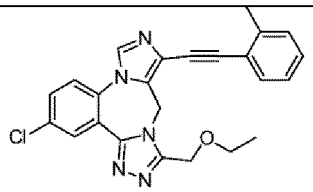
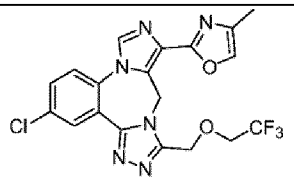
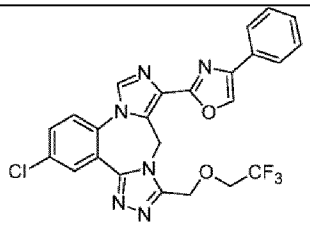
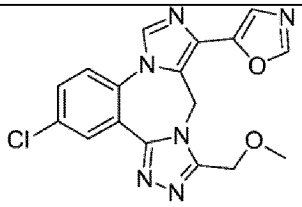
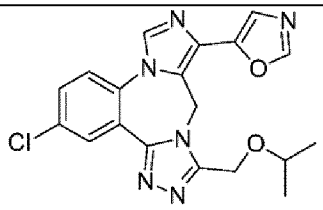
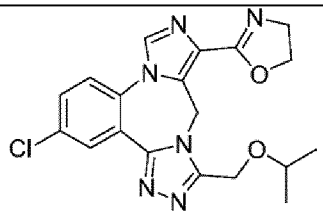
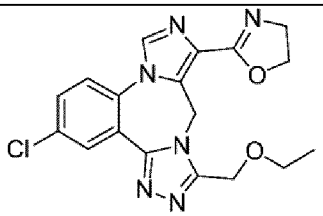
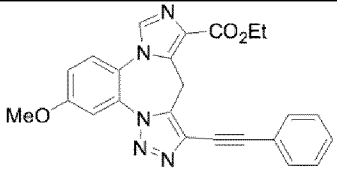
265	
266	
267	
268	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

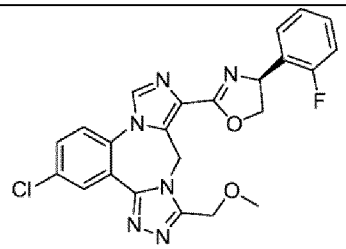
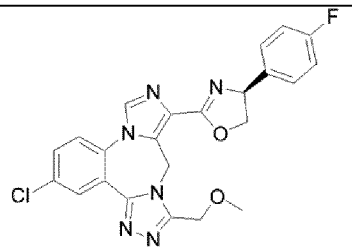
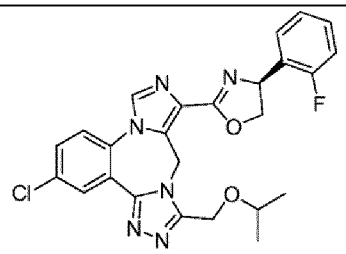
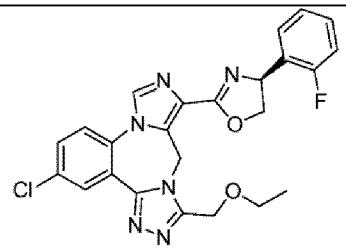
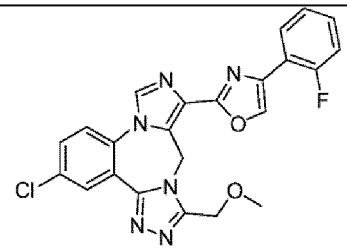
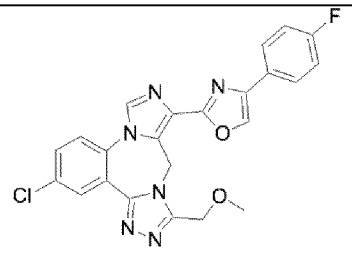
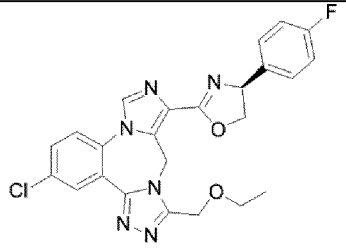
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	

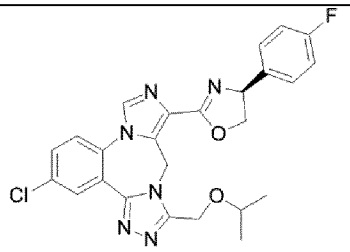
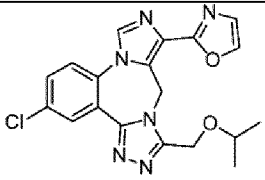
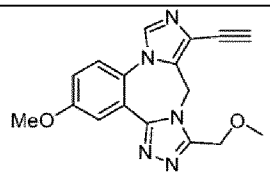
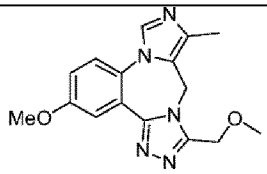
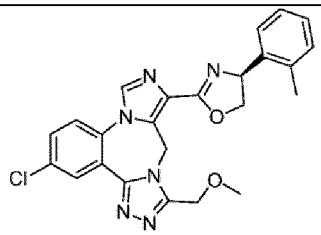
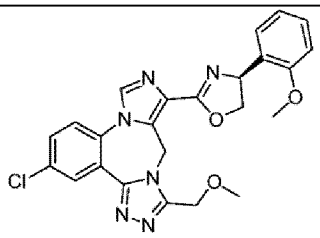
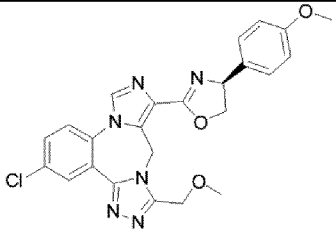
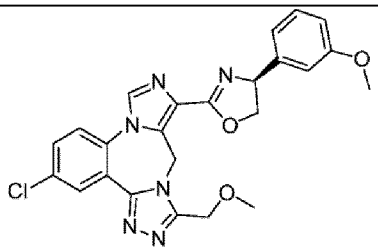
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	

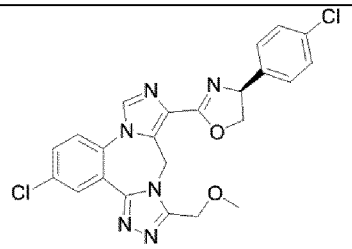
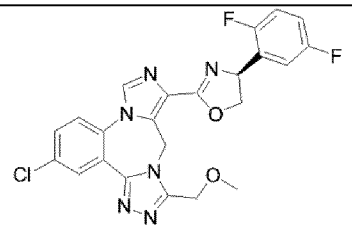
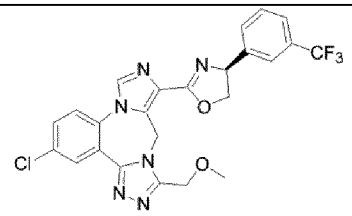
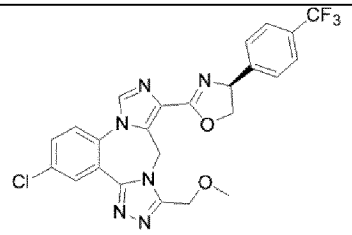
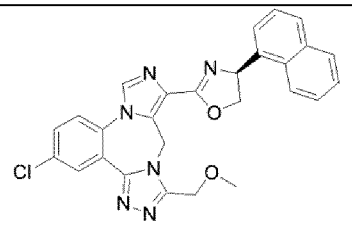
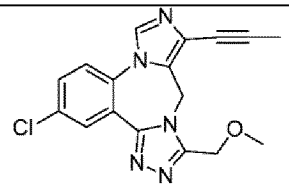
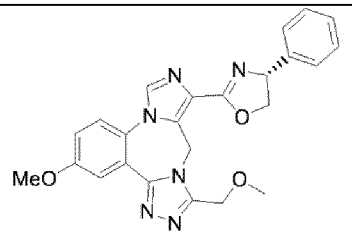
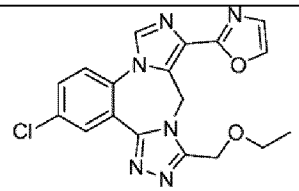
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	

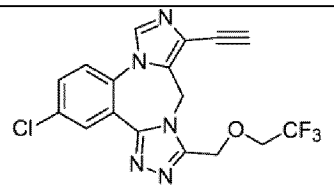
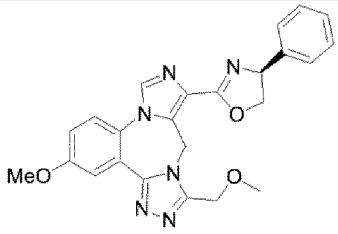
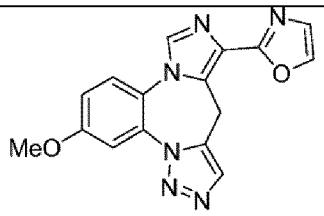
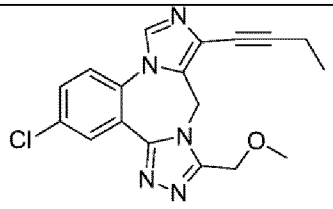
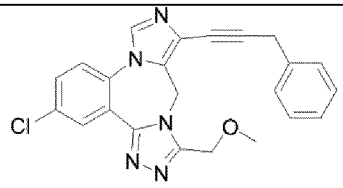
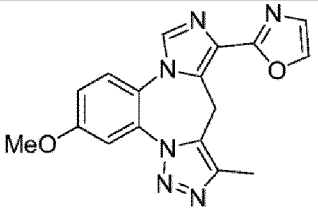
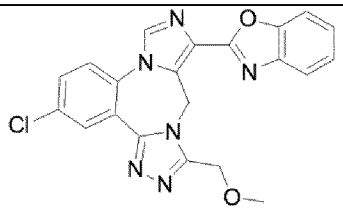
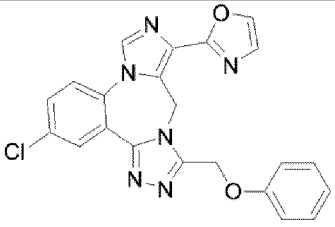
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

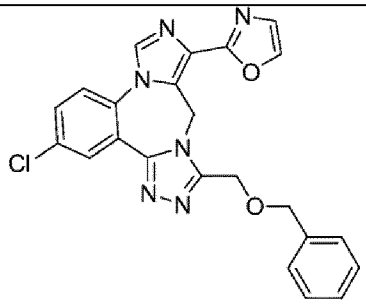
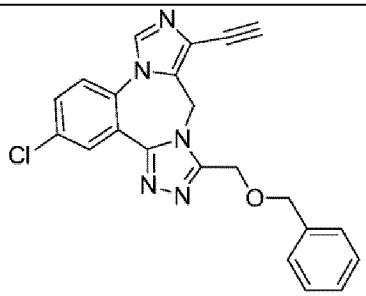
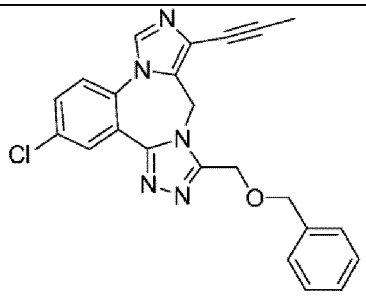
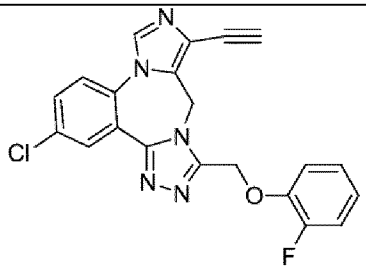
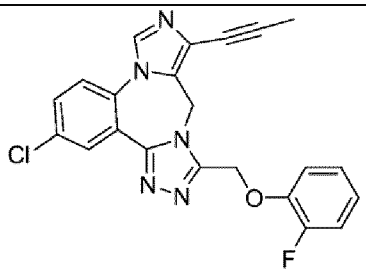
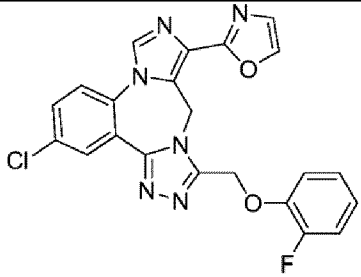
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	

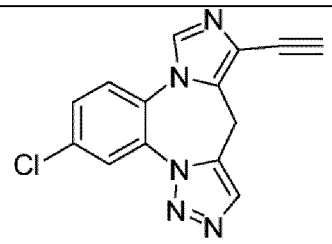
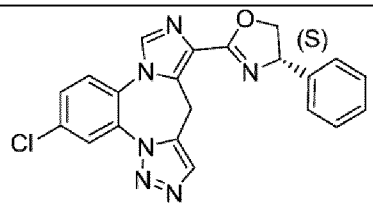
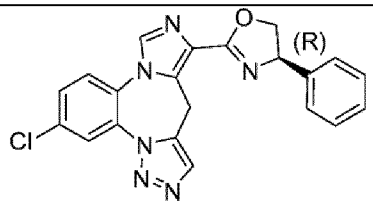
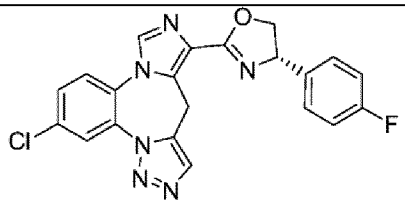
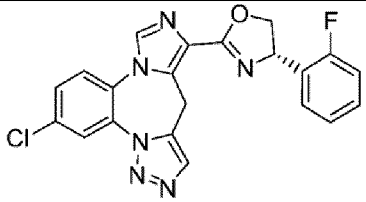
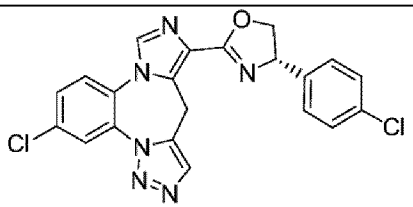
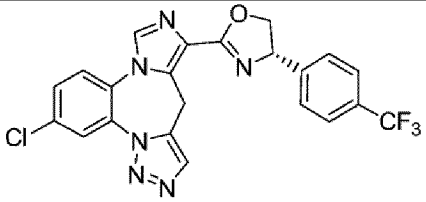
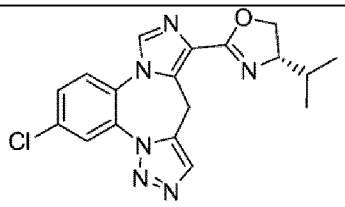
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

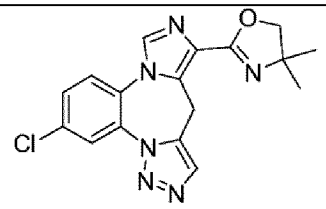
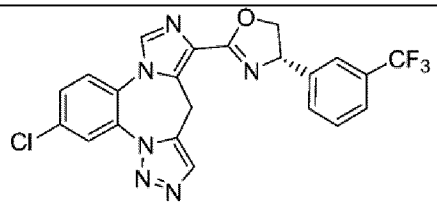
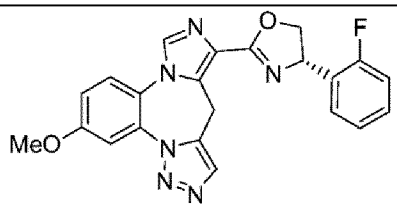
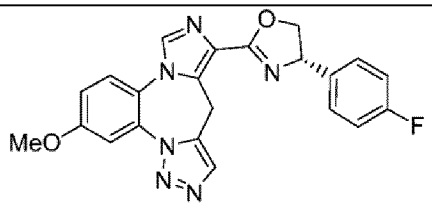
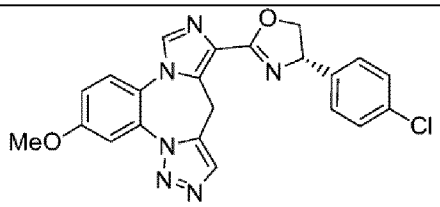
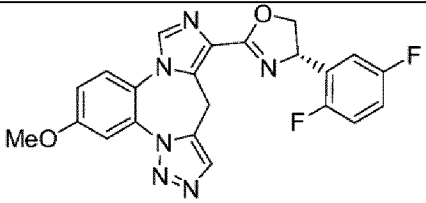
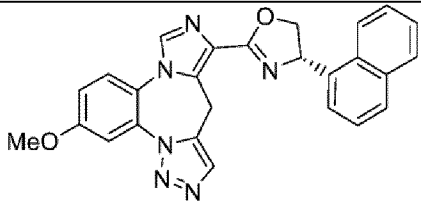
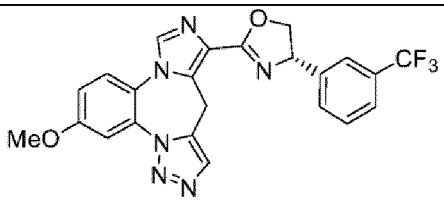
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

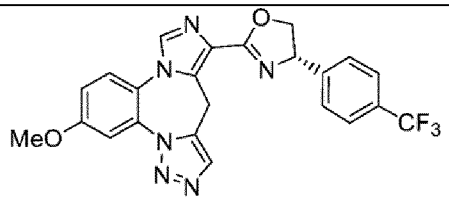
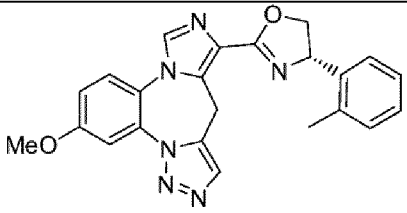
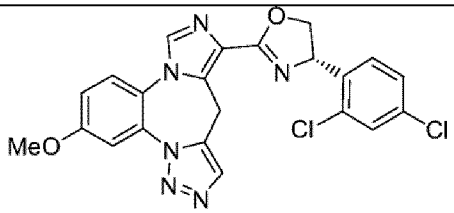
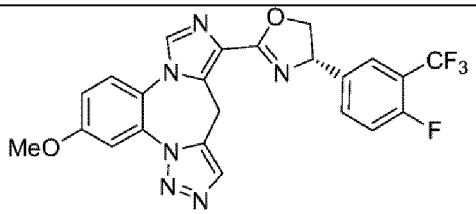
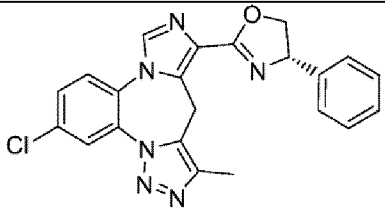
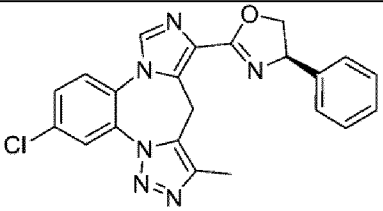
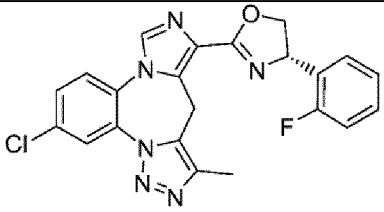
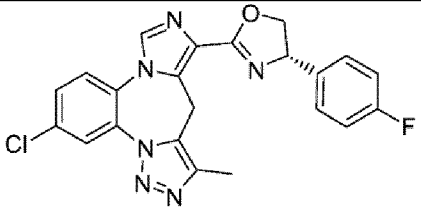
334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

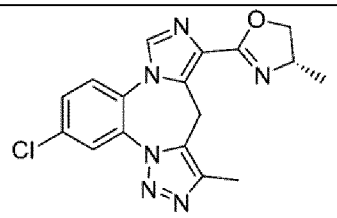
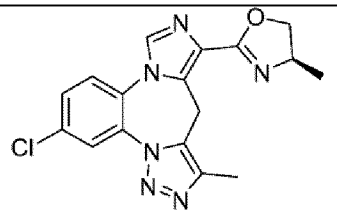
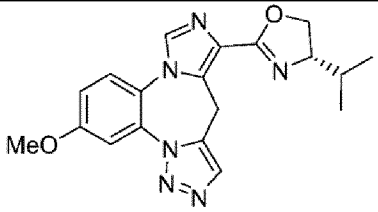
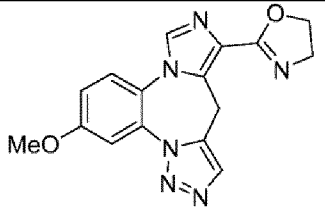
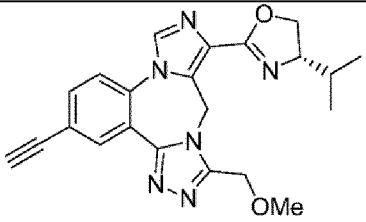
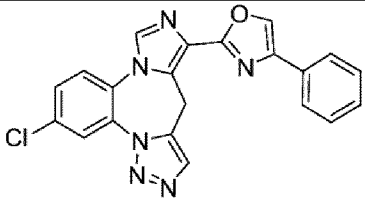
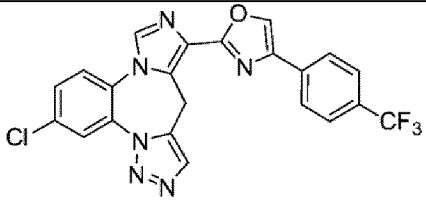
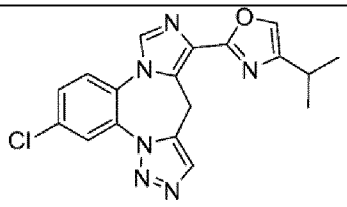
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

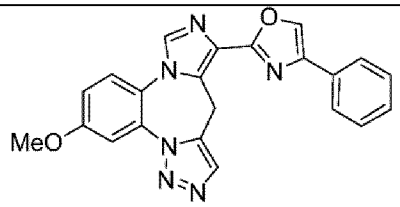
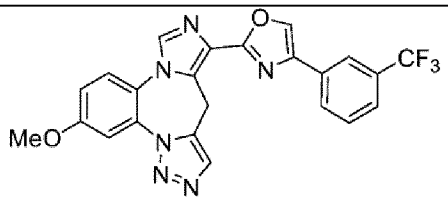
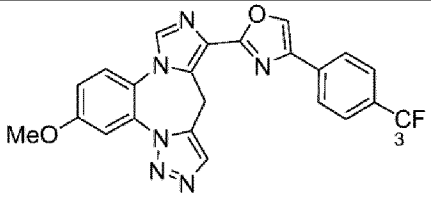
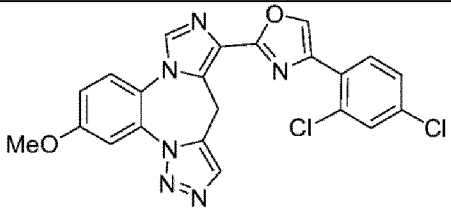
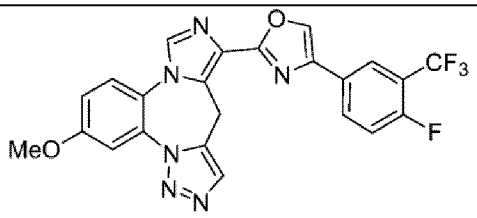
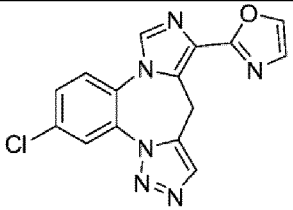
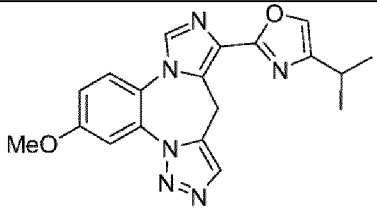
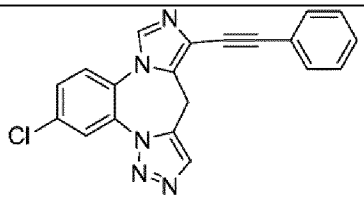
350	
351	
352	
353	
354	
355	

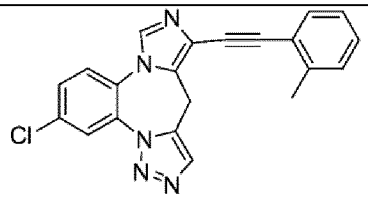
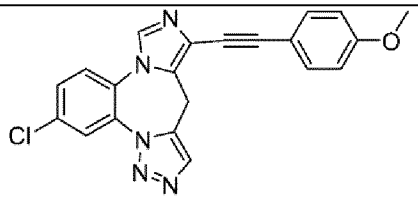
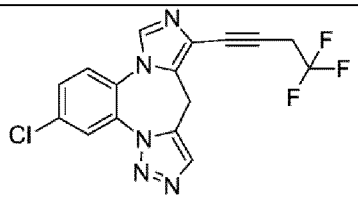
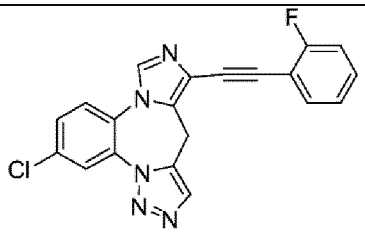
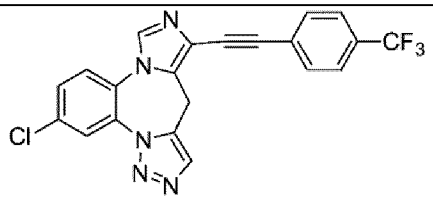
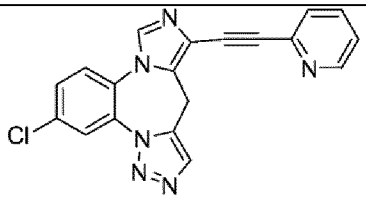
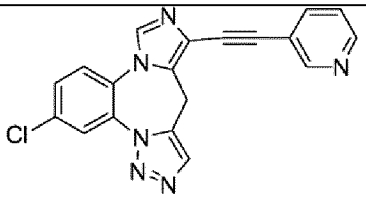
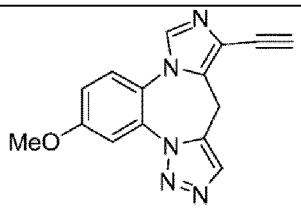
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

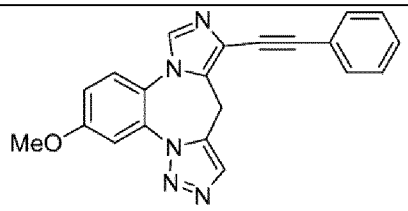
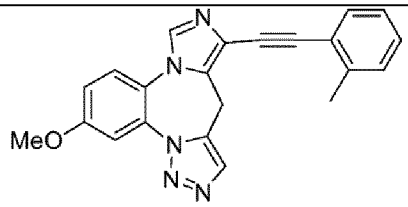
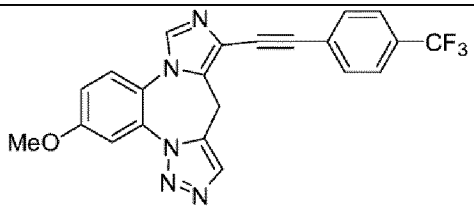
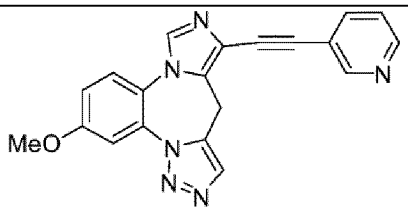
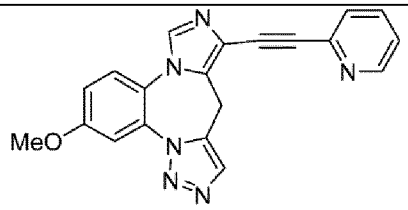
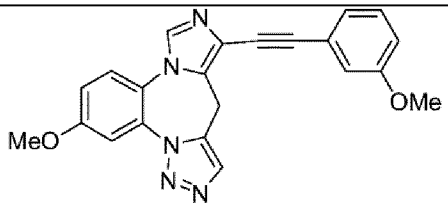
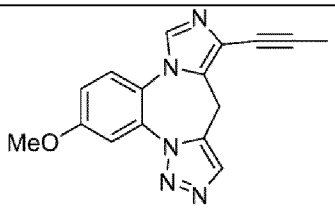
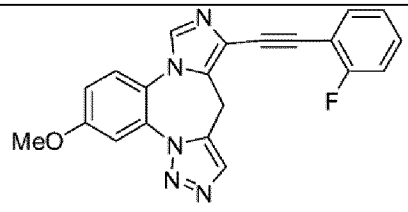
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	

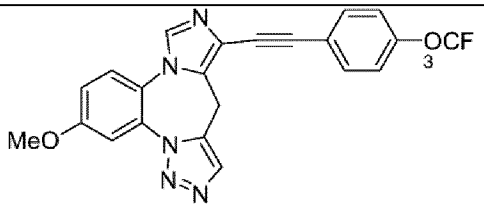
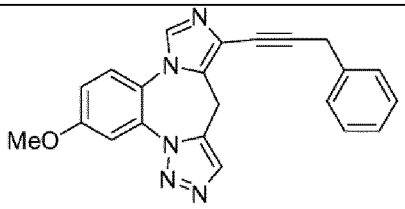
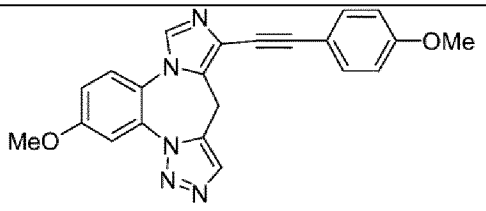
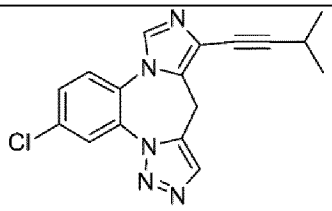
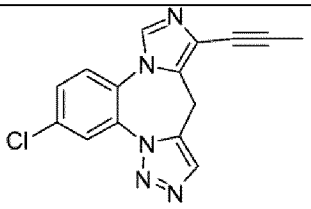
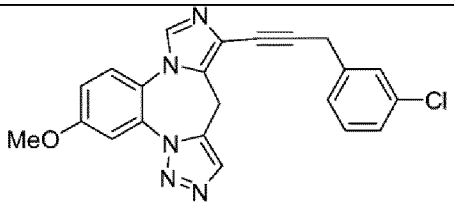
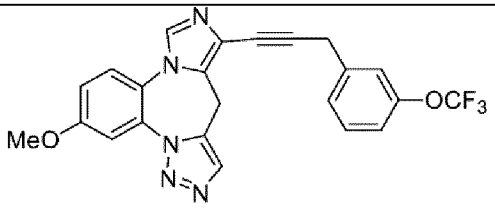
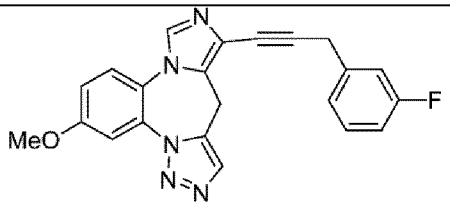
372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	

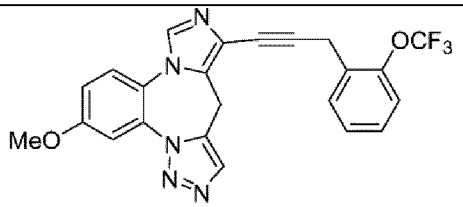
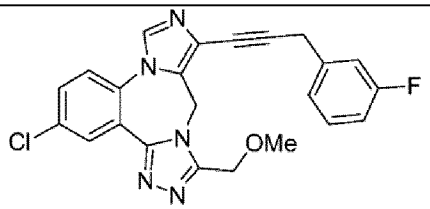
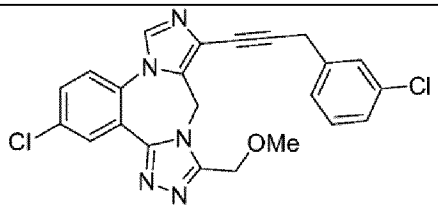
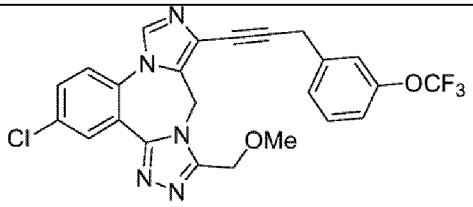
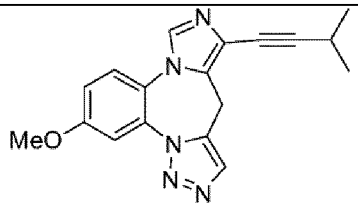
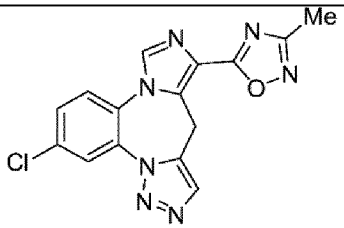
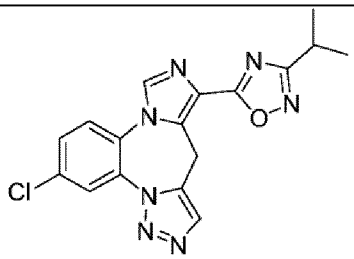
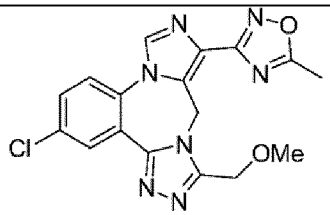
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

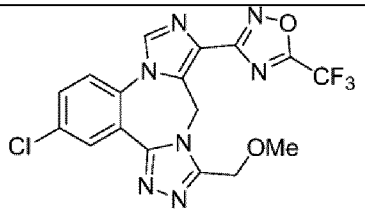
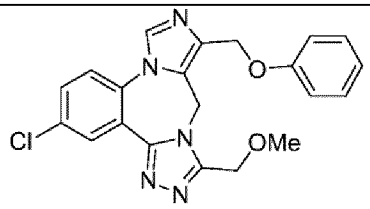
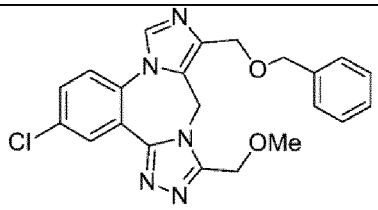
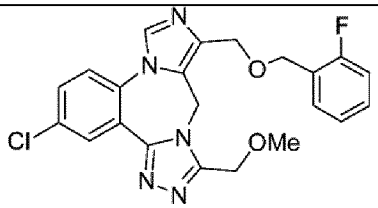
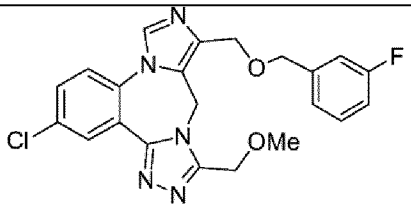
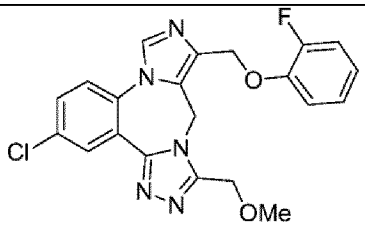
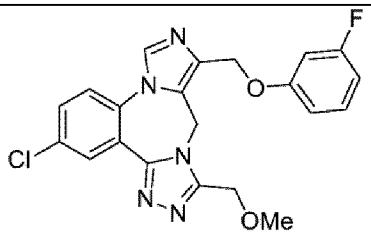
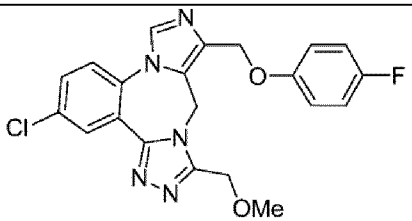
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	

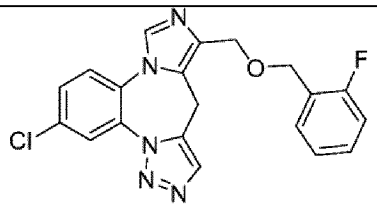
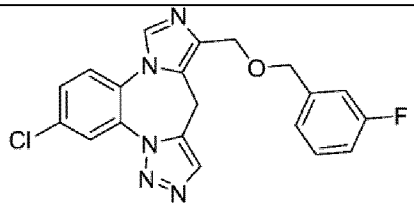
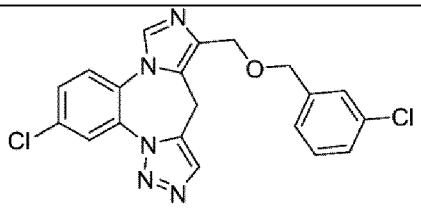
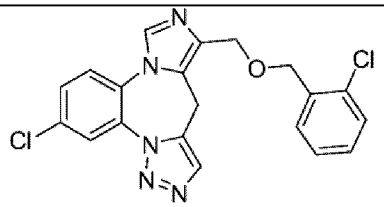
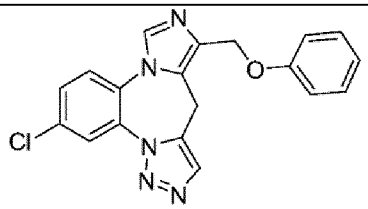
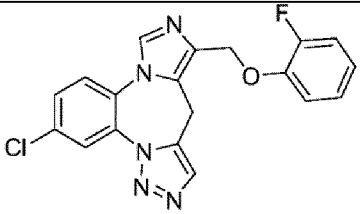
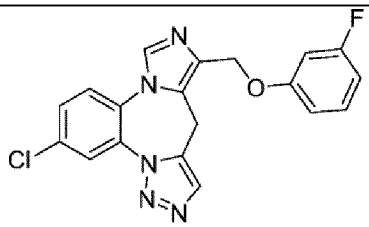
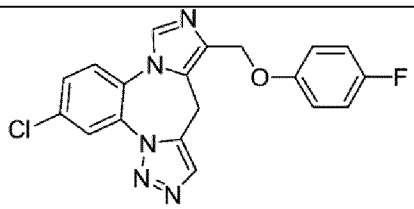
396	
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	

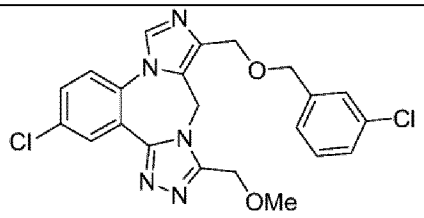
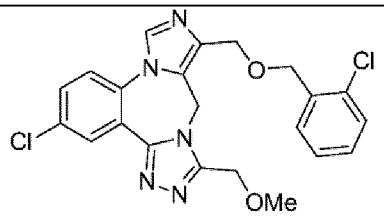
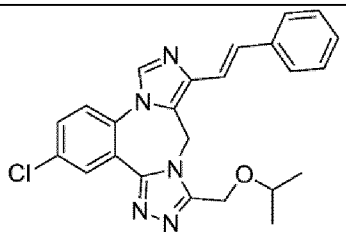
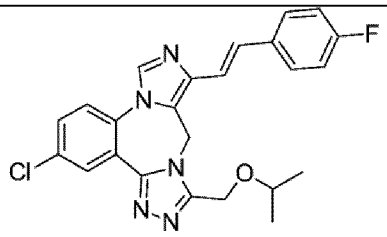
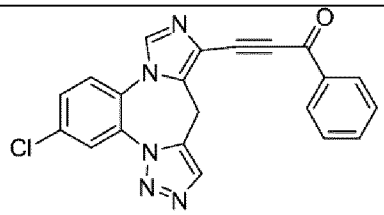
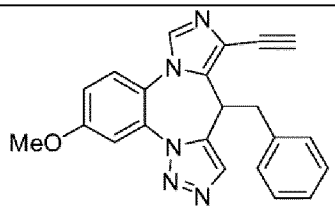
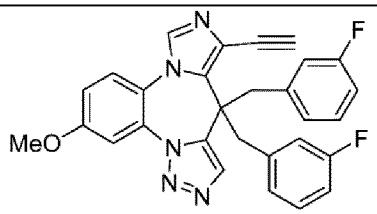
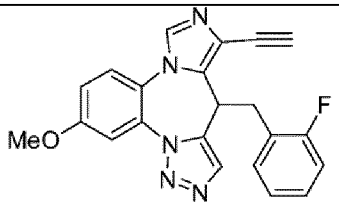
404	
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	

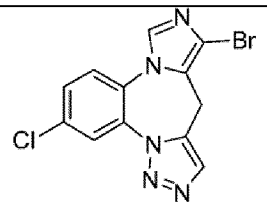
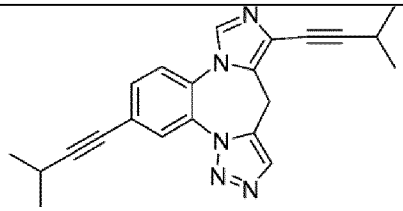
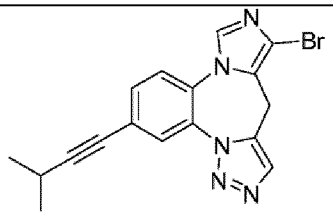
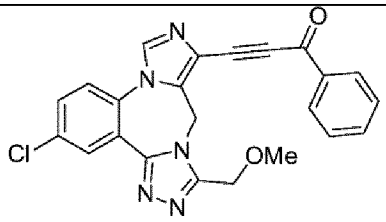
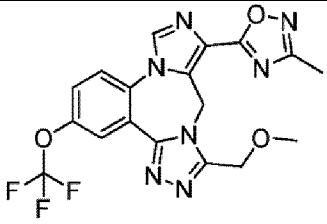
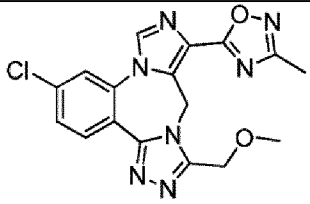
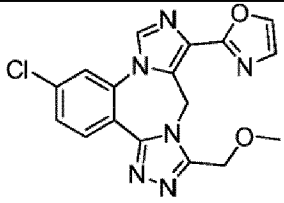
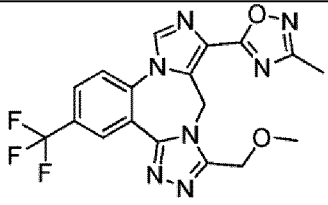
412	
413	
414	
415	
416	
417	
418	
419	

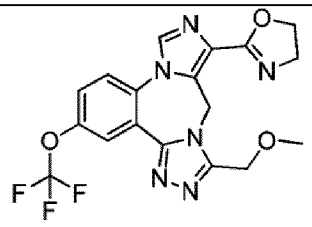
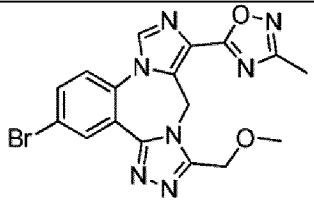
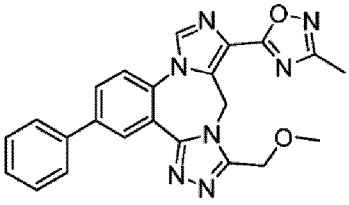
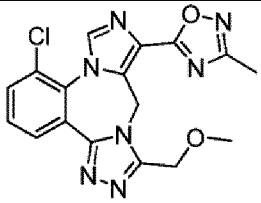
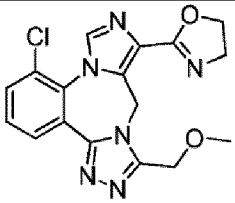
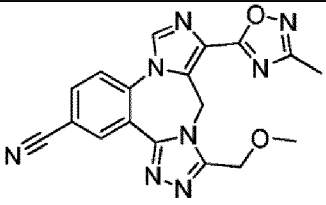
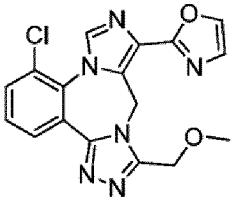
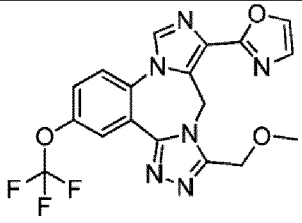
420	
421	
422	
423	
424	
425	
426	
427	

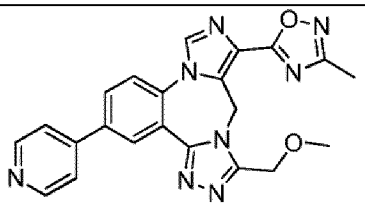
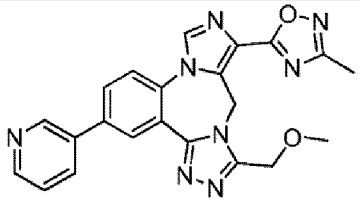
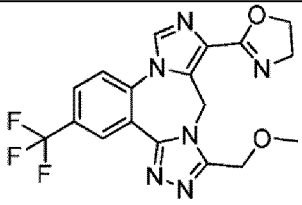
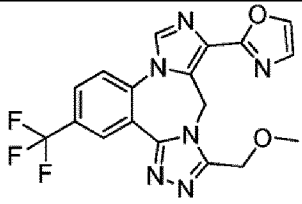
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	

436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	
443	

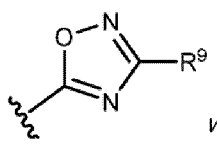
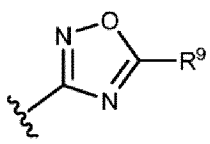
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	

452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	

460	
461	
462	
463	
464	
465	
466	
467	

468	
469	
470	
471	

и их фармацевтически подходящую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер или их комбинацию.

[0177] Изобретение также включает различные комбинации R^1, R^2 и R^3, как описано выше. Данные комбинации могут, в свою очередь, быть объединены с любыми или всеми значениями других переменных, описанных в настоящей заявке. Например, R^1 может представлять собой –OR или галоген; R^2 может предствлять собой (C1–C4)–алкил–, $-OR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$; и необязательно R^3 представляет собой $-C(O)OR$ или $-C(O)N(R)_2$. В другом примере R^1 представляет собой –OR или галоген; R^2 представляет собой (C1–C4)–алкил–, $-OR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$; и R^3 представляет собой 5– или 6–членный гетероарил, такой как  или  . Для каждого из вышеуказанных примеров соединения могут иметь определенные значения групп, описанных в настоящей заявке.

[0178] Любой вариант осуществления, описанный в настоящей заявке, также предназначен для представления немеченых форм,

также как изотопно-меченых форм соединений, если не указано иначе. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем описании, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, соответственно. Изобретение включает различные изотопно-меченые соединения, как определено в настоящем описании, например, такие, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие изотопно-меченые соединения являются пригодными в исследованиях метаболизма (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (например, с ^{2}H или ^{3}H), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного вещества или субстрата в тканях или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть наиболее предпочтительным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно-меченые соединения данного изобретения и их пролекарства обычно можно получить с помощью проведения методик, раскрытых в схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены немеченого изотопами реагента на легкодоступный изотопно-меченый реагент.

[0179] Любой из отдельных вариантов осуществления, перечисленных в настоящем описании, может определять формулу I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или IX отдельно или быть объединенным для получения предпочтительного варианта осуществления данного изобретения.

Общая методология синтеза

[0180] Соединения данного изобретения могут быть получены обычно с помощью способов, известных специалисту в данной области техники. На схемах 1-10 ниже представлены общие пути синтеза для получения соединений формул I-IV. Другие эквивалентные схемы, которые будут очевидны специалисту в области органической химии, могут альтернативно использоваться для синтеза различных частей молекул, как показано с помощью общих схем ниже.

Схема 1. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.

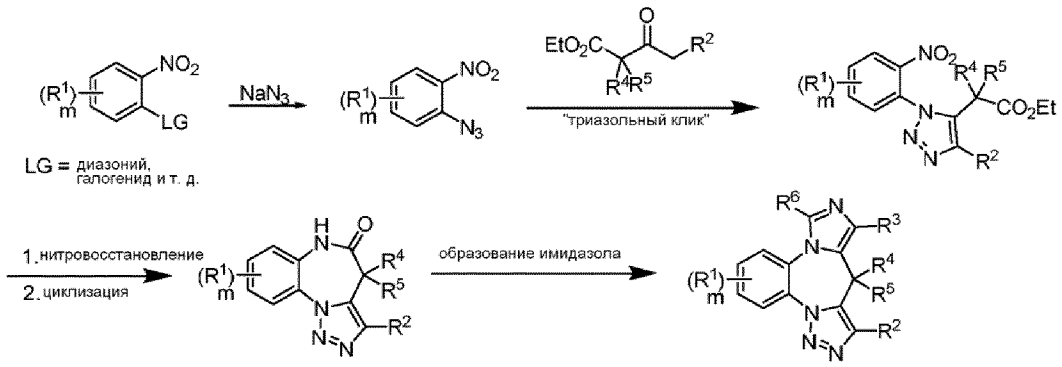


Схема 2. Общий синтез соединения формулы I или III, в которой X, Y, Z, V и W образуют пиразольное кольцо.

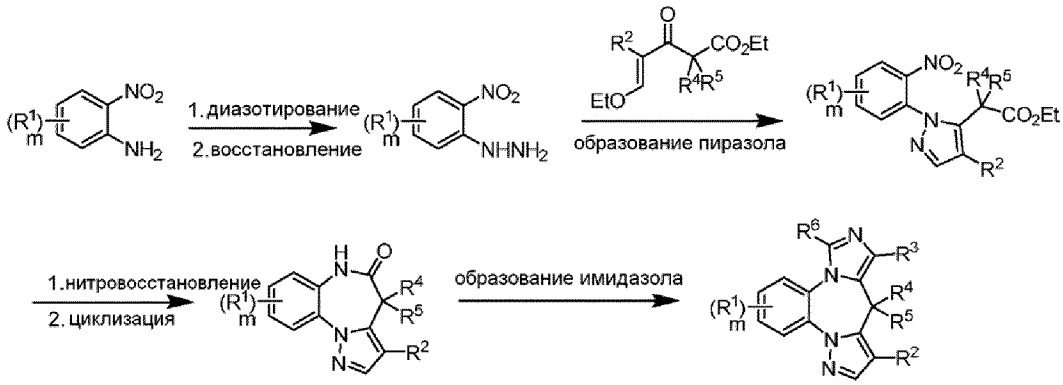


Схема 3. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют феноксизамещенное 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.

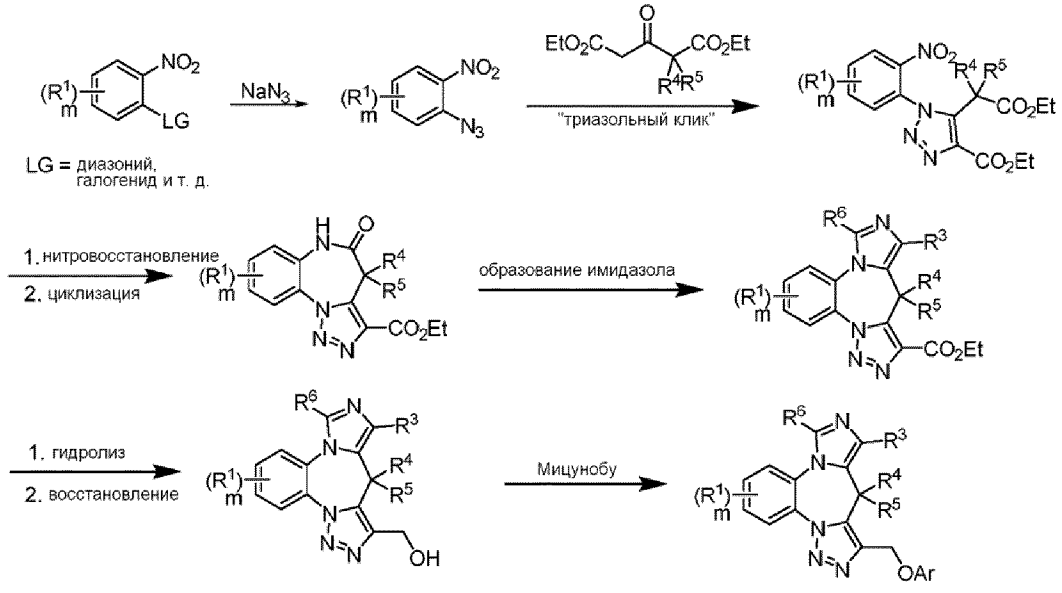


Схема 4. Общий синтез соединений формулы I или II для обеспечения дивергентной функционализации на триазолольном кольце, образованном X, Y, Z, V и W.

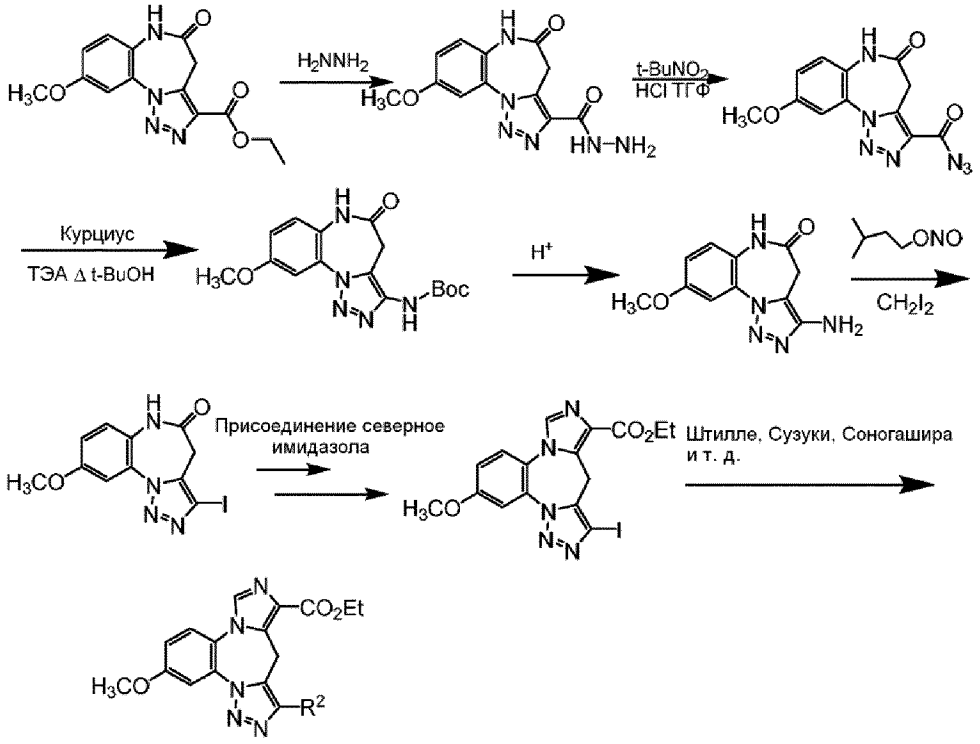


Схема 5. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют аминометилзамещенное 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.



Схема 6. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют аралкилзамещенное или гетероаралкилзамещенное 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.



Схема 7. Общий синтез соединения формулы I или IV, в которой X, Y, Z, V и W образуют замещенное 1,2,4-триазольное кольцо.

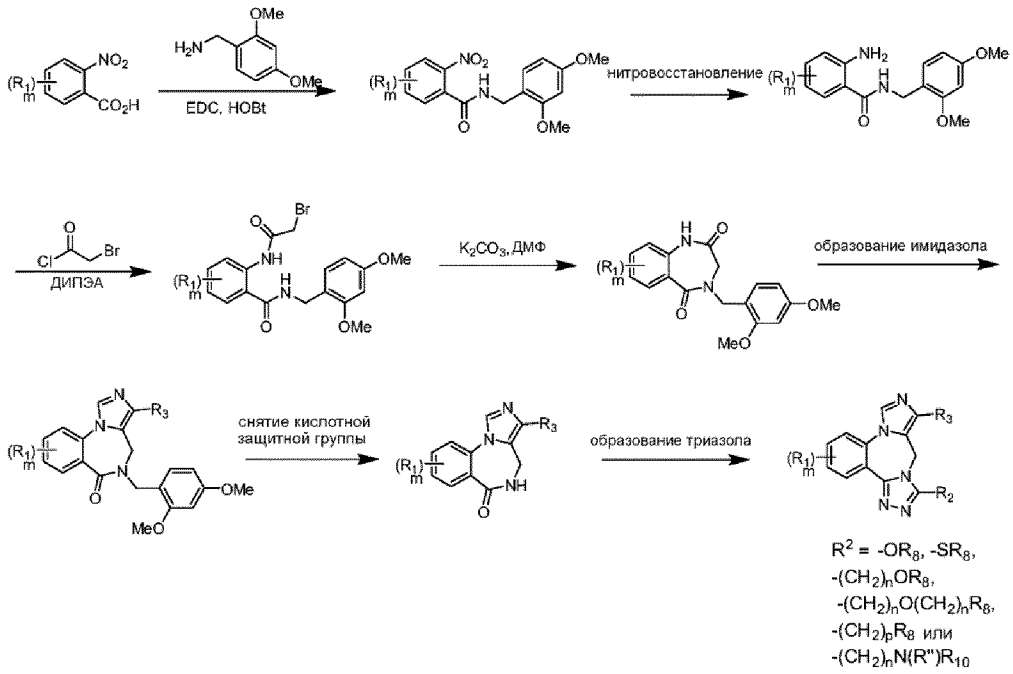


Схема 8. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют метилзамещенное 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.

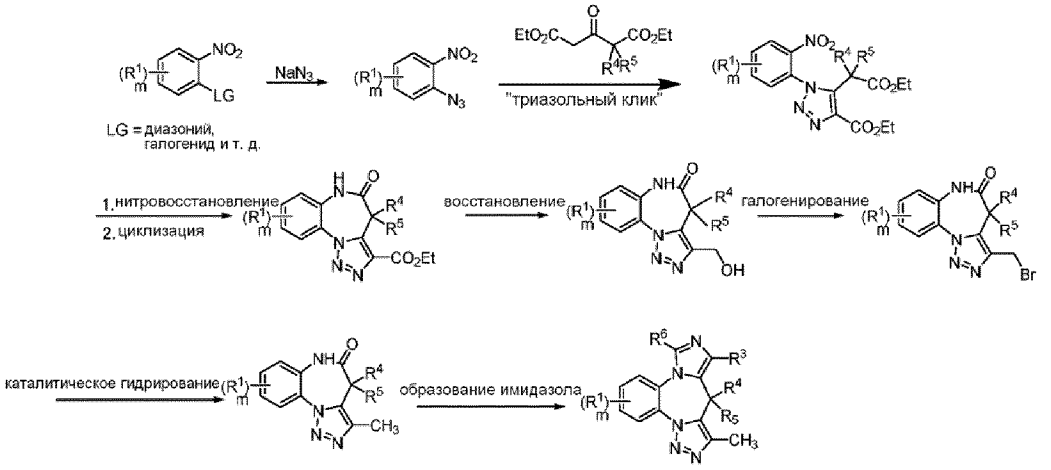


Схема 9. Общий синтез соединения формулы I, в которой X, Y, Z, V и W образуют бензилзамещенное 1,2,3-триазольное кольцо, или соединения формулы II.

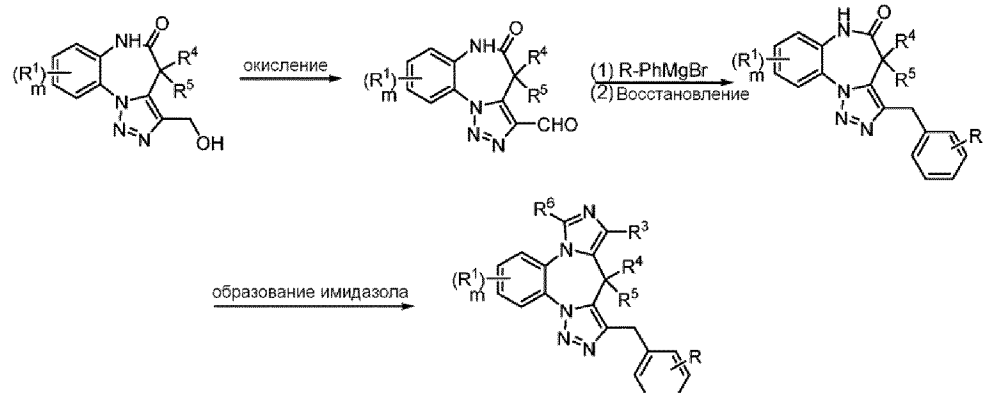
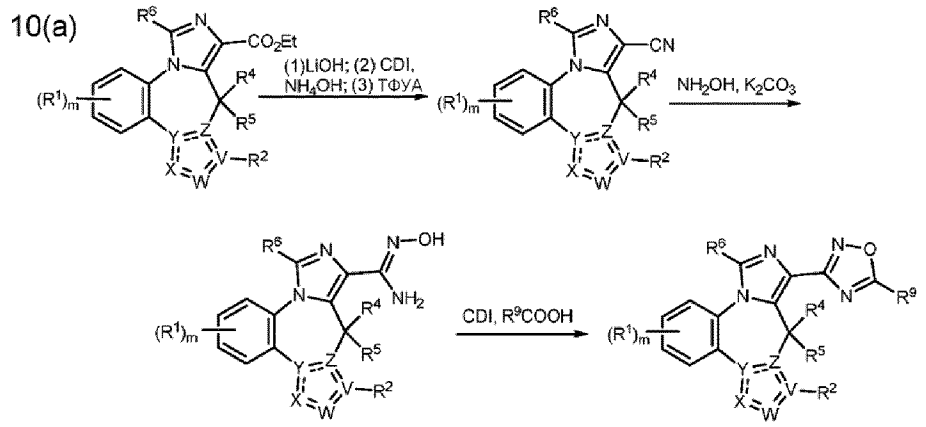


Схема 10. Общий синтез соединения формулы I, II или IV, в которой X, Y, Z, V и W образуют замещенное триазольное кольцо, такое как 1,2,3-триазольное кольцо или 1,2,4-триазольное кольцо, и верхний имидазол замещен 1,2,4-оксадиазольным кольцом, как показано в 10(a) и 10(b).

10(a)



10(b)

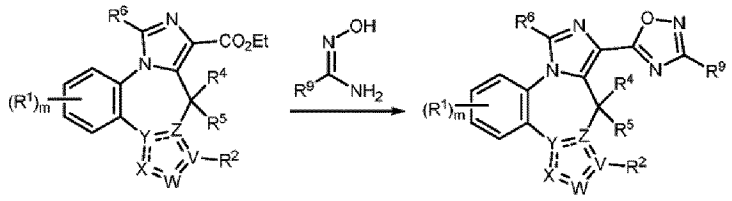


Схема 10a. Общий синтез соединения, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенное дигидрооксазольное или оксазинильное кольцо, показан в схеме 10a.

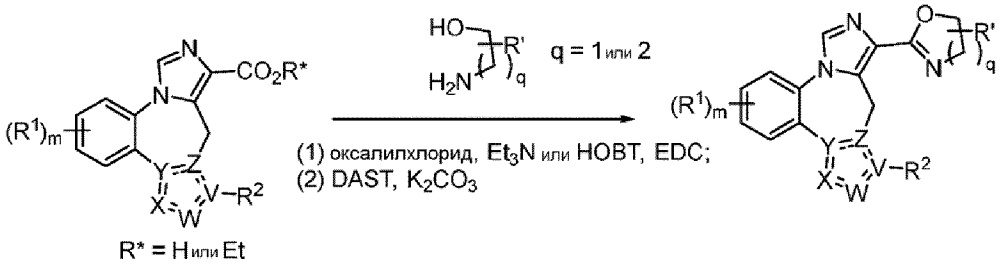


Схема 10b(a) и 10b(b). Общий синтез соединения, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенный оксазол или изоксазол, показан на схемах 10b(a) и 10b(b).

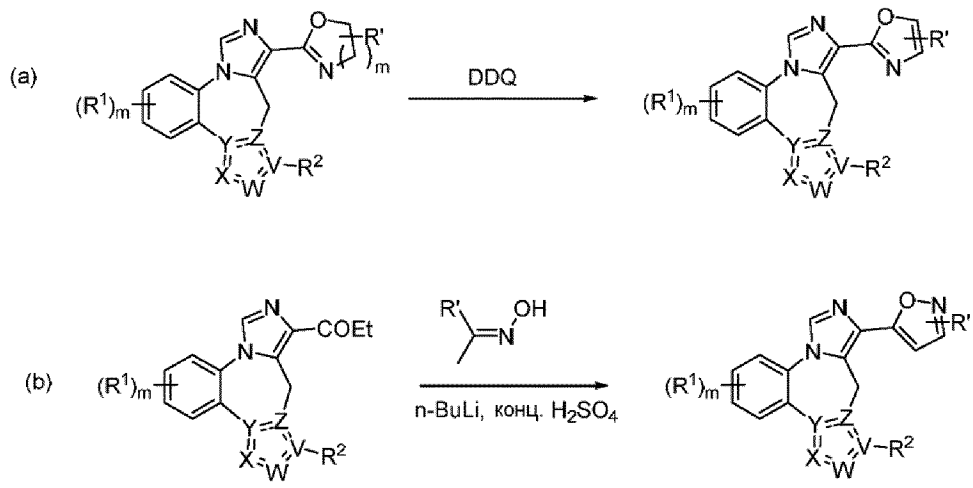
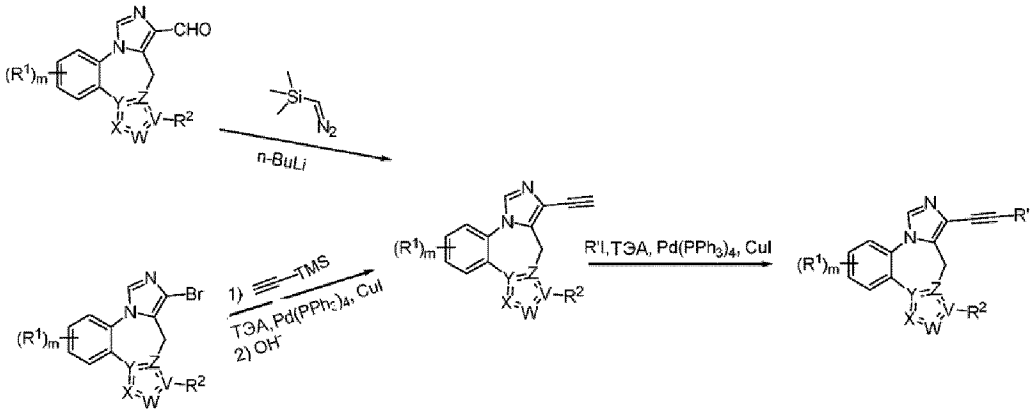


Схема 10c. Общий синтез соединения, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенную алкинильную группу, показан в схеме 10c.



[0181] Специалисты в данной области техники признают, что соединения формул I–IV с переменными, отличными от указанных выше, могут быть получены с помощью различных химических реагентов или путей синтеза.

Фармацевтические композиции и способы введения

[0182] Настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и соединение формул I–IV, или фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации, изомеры, или их комбинации.

[0183] Основные азотсодержащие группы, присутствующие в соединениях изобретения, могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил, этил, пропил и бутилхлорид, бромиды и иодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и иодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил и

фенетилбромиды и другие. Таким образом получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

[0184] Следует понимать, что соединения и агенты, используемые в композициях данного изобретения, предпочтительно должны легко проникать через гематоэнцефалический барьер при периферическом введении. Соединения, которые не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, однако, все же могут эффективно вводиться непосредственно в центральную нервную систему, *например*, интравентрикулярным или другим нейросовместимым путем.

[0185] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р составлен с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в данных композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные смолы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, дикалия гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. В других вариантах осуществления не используется носитель. Например, агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-Р (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) можно вводить отдельно или в качестве компонента фармацевтического состава (терапевтической композиции). Агонист α5-содержащего $ГАМК_А$-Р (*например*, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора) может быть составлен для введения любым удобным способом для применения в медицине человека.

[0186] В некоторых вариантах осуществления терапевтические способы изобретения включают введение композиции соединения или агента наружно, системно или местно. Например, терапевтические композиции соединений или агентов изобретения могут быть составлены для введения, например, с помощью инъекции (*например*, внутривенно, подкожно или внутримышечно), ингаляции или

инсуффляции (через рот или нос) или перорального, буккального, сублингвального, трансдермального, назального или парентерального введения. Композиции соединений или агентов, описанные в настоящей заявке, могут быть составлены как часть имплантата или устройства или составлены для замедленного или пролонгированного высвобождения. При парентеральном введении терапевтическая композиция соединений или агентов для применения в данном изобретении предпочтительно находится в апирогенной, физиологически приемлемой форме. Методы и составы обычно можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA.

[0187] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть превращены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно обеспечить, например, путем использования материалов для покрытий, таких как лецитин, путем поддерживания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[0188] Композиция, содержащая положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р, может также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить с помощью включения различных антибактериальных и противогрибковых средств,

например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобного. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и подобные. Кроме того, пролонгированную абсорбцию инъецируемой фармацевтической формы можно обеспечить с помощью включения агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[0189] В определенных вариантах осуществления изобретения композиции, содержащие положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р, можно вводить перорально, *например*, в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и камеди или трагаканта), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь) и подобного, каждая из которых содержит предварительно определенное количество положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р в качестве активного ингредиента.

[0190] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и подобное) одну или более композиций, содержащих положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р, можно смешивать с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат и/или любыми из следующих: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющие вещества, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) средства для замедления растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) скользящие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат

магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные.

[0191] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт (этанол), изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли, и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[0192] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, и трагакант, и их смеси.

[0193] Как описано в настоящей заявке, соединения, агенты и их композиции можно вводить в течение замедленного, контролируемого или пролонгированного высвобождения. Термин «пролонгированное высвобождение» широко известен в области фармацевтики и используется в настоящем описании для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или агента из лекарственной формы в окружающую среду в течение (на протяжении или во время) продолжительного периода времени, *например*, более или равно одному часу. Лекарственная форма с пролонгированным

высвобождением будет высвобождать лекарственное средство по существу с постоянной скоростью в течение продолжительного периода времени, или по существу постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно в течение продолжительного периода времени. Используемый в настоящем описании термин «пролонгированное высвобождение» включает термины «контролируемое высвобождение», «пролонгированное высвобождение», «замедленное высвобождение», «отсроченное высвобождение» или «медленное высвобождение», поскольку данные термины используются в фармацевтических науках. В некоторых вариантах осуществления дозировку с пролонгированным высвобождением вводят в форме пластыря или насоса.

[0194] Специалист в данной области техники, такой как врач, может легко определить необходимое количество положительного аллостерического модулятора(ов) α5-содержащего $ГАМК_А$-Р для лечения объекта с использованием композиций и способов изобретения. Понятно, что режим дозирования будет определяться для объекта, принимая во внимание, например, различные факторы, которые модифицируют действие положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р, тяжесть или стадию заболевания, путь введения и присущие только объекту характеристики, такие как возраст, вес, размер и степень когнитивного нарушения.

[0195] В данной области техники хорошо известно, что нормализация площади поверхности тела является подходящим способом для экстраполяции доз между видами. Чтобы рассчитать эквивалентную дозу для человека (HED) из дозы, используемой для лечения возрастного когнитивного нарушения у крыс, можно использовать формулу HED (мг/кг) = доза для крыс (мг/кг) × 0,16 (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research). Например, при использовании данной формулы доза 10 мг/кг для крыс является эквивалентной 1,6 мг/кг для людей. Данное преобразование основано на более общей формуле HED=доза для животных в мг/кг × (масса животного в кг/масса человека в кг)^{0,33}.

[0196] В определенных вариантах осуществления изобретения доза положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р составляет от 0,0001 до 100 мг/кг/день (что для обычного человека 70 кг составляет от 0,007 до 7000 мг/день).

[0197] В определенных вариантах осуществления изобретения интервал введения составляет один раз каждые 12 или 24 часа. Введение с менее продолжительными интервалами, такими как один раз каждые 6 часов также может быть использовано.

[0198] При введении с помощью имплантата, устройства или состава с замедленным или пролонгированным высвобождением положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р может вводиться один раз или один или более раз периодически в течение всей жизни пациента в случае необходимости. Другие интервалы введения, промежуточные или меньшие, чем данные интервалы дозировки для клинических применений также могут быть использованы и могут быть определены специалистом в данной области техники в соответствии со способами данного изобретения.

[0199] Желаемое время введения может быть определено с помощью стандартного проведения экспериментов специалистом в данной области техники. Например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-Р можно вводить в течение периода 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или более, вплоть до продолжительности жизни пациента.

[0200] Кроме положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р композиции данного изобретения могут также включать другие терапевтически пригодные агенты. Данные другие терапевтически пригодные агенты можно вводить в одном составе одновременно или последовательно с положительным аллостерическим модулятором α5-содержащего $ГАМК_А$-Р в соответствии со способами изобретения.

[0201] Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть адаптированы и модифицированы в соответствии с рассматриваемой заявкой и что композиции, описанные в настоящей заявке, могут использоваться в других подходящих заявках. Например, композиции данной заявки могут дополнительно содержать второй терапевтический агент. Такие другие дополнения и модификации не выходят за рамки данной заявки.

Фармацевтические композиции с антипсихотическими средствами

[0202] Соединения или композиции данной заявки могут быть использованы в комбинации с антипсихотическим средством для лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией или биполярным расстройством, у объекта, имеющего или подверженного риску развития указанной шизофрении или биполярного расстройства

(*например*, мании). Антипсихотическое средство или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация, которое является пригодным в способах и композициях данного изобретения, включают как типичные, так и атипичные антипсихотические средства. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции настоящего изобретения можно применять для лечения одного или более позитивных и/или негативных симптомов, также как когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения одного или более симптомов, также как когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, манией). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения или композиции данного изобретения предотвращают или замедляют прогрессирование когнитивного нарушения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании) у указанного объекта.

[0203] В некоторых вариантах осуществления антипсихотические средства, подходящие для применения в настоящем изобретении, выбраны из атипичных антипсихотических средств. Такие атипичные антипсихотические средства включают, но не ограничиваются ими, средства, раскрытые, например, в патентах США 4734416; 5006528; 4145434; 5763476; 3539573; 5229382; 5532372; 4879288; 4804663; 4710500; 4831031 и 5312925 и патентах ЕР EP402644 и EP368388, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфные модификации.

[0204] В некоторых вариантах осуществления атипичные антипсихотические средства, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, луразидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфные модификации. В некоторых вариантах осуществления антипсихотическое средство, подходящее для применения в настоящем описании, выбрано из арипипразола (Bristol-Myers Squibb), оланзапина (Lilly) и зипрасидона (Pfizer) и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций.

[0205] В некоторых вариантах осуществления антипсихотические средства, подходящие для применения в

настоящем изобретении, представляют собой типичные антипсихотические средства, включая, но не ограничиваясь ими, ацепромазин, бенперидол, бромазепам, бромперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, клотиапин, циамемазин, диазепам, диксиразин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, флуспирилен, галоперидол, гептаминол, изопропамида иодид, левомепромазин, левосульпирид, локсапин, мелперон, мезоридазин, молиндон, оксипертин, оксипротепин, пенфлуридол, перазин, перициазин, перфеназин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, прохлорперазин, промазин, прометазин, протипендил, пиридоксин, сульпирид, сультоприд, тетрабеназин, тиопроперазин, тиоридазин, тиаприд, тиотиксен, трифлуперазин, трифлупромазин, тригексифенидил и зуклопентиксол и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфные модификации.

[0206] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антипсихотическое средство или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация могут быть выбраны из соединений, которые представляют собой дофаминергические агенты (такие как антагонисты или агонисты дофаминового D1-рецептора, антагонисты или частичные агонисты дофаминового D2-рецептора, антагонисты или частичные агонисты дофаминового D3-рецептора, антагонисты дофаминового D4-рецептора), глутаматергические агенты, положительные аллостерические модуляторы N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA), ингибиторы обратного захвата глицина, ингибиторы обратного захвата глутамата, агонисты или положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs) (*например*, агонисты или ПАМ mGluR2/3), положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) глутаматного рецептора glur5, положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) M1-мускаринового ацетилхолинового рецептора (mAChR), антагонисты гистаминового H3-рецептора, антагонисты α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA)/каинатного рецептора, ампакины (CX-516), глутатионовые пролекарства, норадренергические агенты (такие как агонисты или антагонисты альфа-2-адренорецептора и ингибиторы катехол-O-метилтрансферазы (КОМТ)), модуляторы серотониновых рецепторов (такие как антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов, частичные агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов, агонисты 5-HT_{2C} и антагонисты 5-HT6, агонисты серотонина 2C), холинергические агенты (такие как агонисты или ПАМ альфа-7-никотиновых

рецепторов, агонисты альфа-4-бета2-никотиновых рецепторов, аллостерические модуляторы никотиновых рецепторов и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов), антагонисты каннабиноида CB1, антагонисты нейрокинина 3, агонисты нейротензина, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) B, ингибиторы PDE10, ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота (nNOS), нейростероиды и нейротрофические факторы.

[0207] В некоторых вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, как описано в настоящей заявке, и антипсихотическое средство, как описано в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, или полиморфные модификации вводят одновременно, или последовательно, или в одном составе, или в отдельных составах, упакованных вместе. В других вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора и антипсихотическое средство, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, или полиморфные модификации вводят различными путями. Используемая в настоящем описании «комбинация» включает введение с помощью любого из данных составов или путей введения.

Фармацевтические композиции с мемантином

[0208] Соединения или композиции данной заявки могут быть использованы в комбинации с мемантином или его производным или его аналогом для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), у объекта, нуждающегося или подверженного риску развития, включая, но не ограничиваясь ими, объекты, имеющие или подверженные риску развития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (УКН), амнестического УКН, возрастного нарушения памяти (ВНП), возрастного снижения когнитивных функций (ВСКФ), деменции, болезни Альцгеймера (БА), продромального периода БА, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), шизофрении или биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (БАС) и связанного с терапией рака когнитивного нарушения.

[0209] Мемантин, также химически известный как 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3.3.1.$1^{3,7}$]декан-1-амин, является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептора с умеренной аффинностью. Патентованные названия

мемантина включают: Аксура® и Акатинол® (Merz), Наменда® (Forest Laboratories), Эбикса® и Абикса® (Lundbeck) и Мемокс® (Unipharm). Мемантин в настоящее время доступен в США и более чем в 42 странах по всему миру. Он одобрен для лечения болезни Альцгеймера (БА) средней и тяжелой степени тяжести в США в дозе до 28 мг/день. Мемантин и некоторые из его производных и аналогов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, раскрыты в патентах США № 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Другие производные мемантина или аналоги, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, которые раскрыты в публикациях заявок на патент США US20040087658, US20050113458, US20060205822, US20090081259, US20090124659 и US20100227852; публикации заявки на патент ЕР EP2260839A2; патенте ЕР EP1682109B1; и публикации заявки PCT WO2005079779, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Используемый в настоящем изобретении мемантин включает мемантин и его производные и аналоги, также как его гидраты, полиморфные модификации, пролекарства, соли и сольваты. Используемый в настоящем описании мемантин также включает композицию, содержащую мемантин, или его производное, или аналог, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, или пролекарство, причем композиция необязательно дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент (такой как терапевтический агент, пригодный для лечения нарушения ЦНС или связанных с ним когнитивных нарушений). В некоторых вариантах осуществления композиция мемантина, подходящая для применения в настоящем изобретении, содержит мемантин и второй терапевтический агент, который представляет собой донепезил (под торговым наименованием Арисепт).

[0210] В других вариантах осуществления изобретения положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации, или пролекарства вводят одновременно, или последовательно, или в одном составе, или в отдельных составах, упакованных вместе. В других вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор α5-содержащего $ГАМК_А$-

рецептора и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации, или пролекарства вводят различными путями. Используемая в настоящем описании «комбинация» включает введение с помощью любого из данных составов или путей введения.

Фармацевтические композиции с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (AChE-Is)

[0211] Соединения или композиции данной заявки могут быть использованы в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), у объекта, нуждающегося или подверженного риску развития, включая, но не ограничиваясь ими, объекты, имеющие или подверженные риску развития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (УКН), амнестического УКН, возрастного нарушения памяти (ВНП), возрастного снижения когнитивных функций (ВСКФ), деменции, болезни Альцгеймера (БА), продромального периода БА, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), шизофрении или биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (БАС) и связанного с терапией рака когнитивного нарушения.

[0212] AChE-Is, известные специалисту в данной области техники, могут относиться к подкатегориям (i) обратимых неконкурентных ингибиторов или обратимых конкурентных ингибиторов, (ii) необратимых и/или (iii) квазиобратимых ингибиторов.

[0213] В определенном варианте осуществления AChE-Is, пригодные в настоящем изобретении, включают описанные в заявках PCT WO2014039920 и WO2002032412; патентах EP № 468187; 481429-A и патентах США № 4816456; 4895841; 5041455; 5106856; 5602176; 6677330; 7340299; 7635709; 8058268; 8741808 и 8853219, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки.

[0214] В определенном варианте осуществления типичные AChE-Is, которые могут быть использованы в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, унгеремин, ладостигил, демекарий, эхотиофат (Фосфолин), эдрофоний (Тенсилон), такрин (Когнекс), Пралидоксим (2-ПАМ), пиридостигмин (Местинон), физостигмин (серин, Антилирий), абменониум (Мителаза), галантамин (Реминил, Разадин), ривастигмин (Экселон, SZD-ENA-713), Гуперзин А, Икопезил, неостигмин (Простигмин, Вагостигмин), Арисепт (Донепезил, E2020), Лактукопикрин,

моноаминовые акридины и их производные, пиперидиновые и пиперазиновые производные, N-бензилпиперидиновые производные, пиперидинил-алканоил гетероциклические соединения, 4-(1-бензил:пиперидил)-замещенные конденсированные хинолиновые производные и циклические амидные производные. Другие типичные AChE-Is включают карбаматы и органофосфорные соединения, такие как Метрифонат (Трихлорфон). Бензазепинолы, такие как галантамин, также являются пригодными AChE-Is. В некоторых вариантах осуществления AChE-Is, подходящие для применения в комбинации с соединениями и композициями данной заявки, включают: Донепезил (арисепт), Галантамин (разадин) или Ривастигмин (экселон).

[0215] В других вариантах осуществления изобретения положительный аллостерический модулятор α5-содержащего ГАМК$_A$-рецептора и AChE-I, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации, или пролекарства вводят одновременно, или последовательно, или в одном составе, или в отдельных составах, упакованных вместе. В других вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор α5-содержащего ГАМК$_A$-рецептора и AChE-I, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфные модификации, или пролекарства вводят различными путями. Используемая в настоящем описании «комбинация» включает введение с помощью любого из данных составов или путей введения.

[0216] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, предназначены для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения предназначены для применения при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением ЦНС, у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение ЦНС с когнитивным нарушением включает, но не ограничивается ими, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменцию, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака

когнитивное нарушение, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическую зависимость.

[0217] В некоторых вариантах осуществления данная заявка предоставляет применение соединения или композиции, описанных в настоящей заявке, для получения лекарственного средства при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением ЦНС, у объекта, нуждающегося в таком лечении или с риском развития указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение ЦНС с когнитивным нарушением включает, но не ограничивается ими, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (УКН), амнестическое УКН (аУКН), возрастное нарушение памяти (ВНП), возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ), деменцию, болезнь Альцгеймера (БА), продромальный период БА, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (БАС), связанное с терапией рака когнитивное нарушение, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (БП), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическую зависимость.

Методы оценки когнитивного нарушения

[0218] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями ЦНС. Отличительные признаки, которые характеризуют когнитивное нарушение на животных моделях, обычно распространяются на когнитивное нарушение у людей. Эффективность на таких животных моделях, таким образом, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей. Степень когнитивного нарушения на животной модели для нарушения ЦНС и эффективность способа лечения для указанного нарушения ЦНС могут быть проверены и подтверждены с использованием различных когнитивных тестов.

[0219] Поведенческий тест «Радиальный восьмирукавный лабиринт (РВЛ)» представляет собой один из примеров когнитивного теста, в частности тестирование пространственной памяти (Chappell *et al.* *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Устройство РВЛ состоит из, *например*, восьми расположенных на одинаковом расстоянии рукавов. Рукав лабиринта проектируется от

каждой грани центральной платформы. Пищевая лунка располагается на дистальном конце каждого рукава. Пища используется в качестве вознаграждения. Блоки могут быть расположены для предотвращения входа в любой рукав. Многочисленные дополнительные стимулы лабиринта, окружающие устройство, также могут быть предоставлены. После этапов привыкания и обучения пространственная память объектов может быть исследована в РВЛ при контрольных условиях или условиях обработки исследуемым соединением. В качестве части теста объекты предварительно обрабатывают перед испытаниями с помощью контрольного наполнителя или одной из диапазона дозировок исследуемого соединения. В начале каждого испытания подмножество рукавов восьмирукавного лабиринта блокируется. Объектам позволяется получать еду из незаблокированных рукавов, доступ к которым разрешен в течение данной начальной «информационной фазы» испытания. Объекты затем удаляют из лабиринта в течение периода отсрочки, *например*, 60-секундная отсрочка, 15-минутная отсрочка, одночасовая отсрочка, двухчасовая отсрочка, шестичасовая отсрочка, 24-часовая отсрочка или более между информационным этапом и последующим «тестом ретенции», в течение которого барьеры в лабиринте удаляют, таким образом предоставляя доступ ко всем восьми рукавам. По истечении периода отсрочки объекты помещаются обратно на центральную платформу (с удаленными барьерами к предварительно заблокированным рукавам) и позволяют получить оставшиеся награды в виде пищи во время данного этапа теста ретенции испытания. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов изменяется в зависимости от испытаний. Отслеживается количество «ошибок», которое объекты совершают во время этапа теста ретенции. Ошибка возникает в ходе испытания, если объекты входят в рукав, из которого пища уже была получена в предварительном компоненте отсрочки испытания, или если они повторно посещают рукав в сессии после отсрочки, который уже посещали. Меньшее количество ошибок будет означать лучшую пространственную память. Количество ошибок, сделанных исследуемым объектом при различных режимах обработки исследуемым соединением, затем можно сравнить для эффективности действия исследуемого соединения при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями ЦНС.

[0220] Другой когнитивный тест, который можно использовать для оценки действия исследуемого соединения на когнитивное

нарушение ЦНС на животной модели, представляет собой «Водный лабиринт Морриса». Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новой системой образов по отношению к лабиринту. Протокол испытаний для водного лабиринта может быть основан на модифицированной задаче водного лабиринта, которая, как было показано, является гиппокампзависимой (de Hoz *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999). Объект обучают для нахождения местоположения погруженной спасательной платформы, спрятанной под поверхностью бассейна. Во время тренировочного испытания объект выпускается в лабиринт (бассейн) из случайных стартовых позиций вокруг периметра бассейна. Исходное положение изменяется от испытания к испытанию. Если объект не находит спасательную платформу в течение установленного времени, экспериментатор направляет и помещает объект на платформу для «обучения» расположения платформы. После периода отсрочки после последнего тренировочного испытания тест ретенции при отсутствии спасательной платформы проводят для оценки пространственной памяти. Уровень предпочтения объекта для расположения (в настоящее время отсутствующей) спасательной платформы, как измерено, *например*, с помощью времени, проведенного в этом местоположении, или числа пересечений этого местоположения, сделанного мышью, показывает лучшую пространственную память, *т.е.* лечение когнитивного нарушения. Предпочтение для расположения спасательной платформы при различных условиях обработки затем можно сравнить для эффективности действия исследуемого соединения при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями ЦНС.

[0221] В данной области техники известны различные тесты для оценки когнитивной функции у людей, например, и не ограничиваясь ими, шкала общего клинического впечатления (шкала CIBIC-plus); краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС); нейропсихиатрический опросник (NPI); клиническая рейтинговая шкала деменции (КРШД); Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки Сандоз (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); субтест на вербальные парные ассоциации; субтест на логическую память; субтест на визуальное воспроизведение пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); тест зрительной ретенции Бентона или

консенсусная батарея нейропсихологических тестов MATRICS, которая включает тесты на кратковременную память, скорость обработки, внимание, вербальное обучение, визуальное обучение, мышление, и принятие решений, и социальное познание. *См.* Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. Также см. Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. *37*, 1209-1217. Другим примером когнитивного теста у людей является конкретная задача с принудительными 3 альтернативами выбора. В данном тесте испытуемым представляют цветные фотографии общих объектов, состоящих из смеси трех типов пар изображений: одинаковые пары, идентичные пары и несвязанные пленки. Вторая из пары одинаковых объектов называется «приманкой». Данные пары изображений полностью рандомизированы и представлены индивидуально в виде серии изображений. Объекты проинструктированы принять решение относительно того, являются ли увиденные объекты новыми, старыми или одинаковыми. «Одинаковый» ответ на представление стимула приманки указывает на успешное извлечение памяти объектом. Напротив, называя стимул приманки «старым» или «новым», можно сказать, что правильного извлечения памяти не произошло.

[0222] В дополнение к оценке когнитивной деятельности можно контролировать прогрессирование возрастного когнитивного нарушения и деменции, также как превращение возрастного когнитивного нарушения в деменцию с помощью оценки суррогатных изменений в головном мозге объекта. Суррогатные изменения включают, но не ограничиваются ими, изменения в объемах областей головного мозга, деградацию перфорантного пути и изменения, наблюдаемые в функции головного мозга через фМРТ в состоянии покоя (П-ФМРТ) и позитронно-эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкой (ФДГ-ПЭТ). Примеры объемов областей мозга, пригодных для мониторинга прогрессирования возрастного когнитивного нарушения и деменции, включают уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энторинальной коры. Данные объемы могут быть измерены у объекта, например, с помощью

МРТ. Aisen et al., Alzheimer's Dementia 6:239-246 (2010). Было показано, что деградация перфорантного пути связана с возрастом, также как со снижением когнитивной функции. Например, пожилые люди с более выраженной деградацией перфорантного пути, как правило, демонстрируют худшие результаты в гиппокамп-зависимых тестах на запоминание. Деградация перфорантного пути может контролироваться у объектов посредством диффузионно-тензорной визуализации (ДТВ) сверхвысокого разрешения. Yassa et al., PNAS 107:12687-12691 (2010). ФМРТ в состоянии покоя (П-фМРТ) включает визуализацию головного мозга во время покоя и запись спонтанных низкочастотных (<0,1 Гц) колебаний с большой амплитудой в сигнале фМРТ, которые во времени коррелируют во всех функционально связанных областях. Корреляционный анализ функциональной связности, анализы независимых компонент и/или анализы частотных характеристик сигналов используются для выявления функциональной связности между областями мозга, в частности, теми областями, связность которых увеличивается или уменьшается с возрастом, также степенью когнитивного нарушения и/или деменции. ФДГ-ПЭТ использует поглощение ФДГ в качестве меры областной метаболической активности в головном мозге. Было показано, что снижение поглощения ФДГ в таких областях, как задняя поясная извилина, височно-теменная кора и префронтальная ассоциативная кора связаны со степенью когнитивного снижения и деменции. Aisen et al., Alzheimer's Dementia 6:239-246 (2010), Herholz et al., NeuroImage 17:302-316 (2002).

Возрастное когнитивное нарушение

[0223] Изобретение предоставляет способы и композиции для лечения возрастного когнитивного нарушения или его риска развития с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора (т. е. соединения изобретения), такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования возрастного когнитивного нарушения. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с возрастным когнитивным нарушением. В определенных вариантах осуществления лечение возрастного

когнитивного нарушения включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, УКН, ВСКФ и ВНП) в деменцию (*например*, БА). Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения возрастного когнитивного нарушения при таких состояниях, как УКН, ВСКФ и ВНП или его риска развития. В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с возрастным когнитивным нарушением, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0224] В некоторых вариантах осуществления объект, подлежащий лечению с помощью способов и композиций данного изобретения, проявляет возрастное когнитивное нарушение или подвергается риску равзития такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления возрастное когнитивное нарушение включает, но не ограничивается ими, возрастное нарушение памяти (ВНП), умеренное когнитивное нарушение (УКН) и возрастное снижение когнитивных функций (ВСКФ).

[0225] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения таких возрастных когнитивных нарушений. Отличительные признаки, которые характеризуют возрастное когнитивное нарушение на животных моделях, обычно распространяются на возрастное когнитивное нарушение у людей. Эффективность на таких животных моделях, таким образом, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей.

[0226] Различные животные модели возрастного когнитивного нарушения известны в данной области техники. Например, экстенсивная поведенческая характеристика идентифицировала встречающуюся в природе форму когнитивного нарушения у старых крыс аутбредной линии Лонг-Эванс (Charles River Laboratories; Gallagher *et al.*, *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). В поведенческой оценке с помощью водного лабиринта Морриса (ВЛМ) крысы узнают и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных сигналов,

окружающих лабиринт. Когнитивную основу производительности исследуют в зондовых испытаниях с использованием измерения пространственной ошибки животного в поисках расположения спасательной платформы. Старые крысы в исследуемой популяции не имеют трудности плавания до видимой платформы, но возрастное нарушение определяется, когда платформа замаскирована, требуя использования информации о пространственных параметрах. Производительность для отдельных старых крыс аутбредной линии Лонг-Эванс значительно варьируется. Например, часть таких крыс выполняет задание на одном уровне с молодыми объектами. Однако приблизительно 40-50% выходят за пределы диапазона производительности молодых объектов. Данная изменчивость среди старых крыс отражает подтвержденные индивидуальные особенности. Таким образом, в возрастной популяции некоторые животные имеют когнитивные нарушения и определяются как с возрастными нарушениями (ВН), и другие животные не имеют нарушений и не определяются как с возрастными нарушениями (ВН). (*См., например*, Colombo *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, *Neurobiol. Aging* 10: 691-708, (1989); Gallagher *et al. Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 9926-9930, (1996); Nicolle *et al.*, *Neuroscience* 74: 741-756, (1996); Nicolle *et al.*, *J. Neurosci.* 19: 9604-9610, (1999); Международная патентная публикация WO 2007/019312 и Международная патентная публикация WO 2004/048551. Такую животную модель возрастного когнитивного нарушения можно использовать для анализа эффективности способов и композиций данного изобретения для лечения возрастного когнитивного нарушения.

[0227] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения возрастного когнитивного нарушения может быть оценена с использованием различных когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и радиальный восьмирукавный лабиринт, как обсуждено в настоящем описании.

Деменция

[0228] Изобретение также предоставляет способы и композиции для лечения деменции с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В

определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования деменции. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с деменцией. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с деменцией, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В определенных вариантах осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера (БА), сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви и лобно-височную деменцию. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения деменции. В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях.

[0229] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения деменции. Отличительные признаки, которые характеризуют деменцию на животных моделях, обычно распространяются на деменцию у людей. Таким образом, эффективность на таких животных моделях, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей. Различные модели деменции на животных известны в данной области техники, такие как PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и APP+PS1 трансгенные мыши. Sankaranarayanan, *Curr. Top. Medicinal Chem.* 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al. *Genes Brain Behav.* 4: 173-196. 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66: 631-45, 2010. Такие модели деменции на животных можно использовать для анализа эффективности способов и композиций данного изобретения для лечения деменции.

[0230] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения деменции или когнитивного нарушения, связанного с деменцией, может быть оценена на моделях деменции на животных, также как у людей с деменцией с использованием различных когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Посттравматическое стрессовое расстройство

[0231] Изобретение также предоставляет способы и композиции для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования ПТСР. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с ПТСР. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с ПТСР, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения ПТСР. В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях.

[0232] Пациенты с ПТСР (и в меньшей степени подверженные травме пациенты без ПТСР) имеют меньшие объемы гиппокампа (Woon *et al.*, *Prog. Neuro-Psychopharm.* □ *Biological Psych.* 34, 1181-1188; Wang *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry* 67:296-303, 2010). ПТСР также связано с нарушенной когнитивной деятельностью. Пациенты старшего возраста с ПТСР имеют большее снижение когнитивной деятельности по сравнению с контрольными пациентами (Yehuda *et al.*, *Bio. Psych.* 60: 714-721, 2006) и имеют большую вероятность развития деменции (Yaffe *et al.*, *Arch. Gen. Psych.* 678: 608-613, 2010).

[0233] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения ПТСР. Отличительные признаки, которые характеризуют ПТСР на животных моделях, обычно распространяются на ПТСР у людей. Таким образом, эффективность на таких животных моделях, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей. Различные модели ПТСР на животных известны в данной области техники.

[0234] Одна модель ПТСР у крыс представляет собой зависящую от времени сенсибилизацию (TDS). TDS включает воздействие на животное значительного стрессового события с последующим ситуационным напоминанием предшествующего стресса. Ниже приведен пример TDS. Крыс помещают в фиксатор, затем помещают в резервуар для плавания и позволяют плавать в течение периода времени, *например*, 20 мин. После этого каждую крысу немедленно подвергают воздействию газообразного анестетика до потери сознания и, наконец, высушивают. Животных выдерживают в покое в течение нескольких дней, *например*, одной недели. Крыс затем подвергают воздействию сессии «повторного стресса», состоящей из первоначального фактора, вызывающего стресс, *например*, сессия плавания в резервуаре для плавания (Liberzon *et al.*, *Psychoneuroendocrinology* 22: 443-453, 1997; Harvery *et al.*, *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). TDS приводит к повышению акустической реакции испуга (ASR) у крыс, что сопоставимо с преувеличенной акустической реакцией испуга, которая является известным симптомом ПТСР (Khan and Liberzon, Psychopharmacology 172: 225-229, 2004). Такие модели ПТСР на животных можно использовать для анализа эффективности способов и композиций данного изобретения для лечения ПТСР.

[0235] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения ПТСР или когнитивного нарушения, связанного с ПТСР, также может быть оценена на моделях ПТСР на животных, также как у людей с ПТСР, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Шизофрения и биполярное расстройство

[0236] Изобретение дополнительно предоставляет способы и композиции для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании) с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Шизофрения характеризуется широким спектром психопатологии, включая позитивные симптомы, такие как абберантные или искаженные

психические представления (*например*, галлюцинации, бред) или симптомы, связанные с нарушением регуляции дофамина (*например*, гипердофаминергические реакции, гипердопаминергические поведенческие реакции, дофаминергическая гиперактивность, или гиперлокомоторная активность, или психоз), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивной целенаправленной деятельности (*например*, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное нарушение. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более позитивных и/или негативных симптомов, также как когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. Кроме того, существует ряд других психических заболеваний, таких как шизотипическое и шизоаффективное расстройство, другие острые и хронические психозы и биполярное расстройство (в частности, мания), которые имеют сходную симптоматику с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, также как когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, манией). В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с шизофренией или биполярным расстройством, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях.

[0237] Когнитивные нарушения связаны с шизофренией. Они предшествуют началу психоза и присутствуют у незатронутых родственников. Когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, представляют собой хороший показатель для функционального исхода заболевания и являются ключевой особенностью нарушения. Когнитивные особенности при шизофрении отражают дисфункцию в лобных корковых и гиппокампальных системах. Пациенты с шизофренией также имеют гиппокампальные патологии, такие как сокращения гиппокампального объема, сокращения размеров нейронов

и дисфункциональная гиперактивность. Дисбаланс в возбуждении и торможении в данных областях мозга также был документально подтвержден у больных шизофренией, предполагая, что лекарственные средства, нацеленные на тормозящие механизмы, могут быть терапевтическими. *См., например*, Guidotti *et al.*, *Psychopharmacology* 180: 191–205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187–194, 2010; Wood *et al.*, *NeuroImage* 52:62–63, 2010; Vinkers *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217–1233, 2009; Young *et al.*, *Pharmacol. Ther.* 122:150–202, 2009.

[0238] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения шизофрении. Отличительные признаки, которые характеризуют шизофрению на животных моделях, обычно распространяются на шизофрению у людей. Таким образом, эффективность на таких животных моделях, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей. Различные модели шизофрении на животных известны в данной области техники.

[0239] Одна модель шизофрении на животных представляет собой курсовое лечение метионином. Обработанные метионином мыши проявляют недостаточную экспрессию GAD67 в лобной коре и гиппокампе, аналогичную подтвержденной в мозге пациентов с посмертной шизофренией. Они также демонстрируют преимпульсное ингибирование испуга и дефицит социального взаимодействия (Tremonlizzo *et al.*, *PNAS*, 99: 17095–17100, 2002). Другая модель шизофрении на животных представляет собой обработку крыс метилоксиметанолацетатом (МАМ). Беременным самкам крыс вводят МАМ (20 мг/кг, внутрибрюшинно) на 17-й день беременности. Обработка МАМ суммирует патологический процесс развития подобных шизофрении фенотипов в потомстве, включая анатомические изменения, нарушения в поведении и измененную нейронную обработку информации. Более определенно, обработанные МАМ крысы проявляют уменьшенную плотность парвальбумин-положительных ГАМКергических интернейронов в частях префронтальной коры и гиппокампа. В поведенческих тестах обработанные МАМ крысы проявляют уменьшенное латентное торможение. Латентное торможение представляет собой поведенческое явление, при котором происходит сниженное узнавание стимула, для которого прошло предварительное воздействие с любым последствием. Полагают, что данная тенденция не принимать во внимание предварительно благоприятные стимулы и снизить формирование ассоциации с такими стимулами предотвращает сенсорную перегрузку. Низкий уровень латентного торможения

свидетельствует о психозе. Латентное торможение можно исследовать на крысах следующим образом. Крыс разделяют на две группы. Одна группа предварительно подвергается действию тона в течение нескольких испытаний. На другую группу не воздействуют тоном. Обе группы затем подвергают воздействию метода слухового условно-рефлекторного замирания, при котором тот же тон представляют одновременно с болевым раздражителем, *например*, поражением электрическим током лапы. В дальнейшем обеим группам представляют тон и контролируют изменение двигательной активности у крыс во время представления тона. После условнорефлекторного замирания крысы реагируют на представление тона значительно сниженной двигательной активностью. Однако группа, на которую воздействовали тоном до условного периода, проявляет устойчивое латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на представление тона снижается. Обработанные МАМ крысы в противоположность этому показывают нарушенное латентное торможение. Таким образом, воздействие тона перед методом условно-рефлекторного замирания не оказывает существенного эффекта при подавлении условно-рефлекторного замирания (*см.* Lodge *et al.*, J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009). Такие модели шизофрении на животных можно использовать для анализа эффективности способов и композиций изобретения для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0240] Обработанные МАМ крысы проявляют значительно улучшенную двигательную реакцию (или аберрантную двигательную активность) на введение D-амфетамина в низких дозах. У обработанных МАМ крыс также наблюдается значительно большее число спонтанно возбуждающихся дофаминовых (ДА) нейронов вентральной области покрышки. Полагают, что данные результаты являются следствием чрезмерной активности гиппокампа, потому что у обработанных МАМ крыс инактивация вентрального гиппокампа (vHipp) (*например*, путем интра-vHipp введения блокатора натриевых каналов, тетродотоксина (TTX), МАМ-крысам) полностью изменила повышенную активность популяции ДА-нейронов, а также нормализовала усиленное двигательное поведение, вызванное амфетамином. Полагают, что корреляция дисфункции гиппокампа и гиперчувствительности системы ДА лежит в основе усиленного ответа на амфетамин у обработанных МАМ животных и психоза у пациентов с шизофренией. См. Lodge D. J. et al. *Neurobiology of*

Disease (2007), 27(42), 11424-11430. Использование обработанных МАМ крыс в вышеуказанном исследовании может быть подходящим для использования при оценке эффективности способов и композиций настоящего изобретения для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Например, способы и композиции данного изобретения можно оценивать с использованием обработанных МАМ животных по их влиянию на регуляцию центрального гиппокампа (vHipp), по повышенной активности популяции ДА-нейронов и по гиперактивному двигательному ответу на амфетамин у обработанных МАМ животных.

[0241] У обработанных МАМ крыс дисфункция гиппокампа (HPC) приводит к гиперактивности дофаминовой системы. Бензодиазепиновый положительный аллостерический модулятор (ПАМ), селективный к α5-субъединице $ГАМК_A$-рецептора, SH-053-2'F-R-CH_3, исследуют в отношении его влияния на реакцию гиппокампа (HPC). Также исследуют влияние SH-053-2'F-R-CH_3 на гиперактивный двигательный ответ на амфетамин у обработанных МАМ животных. α5$ГАМК_A$Р ПАМ сокращает количество спонтанно активных ДА-нейронов в вентральной области покрышки (ВОП) у МАМ-крыс до уровней, наблюдаемых у крыс, получавших физиологический раствор (контрольная группа), как при системном введении, так и при непосредственном введении в вентральный HPC. Кроме того, нейроны HPC как у животных, получавших физиологический раствор, так и у животных, получавших МАМ, демонстрируют сниженные кортикально-вызванные реакции после обработки α5$ГАМК_A$Р ПАМ. Кроме того, усиленный двигательный ответ на амфетамин, наблюдаемый у обработанных МАМ крыс, снижается после обработки α5$ГАМК_A$Р ПАМ. См. Gill K. M et al. *Neuropsychopharmacology* (2011), 1-9. Использование обработанных МАМ крыс в вышеуказанном исследовании может быть подходящим для использования в настоящем изобретении при оценке эффективности способов и композиций изобретения для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Например, способы и композиции данного изобретения можно оценивать с использованием обработанных МАМ животных по их влиянию на реакцию гиппокампа (HPC) и на гиперактивный двигательный ответ на амфетамин у обработанных МАМ животных.

[0242] Введение МАМ беременным крысам на 15-й день беременности (E15) серьезно ухудшает пространственную память или способность изучать пространственное расположение четырех предметов в радиальном восьмирукавном лабиринте у потомства.

Кроме того, обработанные МАМ на 17-й день беременности (E17) крысы способны достигать уровня производительности контрольных крыс на начальных этапах обучения, но не способны обрабатывать и извлекать пространственную информацию при 30-минутной отсрочке, что указывает на значительное ухудшение кратковременной памяти. См. Gourevitch R. et al. (2004). *Behav. Pharmacol*, 15, 287-292. Такие модели шизофрении на животных могут быть использованы для оценки эффективности способов и композиций изобретения для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0243] Апоморфин-индуцированное лазание (AIC) и стереотипия (AIS) у мышей представляет собой еще одну животную модель, используемую в данном изобретении. Агенты вводят мышам при желаемом уровне дозы (*например*, посредством внутрибрюшинного введения). В дальнейшем, *например*, через тридцать минут, экспериментальным мышам вводят апоморфин (*например*, 1 мг/кг п/к). Через пять минут после инъекции апоморфина для каждого животного оценивали и регистрировали синдром обнюхивания-облизывания-грызения (стереотипное поведение) и поведение при лазании, вызванное апоморфином. Показания могут повторяться каждые 5 мин в течение 30-минутного сеанса тестирования. Результаты для каждого животного суммировали в течение 30-минутного сеанса тестирования для каждого синдрома (стереотипное поведение и лазание). Если эффект достигал, по меньшей мере, 50% ингибирования и значение ID_{50} (95% доверительный интервал) рассчитывается с использованием вычисления нелинейным методом наименьших квадратов с обратным прогнозированием. Средние показатели лазания и стереотипии могут быть выражены как процент от контрольных значений, наблюдаемых у мышей, обработанных наполнителем (*например*, обработанных физиологическим раствором), которые получают апоморфин. См. Grauer S. M. et al. *Psychopharmacology* (2009) 204, 37-48. Данную модель на мышах можно использовать для оценки эффективности способов и композиций изобретения для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0244] В другой хорошо известной доклинической модели шизофрении у крыс, хронически подвергавшихся действию кетамина, неконкурентного антагониста рецептора *N-метил-D-аспартата* (NMDA), воспроизводятся позитивные и негативные психотические симптомы и когнитивное нарушение. Самцам крыс линии Лонг-Эванс

внутрибрюшинно вводят кетамин (30 мг/кг, два раза в день) в течение двух недель в молодом возрасте (2 месяца). У крыс исследуют поведение, когда они достигают зрелого возраста (приблизительно 4-5 месяцев) для выявления поведенческих симптомов воздействия кетамина и эффективности лечения для ослабления данных симптомов. *См., например*, Enomoto et al. Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry 33 (2009) 668-675.

[0245] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения шизофрении или связанного с ней когнитивного нарушения также может быть оценена на животных моделях шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании), также как у людей с шизофренией с использованием разнообразных когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Боковой амиотрофический склероз (БАС)

[0246] Изобретение дополнительно предоставляет способы и композиции для лечения БАС с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования БАС. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с БАС. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с БАС, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения БАС. В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях.

[0247] В дополнение к дегенерации двигательных нейронов БАС характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, нарушением памяти и гипервозбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора головного мозга.

[0248] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения БАС или когнитивного нарушения, связанного с БАС, также может быть оценена на моделях БАС на животных, также как у людей с БАС, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Связанное с терапией рака когнитивное нарушение

[0249] Изобретение дополнительно предоставляет способы и композиции для лечения связанного с терапией рака когнитивного нарушения с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования связанного с терапией рака когнитивного нарушения. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с когнитивным нарушением, связанным с терапией рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта со связанным с терапией рака когнитивным нарушением, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических применениях для лечения связанного с терапией рака когнитивного нарушения. В настоящей заявке описано, что доза композиции и интервал дозировки для способа является безопасным и эффективным в данных применениях.

[0250] Терапии, которые используют при лечении рака, включая химиотерапию, излучение или их комбинации, могут вызывать когнитивное нарушение у пациентов в таких функциях, как память, способность к обучению и внимание. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные эффекты на мозг при терапии рака

являются основой для данной формы когнитивного нарушения, которая может сохраниться в течение десятилетий. (Dietrich *et al.*, Oncologist 13:1285-95, 2008; Soussain *et al.*, Lancet 374:1639-51, 2009).

[0251] Когнитивное нарушение после терапии рака отражает дисфункцию в лобных корковых и гиппокампальных системах, которые необходимы для нормального познания. На животных моделях воздействие или химиотерапии, или излучения оказывает неблагоприятное влияние на производительность в тестах на познание, определенно зависящую от данных систем мозга, в частности гиппокампа (Kim *et al.*, J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yang *et al.*, Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010). Таким образом, лекарственные средства, направленные на данные корковые и гиппокампальные системы, могут быть нейропротекторными у пациентов, получающих терапию рака, и эффективными при лечении симптомов когнитивного нарушения, которые могут продолжаться после вмешательств, используемых в качестве терапии рака.

[0252] Животные модели служат важным источником для разработки и оценки способов лечения связанного с терапией рака когнитивного нарушения. Отличительные признаки, которые характеризуют связанное с терапией рака когнитивное нарушение на животных моделях, обычно распространяются на связанное с терапией рака когнитивное нарушение у людей. Таким образом, эффективность на таких животных моделях, как ожидается, будет предсказуемой эффективностью у людей. Различные животные модели связанного с терапией рака когнитивного нарушения известны в данной области техники.

[0253] Примеры животных моделей связанного с терапией рака когнитивного нарушения включают лечение животных с помощью противоопухолевых агентов, таких как циклофосфамид (CYP) или с помощью излучения, *например*, ^{60}Co гамма-лучи. (Kim *et al.*, *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang *et al.*, Neurobiol. *Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Когнитивная функция животных моделей связанного с терапией рака когнитивного нарушения затем может быть исследована с помощью когнитивных тестов для оценки эффективности способов и композиций изобретения при лечении связанного с терапией рака когнитивного нарушения. Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения связанного с терапией рака когнитивного нарушения также может быть оценена

на животных моделях связанного с терапией рака когнитивного нарушения, также как у людей со связанным с терапией рака когнитивным нарушением с использованием различных когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Болезнь Паркинсона (БП)

[0254] Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой неврологическое расстройство, характеризующееся снижением произвольных движений. Пораженный пациент имеет снижение двигательной активности и более медленные произвольные движения по сравнению с нормальным человеком. Пациент имеет характерное «маскирующее» лицо, склонность к спешке при ходьбе, позу сгибания и общую слабость мышц. Существует характерная ригидность пассивных движений по типу «свинцовой трубы». Другой важной особенностью заболевания является тремор конечностей, возникающий в покое и уменьшающийся во время движений.

[0255] Болезнь Паркинсона, этиология которой неизвестна, относится к группе наиболее распространенных двигательных расстройств, называемых паркинсонизмом, которые поражают приблизительно одного человека на тысячу. Данные другие расстройства, сгруппированные под названием паркинсонизм, могут возникать в результате вирусной инфекции, сифилиса, атеросклероза, и травмы, и воздействия токсичных химических веществ и наркотических веществ. При этом полагают, что ненадлежащая потеря синаптической стабильности может привести к нарушению нейронных цепей и к заболеваниям головного мозга. Несмотря на результат генетики, применение лекарственных средств, процесс старения, вирусные инфекции или другие различные причины, дисфункция в нейронной связи считается основной причиной многих неврологических заболеваний, таких как БП (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214).

[0256] Независимо от причины заболевания основным патологическим признаком является дегенерация дофаминергических клеток в базальных ганглиях, в частности в черной субстанции. Вследствие преждевременной гибели нейронов, содержащих дофамин, в черной субстанции, самая большая структура базальных ганглиев, стриатум, будет иметь меньший вклад от черной субстанции, что приведет к уменьшенному высвобождению дофамина. Понимание основной патологии привело к появлению первого успешного способа

лечения, который может облегчить болезнь Паркинсона. Практически все подходы к терапии заболевания основаны на замене дофамина. Лекарственные средства, используемые в настоящее время для лечения, могут быть преобразованы в дофамин после преодоления гематоэнцефалического барьера, или они могут усилить синтез дофамина и сократить его распад. К сожалению, это не помогает основному патологическому явлению, дегенерации клеток в черной субстанции. Заболевание продолжает прогрессировать, и часто через определенное время заместительная терапия дофамином теряет свою эффективность.

[0257] Изобретение предоставляет способы и композиции для лечения БП с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования БП. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с БП. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для улучшения двигательных/когнитивных нарушений, симптоматических при болезни Паркинсона. Кроме того, способы и композиции раскрытия могут быть пригодными для лечения нарушений памяти, симптоматических при болезни Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с БП, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0258] Существует ряд животных моделей для БП. Типичные животные модели для БП включают резерпиновую модель, метамфетаминовую модель, 6-гидроксидофаминовую (6-OHDA) модель, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридиновую (МФТП) модель, модель паракват (PQ)-Манеб, ротеноновую модель, 3-нитротирозиновую модель и генетические модели с использованием трансгенных мышей. Трансгенные модели включают мышей, которые

сверхэкспрессируют α-синуклеин, экспрессируют человеческие мутантные формы α-синуклеина, или мышей, которые экспрессируют мутации LRKK2. См. обзор данных моделей Ranjita B. et al. (Ranjita B. et al. *BioEssays* **2002**, 24, 308-318). Дополнительную информацию о данных животных моделях можно легко получить в Jackson Laboratories (см. также http://research.jax.org/grs/parkinsons.html), а также в многочисленных публикациях, раскрывающих применение данных проверенных моделей.

[0259] Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения БП или когнитивного нарушения, связанного с БП, может быть оценена на любой из вышеуказанных животных моделей БП, также как у людей с БП, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Аутизм

[0260] Аутизм представляет собой нарушение нервно-психического развития, характеризующееся дисфункцией в трех основных поведенческих показателях: повторяющееся поведение, социальный дефицит и когнитивный дефицит. Область повторяющегося поведения включает компульсивное поведение, необычную привязанность к объектам, жесткое следование установившемуся режиму или ритуалам и повторяющиеся двигательные манеры, такие как стереотипия и самостимулирующее поведение. Измерение социального дефицита включает дефицит социального взаимодействия, отсутствие зрительного контакта, снижение способности вести разговор и ослабленные ежедневные навыки общения. Когнитивный дефицит может включать языковые нарушения. Аутизм является инвалидизирующим неврологическим расстройством, которое поражает тысячи американцев и охватывает ряд подтипов с различными предполагаемыми причинами и несколькими документированными улучшающими способами лечения. Расстройства аутистического спектра могут присутствовать при рождении или могут иметь позднее начало, например, в возрасте двух или трех лет. Не существует ярко выраженных биологических маркеров аутизма. Диагностика расстройства проводится с учетом степени соответствия ребенка поведенческому синдрому, который характеризуется плохими коммуникативными способностями, специфичностью социальных и когнитивных способностей и неадаптивными моделями поведения. Дисфункция в нейронной связи

считается одной из основных причин аутизма (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214). Недавние исследования показали, что существует $ГАМК_A$ α5-дефицит при расстройстве аутистического спектра (РАС), и поддерживаются дальнейшие исследования системы ГАМК при данном расстройстве (Mendez MA, et al. Neuropharmacology. 2013, 68:195-201).

[0261] Изобретение также предоставляет способы и композиции для лечения аутизма с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования аутизма. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с аутизмом. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение или когнитивный дефицит. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для улучшения двигательных/когнитивных нарушений, симптоматических при аутизме. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с аутизмом, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0262] Модель вальпроевой кислоты (ВПК) аутизма у крыс с использованием электрофизиологических методов in vitro, установленная Rodier et al. (Rodier, P. M. et al. *Reprod. Toxicol.* **1997**, 11, 417-422), является одной из наиболее исчерпывающих достоверных основанных на повреждениях животных моделей аутизма и основана на наблюдении, что беременные женщины, получавшие ВПК в 1960-х годах в течение ограниченного интервала времени эмбриогенеза, имели гораздо более высокий риск рождения аутичного ребенка, чем нормальная популяция. У потомства беременных крыс, подвергшихся воздействию ВПК, наблюдаются некоторые анатомические и поведенческие симптомы, типичные для аутизма, такие как уменьшенное количество

церебеллярных нейронов Пуркинье, нарушенное социальное взаимодействие, повторяющиеся формы поведения, также как другие симптомы аутизма, включая усиленную обработку памяти страха. См. Rinaldi T. et al. *Frontiers in Neural Circuits,* **2008**, 2, 1-7. Другая мышиная модель BTBR T+tf/J (BTBR) мышей, достоверная модель с устойчивыми поведенческими фенотипами, относящимися к трем диагностическим поведенческим симптомам аутизма – необычным социальным взаимодействиям, нарушению коммуникации и повторяющемуся поведению – использовалась для исследования эффективности селективного отрицательного аллостерического модулятора рецептора mGluR5, GRN-529. *См., например*, Silverman J. L. et al. Sci Transl. Med. **2012**, 4, 131. Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения аутизма или когнитивных нарушений, связанных с аутизмом, может быть оценена на модели аутизма у крыс, обработанных ВПК, или BTBR T+tf/J (BTBR) мышиной модели, также как у людей с аутизмом, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Умственная отсталость

[0263] Умственная отсталость представляет собой распространенное расстройство, характеризующееся значительно нарушенной когнитивной функцией и дефицитом адаптивного поведения. Умственная отсталость часто определяется как коэффициент умственного развития (IQ) менее 70. Наследственные причины находятся среди многих основных причин умственной отсталости. Дисфункция в нейронной связи также считается одной из основных причин умственной отсталости (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214).

[0264] В некоторых случаях умственная отсталость включает, но не ограничивается ими, синдром Дауна, велокардиофациальный синдром, фетальный алкогольный синдром, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Вильямса, фенилкетонурию (ФКУ), синдром Смита-Лемли-Опица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелана-МакДермида, Синдром Моуата-Вильсона, цилиопатию, синдром Лоу и Х-сцепленную умственную отсталость, тип Сидериуса. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает комбинацию врожденных пороков, включая некоторую степень умственной отсталости, характерные черты лица и часто пороки сердца,

повышенную восприимчивость к инфекциям, проблемы со зрением и слухом и другие патологии. Синдром ломкой Х-хромосомы представляет собой распространенную форму наследственной умственной отсталости, встречающуюся с частотой 1 на 4000 мужчин и 1 на 8000 женщин. Синдром также характеризуется задержкой психического развития, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и аутистическим поведением. Не существует эффективного лечения синдрома ломкой Х-хромосомы.

[0265] Настоящее изобретение предусматривает лечение легкой умственной отсталости, умеренной умственной отсталости, тяжелой умственной отсталости, глубокой умственной отсталости и умственной отсталости неустановленной степени тяжести. Такая умственная отсталость может быть, но не обязательно, связана с хромосомными изменениями (например, синдромом Дауна вследствие трисомии 21), наследственностью, беременностью и перинатальными проблемами и другими тяжелыми психическими расстройствами. Данное изобретение предоставляет способы и композиции для лечения умственной отсталости с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования умственной отсталости. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с умственной отсталостью. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивный дефицит/нарушение. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для улучшения двигательных/когнитивных нарушений, симптоматических при умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с умственной отсталостью, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0266] Несколько животных моделей были разработаны для умственной отсталости. Например, была разработана модель мыши с

нокаутом гена для синдрома ломкой X-хромосомы. Синдром ломкой X-хромосомы является распространенной формой умственной отсталости, вызванной отсутствием белка FMR1, FMRP. Были идентифицированы два гомолога FMRP, FXR1P и FXR2P. FXR2P демонстрирует сильную экспрессию в головном мозге и яичках, как FMRP. Полагают, что как мыши с нокаутом *Fxr2* и *Fmr1*, так и мыши с двойным нокаутом *Fmr1/Fxr2* являются пригодными моделями умственной отсталости, такой как синдром ломкой X-хромосомы. См. Bontekoe C. J. M. et al. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11 (5): 487-498. Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения умственной отсталости или когнитивного дефицита/нарушения, связанного с умственной отсталостью, может быть оценена на данных моделях мышей и других животных моделях, разработанных для умственной отсталости, также как у людей с умственной отсталостью, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Компульсивное поведение (обсессивно-компульсивное расстройство)

[0267] Обсессивно-компульсивное расстройство («ОКР») представляет собой психическое состояние, которое чаще всего характеризуется навязчивыми, повторяющимися, беспокоящими мыслями (навязчивыми идеями), приводящими к компульсивному поведению и сознательным действиям, что человек чувствует, что он должен выполнить (компульсивность). Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные показывают, что ОКР является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в Соединенных Штатах. Некоторые исследования предполагают, что распространенность ОКР составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически признанного ОКР значительно ниже, что позволяет предположить, что у многих людей с данным расстройством диагноз может отсутствовать. ОКР у пациентов часто диагностирует психолог, психиатр или психоаналитик в соответствии с диагностическими критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 4-е издание переработанное (DSM-IV-TR) (2000), которые включают характеристики навязчивых идей и компульсивности. Характеристики навязчивых идей включают: (1) повторяющиеся и постоянные мысли, побуждения или образы, которые воспринимаются как навязчивые и вызывают выраженное беспокойство или дистресс; (2) мысли,

побуждения или образы являются не просто чрезмерными волнениями о реальных проблемах и (3) человек пытается игнорировать, или подавлять такие мысли, побуждения или образы, или нейтрализовать их с помощью других мыслей или действий. Человек осознает, что навязчивые мысли, побуждения или образы являются продуктом его или ее собственного разума и не основаны на реальности. Характеристики компульсивности включают: (1) повторяющееся поведение или сознательные действия, которые человек чувствует, что вынужден выполнять в ответ на компульсивность или в соответствии с правилами, которые должны строго применяться; (2) поведение или сознательные действия направлены на предотвращение или сокращение дистресса или предотвращение какого-либо страшного события или ситуации; однако данное поведение или сознательные действия фактически не связаны с проблемой, или они являются чрезмерными.

[0268] Люди с ОКР обычно выполняют задачи (или компульсивность), чтобы найти облегчение от связанного с навязчивым состоянием чувства тревоги. Повторяющееся поведение, такое как мытье рук, подсчет, проверка или чистка часто выполняются с надеждой предотвратить навязчивые мысли или заставить их уйти. Выполнение данных «ритуалов», однако, обеспечивает только временное облегчение. У людей с ОКР также может быть диагностирован спектр других психических расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, нервная анорексия, паническая атака или шизофрения.

[0269] Дисфункция в нейронной связи считается одной из основных причин обсессивного расстройства (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214). Исследования показывают, что ОКР может быть связано с ненормальными уровнями нейротрансмиттера, называемого серотонином. Первоочередное лечение ОКР состоит из поведенческой терапии, когнитивной терапии и лекарственных препаратов. Лекарственные препараты для лечения включают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как пароксетин (Сероксат™, Паксил®, Ксетанор™, Паромерк™, Рексетин™), сертралин (Золофт®, Стимулотон™), флуоксетин (Прозак®, Биоксетин™), эсциталопрам (Лексапро®) и флувоксамин (Лувокс®), также как трициклические антидепрессанты, в частности кломипрамин (Анафранил®). Бензодиазепины также используются в лечении. Однако вплоть до 40-60% пациентов не могут адекватно

реагировать на терапию СИОЗС, а еще большая часть пациентов не испытывает полной ремиссии своих симптомов.

[0270] Изобретение предоставляет способы и композиции для лечения ОКР с использованием агониста α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора (*например*, положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора), такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования ОКР. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с ОКР. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение или когнитивный дефицит. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для лечения когнитивного дефицита при ОКР и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с ОКР. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с ОКР, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0271] Для ОКР была разработана модель сенсибилизированных квинпиролом крыс. Компульсивная проверка поведения сенсибилизированных квинпиролом крыс подвергали прерыванию, что является качественной характеристикой компульсивности ОКР. Кроме того, для оценки эффектов нового агониста 5-HT2C-рецептора WAY-163909 использовали модель вызванной расписанием полидипсии (SIP) у грызунов обсессивно-компульсивного расстройства. *См.*, *например*, Rosenzweig-Lipson S. et al. Psychopharmacology (Berl) **2007**, 192, 159-70. Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения ОКР, или когнитивного нарушения, или когнитивного нарушения, связанного с ОКР, может быть оценена на вышеуказанных животных моделях и других животных моделях, разработанных для ОКР, также как у людей с ОКР, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Наркотическая зависимость

[0272] Наркотическая зависимость (*например*, наркомания, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Зависимость не возникает мгновенно при воздействии вещества злоупотребления. Скорее, она включает множественные, сложные нейронные адаптации, которые развиваются с различными временными курсами, находящимися в диапазоне от часов до дней и месяцев (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, 8, 844-858). Путь к зависимости обычно начинается с сознательного употребления одного или более контролируемых веществ, таких как наркотические вещества, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое из ряда других таких контролируемых веществ. Со временем при длительном использовании контролируемого вещества(веществ) сознательная способность воздерживаться от контролируемого вещества(веществ) снижается вследствие влияния продолжительного использования на функцию мозга и, следовательно, на поведение. По существу, наркотическая зависимость обычно характеризуется навязчивой тягой, поиском и применением вещества, которая сохраняется даже перед лицом негативных последствий. Тяга может представлять изменения в основной нейробиологии пациента, которые, вероятно, должны быть рассмотрены существенным образом, если нужно добиться выздоровления. Во многих случаях наркотическая зависимость также характеризуется абстинентными симптомами, которые для некоторых веществ представляют угрозу для жизни (*например*, алкоголь, барбитураты), а в других случаях могут привести к значительной заболеваемости (которая может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и повышенное потоотделение), дистрессу и пониженной способности к выздоровлению. Например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одной из таких наркотических зависимостей. Алкоголизм, в первую очередь, характеризуется четырьмя симптомами, которые включают тягу, потерю контроля, физическую зависимость и привыкание. Данные симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ. Тяга к алкоголю, как и к другим контролируемым веществам, часто так же сильна, как потребность в еде или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на тяжелые последствия для семьи, здоровья и/или юридические последствия.

[0273] Недавняя работа, изучающая влияние злоупотребления алкоголем, стимуляторами ЦНС и опиатами на центральную нервную систему (ЦНС), продемонстрировала целый ряд неблагоприятных

эффектов, связанных с психическим здоровьем, включая вызванные употреблением психоактивных веществ нарушения когнитивной деятельности. См. Nyberg F. *Cognitive Impairments in Drug Addicts*, Chapter 9. В некоторых лабораториях и клиниках наблюдаются существенные нарушения функции мозга, вызванные данными нароктическими средствами. Среди вредных воздействий на мозг веществ, вызывающих злоупотребление, наблюдаются такие, которые способствуют ускоренному старению. Наблюдение, которому уделялось особое внимание в последние годы, заключается в том, что у хронических потребителей наркотических средств наблюдается выраженное ухудшение в областях мозга, связанных с исполнительной функцией и функцией памяти. Отмеченная нейроадаптация, вызванная наркотическими средствами, такими как алкоголь, стимуляторы ЦНС и опиаты, включает пониженный нейрогенез в субгранулярной зоне (СГЗ) гиппокампа. В действительности, было сделано предположение, что пониженный нейрогенез у взрослых в СГЗ может изменить функцию гиппокампа таким образом, что это способствует рецидиву и сохранению аддиктивного поведения. Это также повышает вероятность того, что пониженный нейрогенез может способствовать развитию когнитивных нарушений, вызванных данными наркотическими веществами.

[0274] Изобретение предоставляет способы и композиции для лечения наркотической зависимости с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования наркотической зависимости. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с наркотической зависимостью. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для лечения когнитивного нарушения и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с наркотической зависимостью. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с наркотической зависимостью, включающий стадию

введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0275] Некоторые животные модели были разработаны для изучения наркотической зависимости. Например, для изучения нейробиологии алкоголизма была разработана модель генетически отобранных марчиган-сардинских предпочитающих алкоголь крыс. См. Ciccocioppo R. et al. *Substance addiction Biology* **2006**, 11, 339-355. Эффективность способов и композиций данного изобретения для лечения наркотической зависимости или когнитивного нарушения, связанного с наркотической зависимостью, также может быть оценена на животных моделях наркотической зависимости, также как у людей с наркотической зависимостью, используя различные когнитивные тесты, известные в данной области техники, как обсуждено в настоящем описании.

Рак головного мозга

[0276] Рак головного мозга представляет собой рост аномальных клеток в тканях головного мозга, обычно связанный с ростом злокачественных опухолей головного мозга. Опухоли головного мозга растут и давят на близлежащие участки мозга, что может помешать данной части мозга работать должным образом. Рак головного мозга редко распространяется в другие ткани за пределами головного мозга. Степень опухоли, основанная на том, как аномальные раковые клетки выглядят под микроскопом, может использоваться для определения различий между медленно и быстро растущими опухолями. Опухоли головного мозга классифицируются по типу клеток, из которых, по-видимому, возникает опухоль. Диффузные, фибриллярные астроцитомы являются наиболее распространенным типом первичной опухоли головного мозга у взрослых. Данные опухоли подразделяются гистопатологически на три степени злокачественности: астроцитома II степени Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анапластическая астроцитома III степени ВОЗ и мультиформная глиобластома (МГБ) IV степени ВОЗ. Астоцитомы II степени ВОЗ являются наиболее медленно развивающимися из спектра диффузных астроцитом. Астроцитомы демонстрируют существенную тенденцию проникать в окружающий мозг, затрудняя пробный курс лечения при местном контроле. Данные инвазивные способности часто проявляются при опухолях как низкой, так и высокой степени.

[0277] Мультиформная глиобластома является наиболее злокачественной стадией астроцитомы, при этом время выживания для большинства пациентов составляет менее 2 лет. Гистологически данные опухоли характеризуются плотной насыщенностью клетками, высокими показателями пролиферации, эндотелиальной пролиферацией и фокальным некрозом. Высокая пролиферативная природа данных поражений, вероятно, обусловлена множественными митогенными эффектами. Одним из отличительных признаков МГБ является эндотелиальная пролиферация. Множество ангиогенных факторов роста и их рецепторы обнаружены в МГБ.

[0278] Существуют биологические подмножества астроцитом, которые могут отражать клиническую гетерогенность, наблюдаемую в данных опухолях. Данные подмножества включают глиомы ствола головного мозга, которые являются формой детской диффузной, фибриллярной астроцитомы, которая часто сопровождается злокачественным течением. МГБ ствола головного мозга имеют генетические особенности у взрослых, так что поражают более молодых пациентов. Плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) представляет собой поверхностную астроцитарную опухоль низкой степени тяжести, которая преимущественно поражает молодых людей. Хотя данные опухоли имеют необычный гистологический вид, они, как правило, представляют собой медленно растущие опухоли, которые могут быть подвержены хирургическому лечению. Однако некоторые ПКА могут возвращаться как МГБ. Пилоцитарная астроцитома является самой распространенной астроцитарной опухолью у детей и клинически и гистопатологически отличается от диффузной, фибриллярной астроцитомы, которая поражает взрослых. Пилоцитарные астроцитомы не имеют таких же геномных изменений, как диффузные, фибриллярные астроцитомы. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА) представляют собой перивентрикулярные астроцитарные опухоли низкой степени тяжести, которые обычно связаны с туберозном склерозом (ТС), и гистологически идентичны так называемым «свечам-желобкам», которые выстилают желудочки у пациентов с ТС. Подобно другим опухолевым поражениям при ТС, они являются медленно растущими и могут быть больше похожи на гамартомы, чем истинные новообразования. Десмопластическая церебральная астроцитома младенчества (ДЦАМ) и десмопластическая инфантильная ганглиоглиома (ДИГГ) представляют собой крупные поверхностные,

обычно кистозные, доброкачественные астроцитомы, которые поражают детей в течение первого года или двух лет жизни.

[0279] Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы (смешанные глиомы) представляют собой диффузные, обычно церебральные опухоли, которые клинически и биологически наиболее тесно связаны с диффузными, фибриллярными астроцитомами. Однако, опухоли встречаются гораздо реже, чем астроцитомы и обычно имеют прогнозы лучше, чем диффузные астроцитомы. Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы могут прогрессировать или до анапластической олигодендроглиомы III степени ВОЗ, или анапластической олигоастроцитомы, или до МГБ IV степени ВОЗ. Таким образом, генетические изменения, которые приводят к олигодендроглиальным опухолям, представляют собой еще один путь к МГБ.

[0280] Эпендимомы представляют собой клинически разнообразную группу глиом, которые варьируют от агрессивных внутрижелудочковых опухолей у детей до доброкачественных опухолей спинного мозга у взрослых. Переходы эпендимомы в МГБ являются редкими. Опухоли сосудистого сплетения также представляют собой разнообразную группу опухолей, которые преимущественно встречаются в желудочковой системе, начиная от агрессивных супратенториальных внутрижелудочковых опухолей у детей и заканчивая доброкачественными опухолями мостомозжечкового угла у взрослых. Опухоли сосудистого сплетения иногда регистрировались у пациентов с синдромом Ли-Фраумени и болезнью Гиппеля-Линдау (БГЛ).

[0281] Медуллобластомы представляют собой очень злокачественные, примитивные опухоли, которые возникают в задней черепной ямке, преимущественно у детей. Медуллобластома представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль головного мозга у детей. Самый смертельный подтип медуллобластомы демонстрирует высокую экспрессию гена α5-субъединицы $ГАМК_A$-рецептора и амплификацию MYC. *См., например*, J Biomed Nanotechnol. 2016 Jun;12(6):1297-302.

[0282] Менингиомы представляют собой распространенные внутричерепные опухоли, которые возникают в оболочках головного мозга и сжимают расположенный ниже мозг. Менингиомы обычно являются доброкачественными, но некоторые «атипичные» менингиомы могут рецидивировать локально, и некоторые менингиомы являются откровенно злокачественными и могут поражать мозг или метастазировать. Атипичные и злокачественные менингиомы

встречаются не так часто, как доброкачественные менингиомы. Шванномы представляют собой доброкачественные опухоли, которые возникают в периферических нервах. Шванномы могут возникать в черепных нервах, в частности в вестибулярной части восьмого черепного нерва (вестибулярные шванномы, акустические невриномы), где они представлены в виде масс мостомозжечкового угла. Гемангиобластомы представляют собой опухоли неопределенного происхождения, которые состоят из эндотелиальных клеток, перицитов и так называемых стромальных клеток. Данные доброкачественные опухоли чаще всего встречаются в мозжечке и спинном мозге молодых людей. Множественные гемангиобластомы характерны для болезни Гиппеля-Линдау (БГЛ). Гемангиоперицитомы (ГПЦ) представляют собой дуральные опухоли, которые могут проявлять локально агрессивное поведение и могут метастазировать. Гистогенез дуральной гемангиоперицитомы (ГПЦ) долгое время обсуждался, причем некоторые авторы классифицировали ее как отдельную структуру, а другие классифицировали ее как подтип менингиомы.

[0283] Изобретение предоставляет способы и композиции для лечения рака головного мозга (например, опухолей головного мозга, как описано в настоящей заявке) с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-рецептора, такого как выбранный из соединений, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций, изомеров, или их комбинаций, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования рака головного мозга. В определенных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с раком головного мозга. В определенных вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Например, способы и композиции раскрытия могут быть использованы для лечения когнитивного нарушения и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с раком головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставлен способ сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта с раком головного мозга, включающий стадию введения указанному объекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли,

гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль головного мозга представляет собой медуллобластому.

Критерии области исследований (RDoC)

[0284] Изобретение дополнительно предоставляет способы и композиции для лечения нарушения при неврологических расстройствах и психоневрологических состояниях с использованием положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с таким нарушением. В другом аспекте изобретения предоставлены способы и композиции для сохранения или улучшения когнитивной функции у объекта, нуждающегося в таком лечении, с использованием соединения изобретения, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

[0285] Ожидается, что критерии области исследования (RDoC) дополняют клинические критерии, такие как DSM и МКБ для диагностики заболевания и нарушений, оказывающих влияние на нервную систему (*см., например, Am. J. Psychiatry* **167**:7 (2010)). RDoC предназначен для обеспечения классификации, основанной на открытиях в области геномики и неврологии, также как клинических наблюдениях. Высокая экспрессия α5-содержащих $ГАМК_А$-рецепторов в определенных нервных цепях в нервной системе может быть терапевтическими целями для дисфункции нервной цепи, выявленной при RDoC.

Исследования связывания α5-субъединицы $ГАМК_А$ и активности положительного аллостерического модулятора рецептора

[0286] Сродство исследуемых соединений к рецептору $ГАМК_А$, содержащему α5-субъединицу $ГАМК_А$, можно определить с использованием исследований связывания с рецептором, которые известны в данной области техники. *См., например*, патент США № 7642267 и патент США № 6743789, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

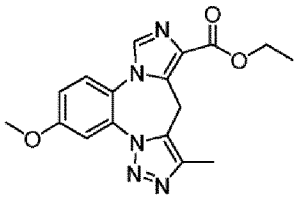
[0287] Активность исследуемых соединений в качестве положительного аллостерического модулятора α5-содержащего $ГАМК_А$-Р может быть проверена с помощью электрофизиологических методов,

известных в данной области техники. *См., например*, патент США № 7642267 и Guidotti *et al.*, Psychopharmacology 180: 191-205, 2005. Активность положительного аллостерического модулятора может быть исследована, например, с помощью анализа ГАМК-индуцированной проводимости хлорид-ионов $ГАМК_А$-рецепторов, содержащих α5-субъединицу $ГАМК_А$. Клетки, экспрессируюшие такие рецепторы, могут подвергаться воздействию эффективного количества соединения изобретения. Такие клетки могут взаимодействовать *in vivo* с соединениями изобретения в результате контакта с жидкостью организма, содержащей соединение, например, при контакте с цереброспинальной жидкостью. Исследования *in vitro* могут быть проведены с помощью взаимодействия клеток с соединением изобретения в присутствии ГАМК. Увеличенная ГАМК-индуцированная проводимость хлорида в клетках, экспрессирующих $ГАМК_А$-рецепторы, содержащие α5 субъединицы $ГАМК_А$, в присутствии исследуемого соединения будет означать активность положительного аллостерического модулятора указанного соединения. Такие изменения в проводимости можно обнаружить, *например*, с помощью использования анализа фиксации напряжения, проводимого на ооцитах *Xenopus*, инъецированных мРНК субъединицей $ГАМК_А$-рецептора (включая РНК α5 субъединицу $ГАМК_А$), клетках HEK 293, трансфицированных плазмидами, кодирующими субъединицы $ГАМК_А$-рецептора, или *in vivo*, *ex vivo* или культивируемых нейронах.

[0288] Специалисту в данной области техники будет понятно, что способы, описанные в настоящей заявке, могут быть адаптированы и модифицированы в соответствии с рассматриваемой заявкой, и что способы, описанные в настоящей заявке, могут использоваться в других подходящих заявках, и что такие другие дополнения и модификации не будут выходить за рамки данной заявки.

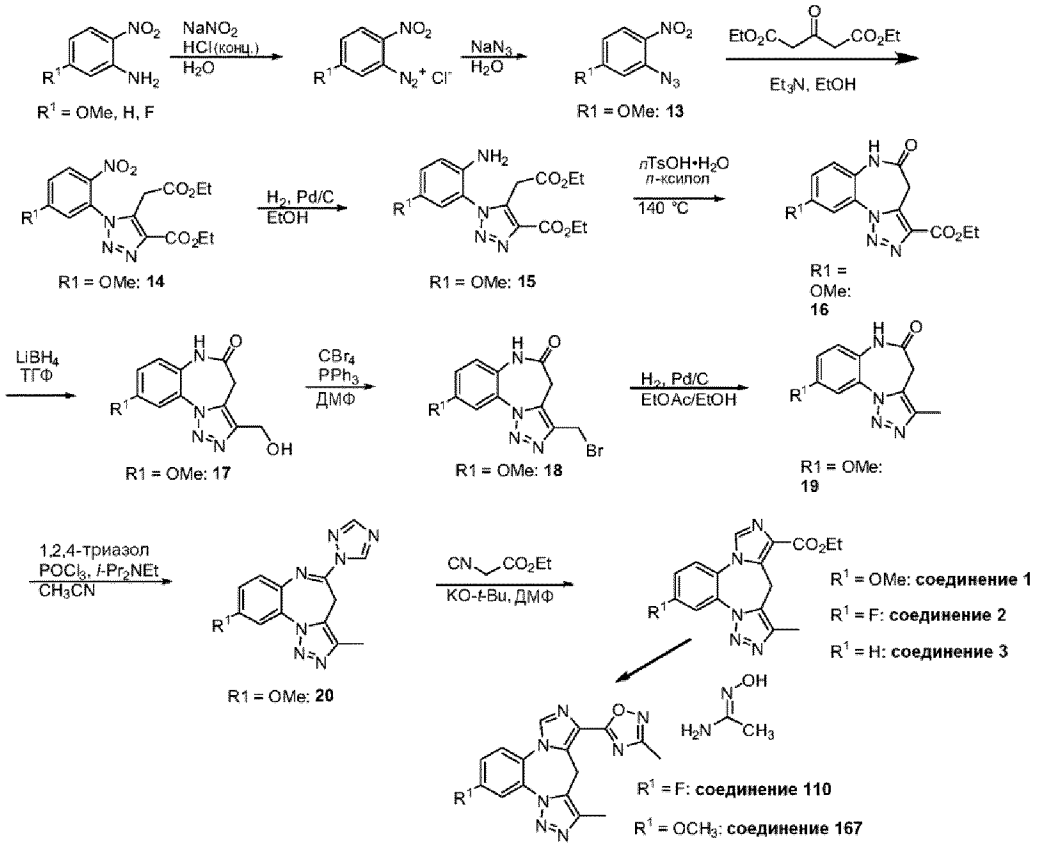
[0289] Данное изобретение можно лучше понять из следующих Примеров. Однако специалисту в данной области техники будет легко очевидно, что описанные определенные способы и результаты только иллюстрируют изобретение, как описано более подробно в вариантах осуществления, за которыми они следуют.

Пример 1: Синтез Соединения 1



1

Схема 11.



[0290] К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-нитроанилина (5 г, 29,7 ммоль) в HCl (конц. 39 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (2,05 г, 29,7 ммоль) в H_2O (19 мл). Внутреннюю температуру поддерживали ниже 10°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Соль диазония собирали фильтрованием и использовали в следующей стадии. К соли диазония в кристаллизаторе при быстром перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли раствор NaN_3 (1,93 г, 29,6 ммоль) в H_2O (7 мл). После прекращения выделения газа (3 ч) его отфильтровывали. Собранное твердое вещество перекристаллизовывали из MeOH с получением 4,342 г (выход 75% за 2 стадии) продукта **13** в виде желтого твердого вещества. К смеси фенилазида **13** (1,94 г, 10 ммоль) и диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (2,20 мл, 12 ммоль) в EtOH (40 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (1,67 мл, 12 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 60 ч

исходная суспензия превращалась в прозрачный желтый раствор. Раствор концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, от 10% до 40% EtOAc в гексане) с получением 2,905 г триазола **14** в виде желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 379.

[0291] Вышеуказанный триазол **14** (2,95 г, 7,66 ммоль) в EtOH (50 мл) с Pd/C (10 масс.%, 407 мг, 0,38 ммоль) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) в течение 24 ч. Его отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля от 10% до 50% EtOAc в гексане) с получением 2,453 г анилина **15** в виде белого твердого вещества. (выход 70% за две стадии.) МС: [M+1] = 349.

[0292] Соединение **15** (2,45 г, 7,03 ммоль) и каталитическое количество *п*-TsOH□H_2O (24 мг) в *п*-ксилоле (30 мл) нагревали на масляной бане при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали холодным EtOAc. После сушки оно представляло 1,88 г (выход 88%) лактама **16**. МС: [M+1] = 303.

[0293] К суспензии сложного эфира лактама **16** (837 мг, 2,77 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 1,39 мл, 2,78 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, добавляли еще $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 0,28 мл, 0,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 24 часов. К реакционной смеси добавляли смесь EtOAc/EtOH (10 мл/10 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc/CH_2Cl_2/MeOH и добавляли свободный силикагель. После испарения летучих растворителей твердое вещество загружали в колонку *RediSep* с 24 г силикагеля. Хроматография (растворитель A: EtOAc, растворитель B: 10:1 об./об. CH_2Cl_2/MeOH; градиентный элюент: от A до B) обеспечивала 540 мг (выход 75%) спирта **17** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 261.

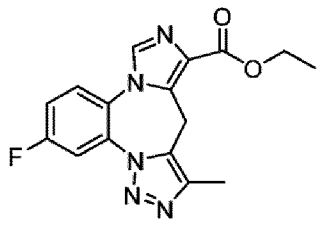
[0294] К раствору спирта **17** (105,4 мг, 0,40 ммоль) и CBr_4 (336 мг, 1,01 ммоль) в ДМФ (3 мл) медленно добавляли раствор PPh_3 (255 мг, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) более 20 мин. После добавления ТСХ показала, что реакция завершилась. Для гашения реакции добавляли воду и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка

RediSep с 12 г силикагеля, CH_2Cl_2 до 30% EtOAc в CH_2Cl_2) предоставляла 439,2 мг смеси бромида **18** ([M+1] = 324) и Ph_3PO. Вышеуказанную смесь (439 мг) в EtOAc/EtOH (8 мл/8 мл) с Pd/C (10 масс.%, 200 мг, 0,19 ммоль) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) в течение 2 ч, затем отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B: EtOAc; градиентный элюент: от A до B) с получением 99 мг (выход □80% за 2 стадии) продукта **19** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 245.

[0295] В отдельной колбе 1,2,3-триазол (55,3 мг, 0,80 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при 0°C обрабатывали *i*-Pr_2NEt (146 мкл, 0,84 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (23 мкл, 0,25 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактам **19** добавляли одной порцией и полученную суспензию нагревали на масляной бане при 80°C в течение 20 ч. Воду добавляли для гашения реакции. Экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 48,8 мг неочищенного продукта **20**, который использовали непосредственно в следующей стадии. Раствор KO-*t*-Bu (37,2 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) охлаждали до -50°C. Этилизоцианоацетат (40 мкл, 0,36 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Вышеуказанный неочищенный продукт **20** в ДМФ (1 мл) добавляли по каплям. Смесь оставляли нагреваться до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт.

[0296] Хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B: EtOAc; градиентный элюент: от 20% до 80% B в A) с получением 15 мг (выход 21% за 2 стадии) **Соединения 1 (Пример 1)** в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества. МС: [M+1] = 340. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J= 3 Гц), 7,51 (д, 1H, J= 8,5 Гц), 7,14 (дд, 1H, J= 3,0, 8,5 Гц), 4,44 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,95 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

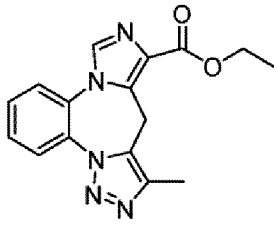
Пример 2: Синтез Соединения 2:



2

[0297] Соединение **Примера 2** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 1**, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением **Соединения 2** в виде светло-коричневого твердого вещества: МС: [M+1] = 328. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,90 (уш.дд, 1H, J= 2,5, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,62 (уш.дд, 1H, J= 5,0, 9,0 Гц), 7,35 (м, 1H), 4,45 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 2,45 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

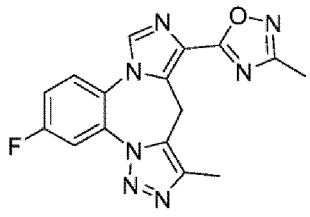
Пример 3: Синтез Соединения 3:



3

[0298] Соединение **Примера 3** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 1**, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением **Соединения 3** в виде светло-желтого твердого вещества: МС: [M+1] = 310; ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 8,161 (уш.д, 1H, J= 8,5 Гц), 7,81 (с, 1H), 7,66 (м, 3H), 4,45 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 2,45 (с, 3H), 1,46 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

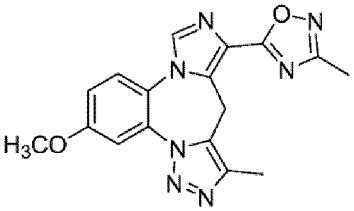
Пример 4: Синтез Соединения 110



[0299] Ацетамидоксим подвергали азеотропной перегонке три раза в толуоле перед использованием. К суспензии ацетамидоксима (30 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 60% NaH в масляной дисперсии (16 мг, 0,4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли сложноэфирное соединение 2 (65 мг, 0,2 ммоль). Пробирку, содержащую сложный

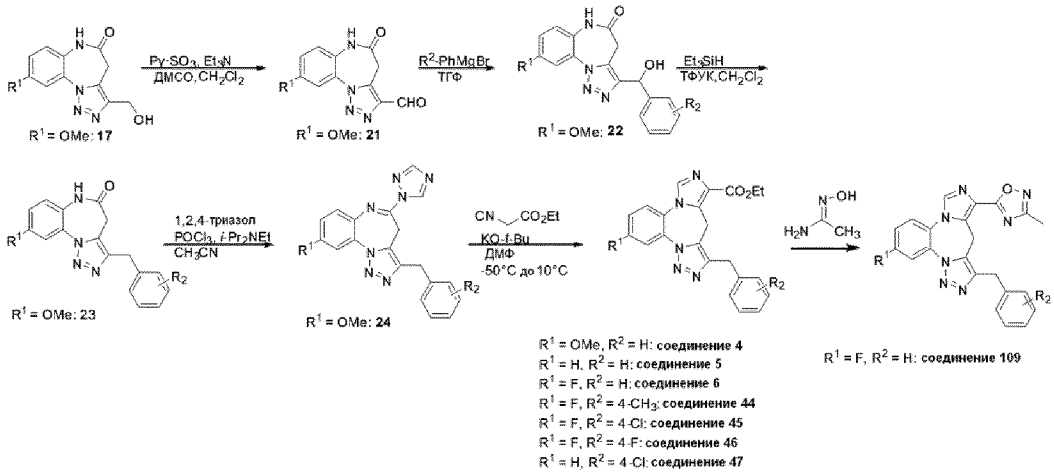
эфир, промывали ТГФ (1 мл), который добавляли к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч 30 мин. Суспензию гасили MeOH. Растворитель испаряли и неочищенное масло очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюировали 70% EtOAc в гексане) с получением 28 мг (выход 41%) продукта. МС: [M+1] = 338. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,92 (1H, дд, J= 2,5, 8,5 Гц), 7,90 (1H, с), 7,67 (1H, дд, J= 4,5, 9,5 Гц), 7,38 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,46 (3H, с).

Пример 5: Синтез Соединения 167

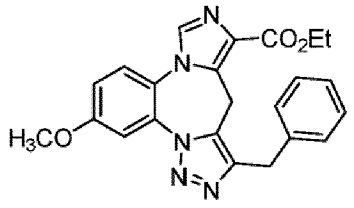


[0300] Соединение получали аналогично из **Соединения 1** с получением **Соединения 167:** МС: [M+1] = 350. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, с), 7,65 (1H, д, J= 3 Гц), 7,55 (1H, д, J= 9 Гц), 7,17 (1H, дд, J= 2,5, 9 Гц), 3,96 (3H, с), 2,5 (3H, с), 2,45 (3H, с).

Схема 12.



Пример 6: Синтез Соединения 4:



4

[0301] К раствору соединения **17**, полученному как в **Примере 1** (260 мг), в ДМСО (4 мл) и CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли Et_3N (0,7 мл,

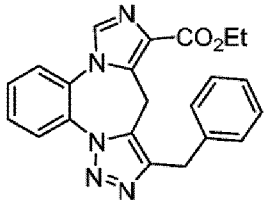
5 ммоль) с последующим добавлением Py□SO_3 (398 мг, 2,5 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 198,5 мг неочищенного альдегида **21**, который использовали без дополнительной очистки. К суспензии альдегида **21** (198,5 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли PhMgBr (1 М в ТГФ, 1,54 мл, 1,54 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc.

[0302] Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 252,9 мг бензилового спирта **22** в виде коричневого пенистого твердого вещества. Его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору вышеуказанного неочищенного спирта **22** в CH_2Cl_2 (8 мл) с Et_3SiH (0,60 мл, 3,76 ммоль) добавляли ТФУК (0,64 мл, 8,27 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрирования остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, от 20% до 80% EtOAc в гексане) с получением 34,1 мг (выход 12% за четыре стадии) восстановленного продукта **23** в виде белого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 321.

[0303] В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (27 мг, 0,39 ммоль) в CH_3CN (0,5 мл) при 0°C обрабатывали *i*-Pr_2NEt (72 мкл, 0,41 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (11 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактамное вещество **23** (32,2 мг, 0,1 ммоль, твердое вещество) добавляли к реакционной смеси одной порцией и нагревали на масляной бане при 80°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и наблюдали кремообразный твердый осадок. Добавляли воду (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Твердый осадок собирали фильтрованием и промывали 0,5 мл воды с последующей сушкой при высоком вакууме с получением 15,8 мг (выход 42%) аддукта **24** в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком рассыпчатого твердого вещества. МС: [M+1] = 372. Раствор KO-*t*-Bu (9,5 мг, 85 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) охлаждали до -50°C. Этилизоцианоацетат (10,4 мкл, 95 мкмоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч.

Триазоламидин **24** (15,8 мг, 42 мкмоль, твердое вещество) добавляли одной порцией. Перемешиваемую смесь оставляли нагреваться до 10°C в течение 1 ч и выдерживали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля. Растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B: EtOAc; градиентный элюент: A до 50% B в A) предоставляла 16,8 мг (выход 95%) соединения **Примера 6** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 416. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,50 (д, 1H, J= 9,0 Гц) 7,30 (уш.д, 2H, J= 7,0 Гц), 7,29 (уш.д, 2H, 7,5 Гц), 7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H, J= 2,5, 9,0 Гц), 4,41 (к, 2H, J= 7,5 Гц), 4,17 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,43 (т, 3H, 7,5 Гц).

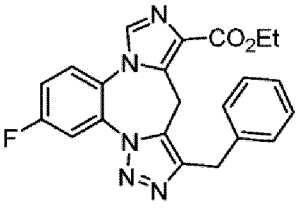
Пример 7: Синтез Соединения 5:



5

[0304] Соединение **Примера 7** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением **Соединения 5** в виде коричневого твердого вещества: МС: [M+1] = 386. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 8,16 (уш.д, 1H, J= 7,0 Гц), 7,81 (с, 1H), 7,60-7,68 (м, 3H), 7,34 (уш.д, 2H, J= 8,0 Гц), 7,29 (уш.д, 2H, J= 7,0 Гц), 7,20 (м, 1H), 4,42 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 4,18 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

Пример 8: Синтез Соединения 6:

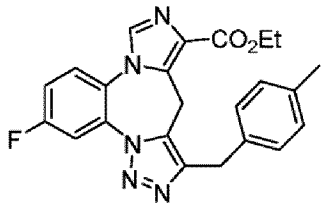


6

[0305] Соединение **Примера 8** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением

соединения **Примера 8** в виде коричневого твердого вещества: МС: [М+1] = 404. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,90 (дд, 1Н, J= 3,5, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1Н), 7,61 (дд, 1Н, J= 5,0, 10,5 Гц), 7,28-7,37 (м, 5Н), 7,21 (м, 1Н), 4,43 (к, 2Н, J= 7,0 Гц), 4,17 (с, 2Н), 1,44 (т, 3Н, J= 7,0 Гц).

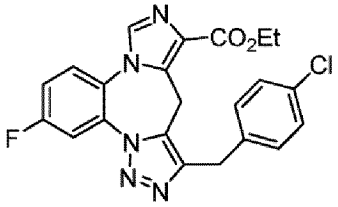
Пример 9: Синтез Соединения 44:



44

[0306] Соединение **Примера 9** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением соединения **Примера 9** в виде коричневатого твердого вещества: МС: [М+1] = 418. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,89 (уш.д, 1Н, J= 9,5 Гц), 7,76 (с, 1Н), 7,60 (дд, 1Н, J= 5,5, 10,0 Гц) 7,35 (уш.т, 1Н, J= 6,0 Гц), 7,22 (уш.д, 2Н, J= 8,5 Гц), 7,09 (уш.д, 2Н, J= 7,5 Гц), 4,43 (к, 2Н, J= 7,5 Гц), 4,12 (с, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 1,44 (т, 3Н, J= 7,5 Гц).

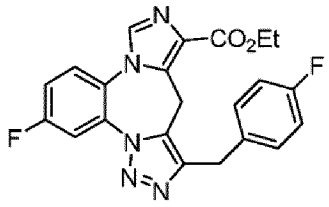
Пример 10: Синтез Соединения 45:



45

[0307] Соединение **Примера 10** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением соединения **Примера 10** в виде коричневатого твердого вещества: МС: [М+1] = 438. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,90 (дд, 1Н, J= 3,0, 8,0 Гц), 7,77 (с, 1Н), 7,61 (дд, 1Н, J= 5,0, 9,0 Гц), 7,36 (м, 1Н), 7,25 (уш.с, 4Н), 4,42 (к, 2Н, J= 7,0 Гц), 4,14 (с, 2Н), 1,44 (т, 3Н, J= 7,0 Гц).

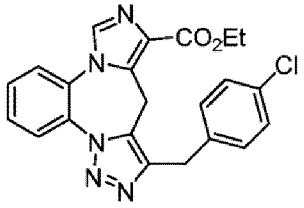
Пример 11: Синтез Соединения 46:



46

[0308] Соединение **Примера 11** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением соединения **Примера 11** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 422. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,90 (дд, 1H, J= 3,0, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J= 5,0, 9,0 Гц), 7,36 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 4,42 (к, 2H, J= 7,5 Гц), 4,14 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J= 7,0Гц).

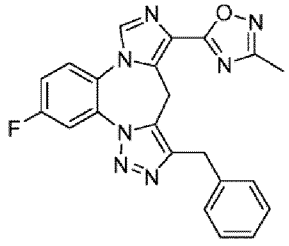
Пример 12: Синтез Соединения 47:



47

[0309] Соединение **Примера 12** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 6**, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного вещества с получением соединения **Примера 12** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 420. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 8,16 (уш.д, 1H, J= 7,0 Гц), 7,80 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,25 (м, 4H), 4,41 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 4,14 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J= 8,0 Гц).

Пример 13: Синтез Соединения 109:

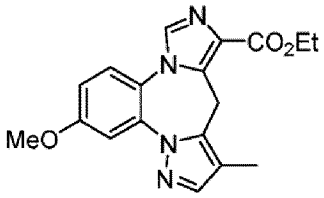


109

[0310] Ацетамидоксим (50 мг, 0,67 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом 3 раза. Добавляли ТГФ (5 мл), затем 60% NaH в масляной дисперсии (25 мг, 0,62 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 2 мл данной суспензии добавляли к сложноэфирному соединению

6 (40 мг, 0,099 ммоль) и полученный раствор нагревали при 70°C в течение 3 ч. Раствор гасили водой. Раствор экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля. Элюировали 50% EtOAc в гексане) предоставляла 6 мг (выход 20%) продукта **Соединения 109** в виде желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 414). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,93 (1H, дд, J= 3, 8,5 Гц), 7,89 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 5,5, 9 Гц), 7,38 (1H, м), 7,23 (5H, м), 4,2 (2H, с), 2,50 (3H, с).

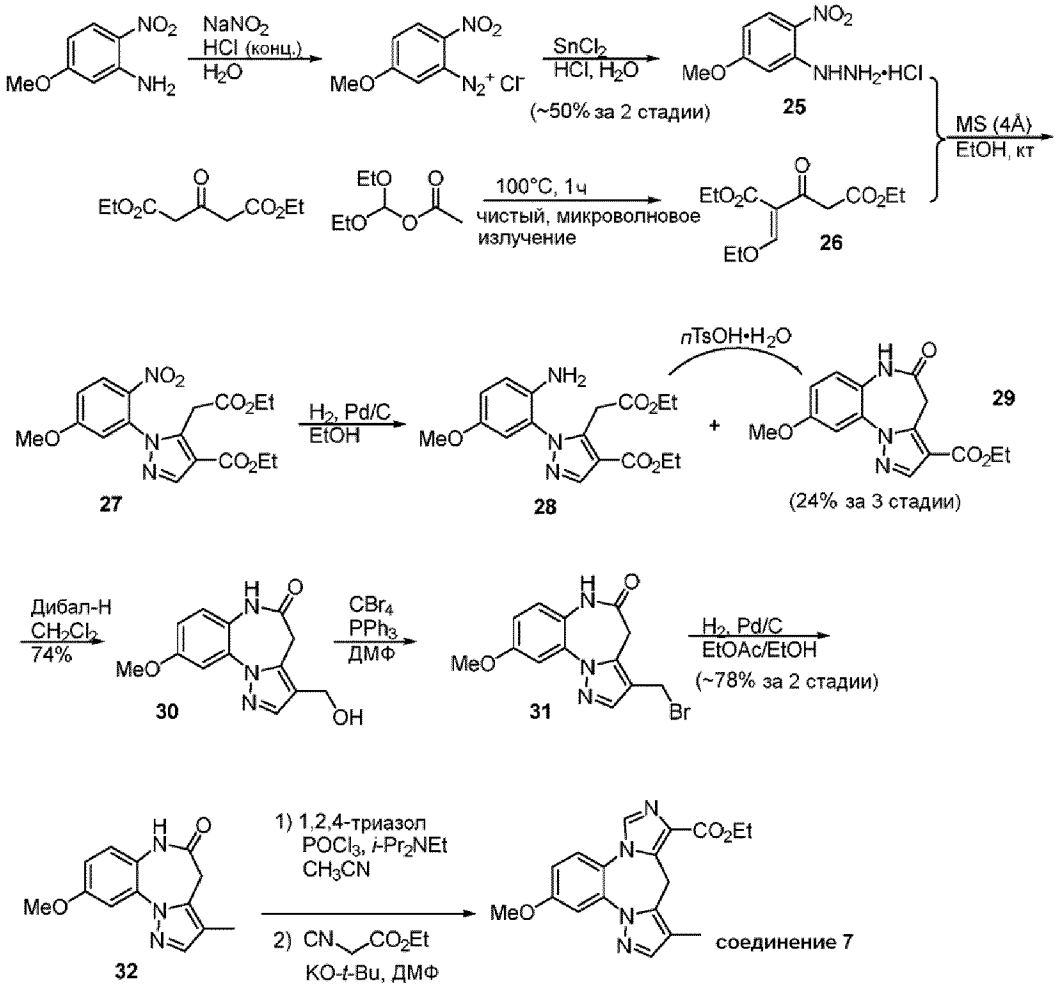
Пример 14: Синтез Соединения 7:



7

[0311] К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-нитроанилина (5 г, 29,7 ммоль) в HCl (конц. 12,9 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (2,05 г, 29,7 ммоль) в H_2O (8 мл). Внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C. После добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли раствор $SnCl_2 \square 2H_2O$ (20,13 г, 89,2 ммоль) в HCl (конц. 13 мл). После добавления ее перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное желтое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали холодной (0°C) 6 N HCl. После сушки в вакуумной печи получали 3,245 г (выход 50%) коричневого твердого вещества в виде арилгидразина **25**. МС: [M+H_2O+Na] = 224. В отдельной колбе смесь диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (2,426 г, 12 ммоль) и диэтоксиметилацетата (1,946 г, 12 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаточный летучий компонент совместно отгоняли с толуолом (5 мл) под вакуумом с получением продукта конденсации **26**, который использовали непосредственно в следующей стадии.

Схема 13.



[0312] Продукт **26**, описанный выше, растворяли в EtOH (30 мл). Добавляли молекулярные сита (4 Å, 2 г) и гидрохлорид гидразина **25** (2,19 г, 10 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Фильтровали через целит и твердое вещество промывали EtOAc (10 мл × 3). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 40 г силикагеля, от 10% до 40% EtOAc в гексане) с получением 2,091 г пиррола **27**, который использовали без дополнительной очистки в следующей стадии. МС: [M+1] = 378.

[0313] Вышеуказанную нитрогруппу **27** (2,09 г, 5,5 ммоль) восстанавливали в EtOH (40 мл) с Pd/C (10 масс.%, 295 мг, 0,28 ммоль) в атмосфере H_2 (баллон) в течение 18 ч. Смесь отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, гексан до 50% EtOAc в гексане) с получением 1,127 г нециклизованного продукта **28** в виде желтого липкого масла ([M+1] = 348) плюс 154 мг циклизованного продукта **29** в виде серого твердого вещества (МС: [M+1] = 302). Нециклизованный анилин **28** (1,127 г, 3,2 ммоль) в *п*-ксилоле (20 мл) обрабатывали

каталитическим количеством *п*-TsOH□H_2O (15 мг) на масляной бане при 140°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и остаток растирали с холодным (0°C) EtOAc. Фильтрование предоставляло 559 мг лактамного продукта **29** в виде желтого твердого вещества. Общая масса объединенного лактамного продукта **29** составляет 713 мг (24% за 3 стадии). МС: [M+1] = 302.

[0314] К суспензии сложного эфира **29** (566 мг, 1,88 ммоль) в CH_2Cl_2 (35 мл) при −78°C добавляли Дибал-H (1 М в гексане, 6,60 мл, 6,60 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при −78°C. Холодную баню удаляли и перемешивали в течение 20 мин, пока температура не поднималась до комнатной температуры. В этот момент ТСХ показала □80% завершения реакции. Охлаждали до −78°C и добавляли еще Дибал-H (1 М в гексане, 1,0 мл, 1,0 ммоль). После перемешивания при −78°C в течение 30 мин ЖХМС показала, что реакция прошла до конца. Реакцию гасили добавлением водного раствора соли Рошелля (20%) с последующим добавлением EtOAc. Энергично перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока смесь не стала прозрачной двухслойной смесью. Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 480 мг неочищенного спирта **30** в виде слегка желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 260.

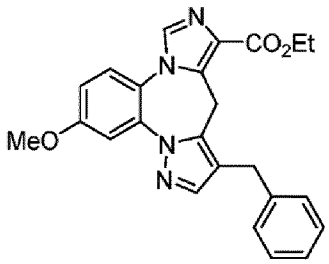
[0315] К раствору спирта **30** (200 мг, 0,77 ммоль) и CBr_4 (640 мг, 1,93 ммоль) в ДМФ (8 мл) медленно добавляли раствор PPh_3 (486 мг, 1,85 ммоль) в ДМФ (2 мл) через 30 мин. После добавления перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Для гашения реакции добавляли воду и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B:EtOAc; градиентный элюент: от 10% до 40% B в A) предоставляла 221 мг смеси бромида **31** и Ph_3PO.

[0316] Вышеуказанную смесь в EtOAc/EtOH (8 мл/8 мл) с Pd/C (10 масс.%, 200 мг, 0,19 ммоль) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) в течение 1 ч. Ее отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии

(колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B:EtOAc; градиентный элюент: от 10% до 40% B в A) с получением 146 мг смеси восстановленного продукта **32** ([M+1] = 244) и Ph_3PO.

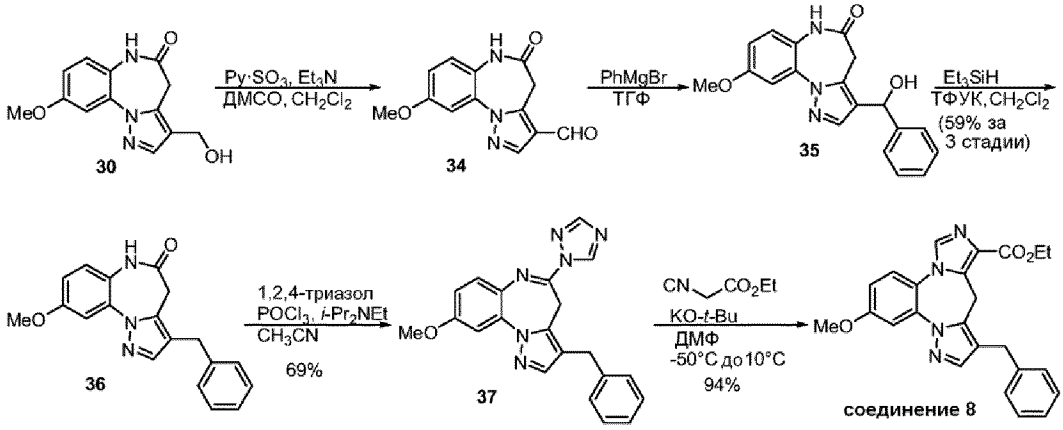
[0317] В отдельной колбе 1,2,4-триазол (81 мг, 1,17 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при 0°C обрабатывали *i*-Pr_2NEt (214 мкл, 1,23 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (34 мкл, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактам **32** (чистота ≥60% по данным ЖХМС) добавляли одной порцией и полученную суспензию нагревали на масляной бане при 80°C в течение 18 ч. Воду добавляли для гашения реакции. Экстрагировали трижды EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 126,6 мг неочищенного продукта **33** в виде желтого клея, который использовали непосредственно в следующей реакции. МС: [M+1] = 295. Раствор KO-*t*-Bu (97 мг, 0,86 ммоль) в ДМФ (1 мл) охлаждали до -50°C. Этилизоцианоацетат (104 мкл, 0,95 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Вышеуказанный неочищенный продукт **33** в ДМФ (1,5 мл) добавляли по каплям. Смесь оставляли нагреваться до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B: EtOAc; градиентный элюент: от 10% до 40% B в A) предоставляла 22 мг белого твердого вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (разработанной с 1:1 A/B), с получением 12,8 мг конечного продукта **Соединения 7** (**Пример 14**) в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 339. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,70 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,43 (д, 1H, J= 8,5 Гц), 7,00 (дд, 1H, J= 2,5, 9,5 Гц), 5,29 (уш.с, 1H), 4,44 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,92 (с, 3H), 3,55 (уш.с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

Пример 15: Синтез Соединения 8:



8

Схема 14.



[0318] К раствору спирта **30** (261 мг, 1,0 ммоль), который получали в **Примере 14**, в ДМСО (4 мл) и CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли Et_3N (0,7 мл, 5 ммоль) с последующим добавлением Py□SO_3 (398 мг, 2,5 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 226 мг неочищенного альдегида **34** в виде желтого твердого вещества. Его использовали в следующей стадии без очистки. МС: [M+1] = 258.

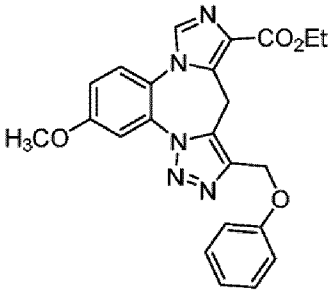
[0319] К суспензии неочищенного альдегида **34** (202 мг, 0,79 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли PhMgBr (1 М в ТГФ, 1,58 мл, 1,58 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло 275 мг неочищенного продукта **35** в виде желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без очистки.

[0320] К раствору вышеуказанного неочищенного спирта 35 в CH_2Cl_2 (10 мл) с Et_3SiH (0,66 мл, 4,10 ммоль) добавляли ТФУК (0,70 мл, 9,02 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования

остаток очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, от 10% до 50% EtOAc в гексане) с получением 187,8 мг (выход 59% за три стадии) продукта **36** в виде серого твердого вещества. МС: [M+1] = 320.

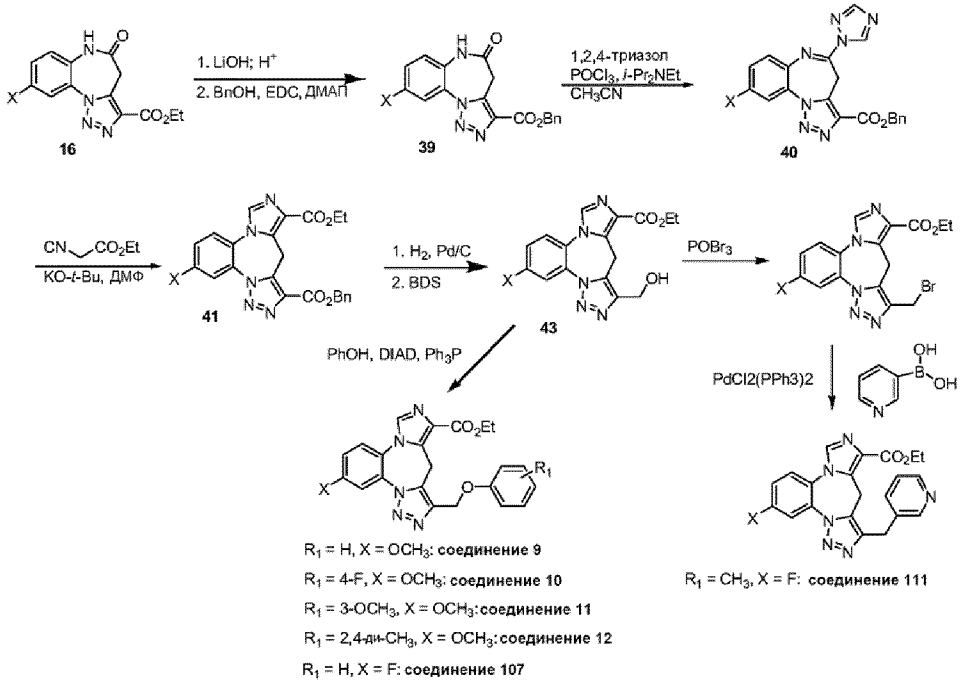
[0321] В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (127 мг, 1,83 ммоль) в CH_3CN (1,6 мл) при 0°C обрабатывали *i*-Pr_2NEt (336 мкл, 1,93 ммоль), затем $POCl_3$ (53 мкл, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактам **36** (150 мг, 0,47 ммоль, твердое вещество) добавляли к реакционной смеси одной партией и нагревали на масляной бане при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и наблюдали твердый осадок. Добавляли воду (2,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Фильтрование, промывание твердого вещества 2 мл воды с последующей сушкой под высоким вакуумом предоставляло 118,8 мг (выход 69%) триазоламидина **37** в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком рассыпчатого твердого вещества. МС: [M+1] = 371. Раствор KO-*t*-Bu (72 мг, 0,64 ммоль) в ДМФ (2 мл) охлаждали до −50°C. Этилизоцианоацетат (77 мкл, 0,71 моль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Триазоламидин **37** (118,8 мг, 42 мкмоль, твердое вещество) добавляли партиями. Перемешиваемую смесь оставляли нагреваться до 10°C в течение 1 ч и выдерживали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование, концентрирование, затем хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля. Растворитель A: 1:1 об./об. CH_2Cl_2/гексан, растворитель B: EtOAc; градиентный элюент: от A до 40% B в A) предоставляла 125,1 мг (выход 94%) **Соединения 8** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 415. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,44 (уш.д, 1H, J= 9,5 Гц), 7,29 (уш.д, 2H, J= 7,5 Гц), 7,20 (м, 3H), 7,01 (уш.д, 1H, J= 7,5 Гц), 5,30 (уш.с, 1H), 4,38 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,92 (уш.с, 5H), 3,54 (уш.с, 1H), 1,41 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

Пример 16: Синтез Соединения 9:



9

Схема 15.



[0322] LiOH (1,09 г, 45,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору сложного эфира **16** (полученного в **Примере 1**) (2,75 г, 9,10 ммоль) в ТГФ (24 мл) и воде (20 мл) при комнатной температуре. Добавляли MeOH (4 мл) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре, в этот момент ЖХМС показала полный расход сложного эфира. После концентрирования под вакуумом реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 с помощью добавления 2 N HCl (20 мл). После 20-минутного перемешивания реакционную смесь охлаждали до 0°C, твердый осадок собирали фильтрованием, промывали 3-4 мл воды и высушивали с получением 1,59 г (64%) соответствующей кислоты **38** в виде сероватого твердого вещества. МС: [M+1] = 275. К кислоте **38** (1,59 г, 5,8 ммоль), суспендированной и перемешиваемой в ДХМ (30 мл), добавляли EDC (5,6 г, 29,2 ммоль), бензиловый спирт (2,5 г, 23,2 ммоль) и ДМАП (3,54 г, 29,2 ммоль). После 3 дней перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К суспензии добавляли воду (80 мл)

с последующим добавлением диэтилового эфира (40 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 40 минут, после чего суспензия превращалась в осадок, и собирали фильтрованием с отсасыванием. Твердое вещество промывали водой и небольшим количеством диэтилового эфира и высушивали с получением 1,65 г (78%) бензилового эфира **39** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 365.

[0323] Соединение 1,2,4-триазола (1,22 г, 17,7 ммоль) в CH_3CN (15 мл) при 0°C обрабатывали *i*-Pr_2NEt (3,24 мл, 18,6 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0,507 мл, 5,44 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Бензиловый эфир **39** (1,65 г, 4,53 ммоль) добавляли партиями и полученную суспензию нагревали на масляной бане при 80°C в течение 18 ч. ЖХМС показала 5-10% оставшегося исходного лактама. В отдельной колбе 1,2,4-триазол (307 мг, всего 4,9 экв.) в CH_3CN (3,8 мл) обрабатывали *i*-Pr_2NEt (0,82 мл, всего 5,1 экв.) и $POCl_3$ (0,127 мл; всего 1,5 экв.) при 0°C в течение 2 ч. Полученный прозрачный раствор переносили в вышеуказанную реакционную смесь. После 2 ч нагревания при 80°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли воду для гашения реакции (10 мин). После охлаждения на ледяной бане образовавшиеся твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (5 мл) и высушивали с получением 1,61 г (86%) продукта **40** в виде светло-желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 416.

[0324] Раствор КО-*t*-Bu (0,739 г, 6,59 ммоль) в ДМФ (11 мл) охлаждали до -50°C. Этилизоцианоацетат (0,810 мл, 7,00 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеуказанный интермедиат триазола **40** (1,61 г, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин и медленно нагревали до комнатной температуры более 4-5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком для разрушения твердых кусков, затем тщательно перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой, Et_2O и высушивали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Фильтрат распределяли между водой и EtOAc; водный слой отделяли и дважды экстрагировали EtOAc; объединенный слой EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло твердый остаток, который объединяли с твердым веществом, полученным выше, для

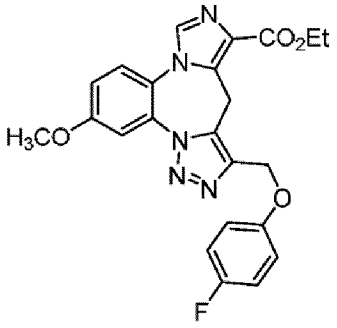
хроматографической очистки, используя колонку *RediSep* с 24 г силикагеля и градиентное элюирование от 0,5 до 5% MeOH в ДХМ, с получением 1,78 г (100%) имидазола **41** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 460. Бензиловый эфир **41** (1,78 г, 3,87 ммоль) подвергали гидрогенолизу (баллон с водородом) в присутствии каталитического количества 10% Pd на угле в смеси растворителей ТГФ (40 мл), MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл) в течение 20 ч. ЖХМС показала полное исчезновение исходного материала. Твердый катализатор удаляли фильтрованием через целит и многократно промывали достаточным количеством 30% MeOH в ДХМ до тех пор, пока почти все продукты не были восстановлены (контроль ТСХ). Фильтрат, содержащий продукт, концентрировали под вакуумом, с получением 1,22 г (85%) кислотного продукта **42**, полученного в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 370.

[0325] К кислоте **42** (1,22 г, 3,30 ммоль), суспендированной и перемешанной в ТГФ (25 мл), при 0°C по каплям добавляли комплекс боран-диметилсульфид (2М ТГФ; 19 мл, 38 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После охлаждения на ледяной бане реакцию осторожно гасили MeOH (20 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли под вакуумом. MeOH добавляли и удаляли под вакуумом еще два раза. Очистка ISCO (колонка *RediSep* 24 г) с использованием градиента от 1 до 8% MeOH в ДХМ предоставляла 0,625 г (53%) спиртового продукта **43** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 356.

[0326] Диизопропилазодикарбоксилат (48,3 мг, 0,233 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор спирта **43** (37,5 мг, 0,106 ммоль), фенола (14,9 мг, 0,158 ммоль) и Ph_3P (55,6 мг, 0,212 ммоль) в безводном ТГФ (0,8 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала полное исчезновение исходного спирта. Реакционную смесь распределяли между насыщ. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Желаемый продукт выделяли из реакционной смеси с помощью двух последовательных препаративных ТСХ (4% MeOH в ДХМ и гексан/EtOAc/MeOH=47,5/47,5/5, об./об./об.) с получением 5,3 мг (12%) продукта, который представляет собой **Соединение 9** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 432. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J= 3,5 Гц),

7,53 (д, 1H, J= 9,0 Гц). 7,31 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H, J= 3,0, 8,5 Гц), 7,08 (д, 2H, J= 7,0 Гц), 6,99 (т, 1H, J= 6,5 Гц), 5,30 (с, 2H), 4,40 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 1,38 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

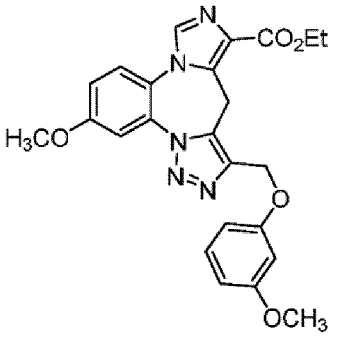
Пример 17: Синтез Соединения 10:



10

[0327] Соединение **Примера 17** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 16**, с использованием 4-фторфенола в конечной стадии с получением **Соединения 10** (4,9 мг) в виде белого твердого вещества: МС: [M+1] = 450. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,76 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J= 3,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J= 8,0 Гц), 7,17 (дд, 1H, J= 2,5, 8,0 Гц), 7,01 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,40 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 1,40 (т, 3H, J= 7,0Гц).

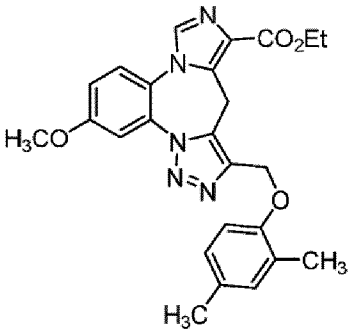
Пример 18: Синтез Соединения 11:



11

[0328] Соединение **Примера 18** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 16**, с использованием 3-метоксифенола в конечной стадии с получением **Соединения 11** (6,1 мг) в виде белого твердого вещества: МС: [M+1] = 462. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,76 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J= 2,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J= 9,0 Гц), 7,15-7,22 (м, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,55 (уш.дд, 1H, J= 2,5, 8,0 Гц), 5,28 (с, 2H), 4,39 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

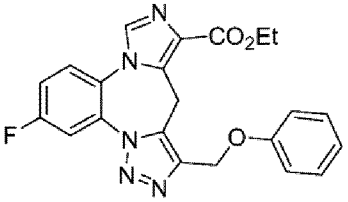
Пример 19: Синтез Соединения 12:



12

[0329] Соединение **Примера 19** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 16**, с использованием 2,4-диметилфенола в конечной стадии с получением **Соединения 12** (3,1 мг) в виде белого твердого вещества: МС: [M+1] = 460. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,53 (д, 1H, J= 9,0 Гц), 7,17 (дд, 1H, J= 2,5, 8,5 Гц), 6,98 (м, 3H), 5,26 (с, 2H), 4,37 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,36 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

Пример 20: Синтез Соединения 107:

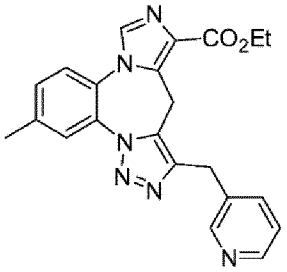


107

[0330] К раствору спирта **43**, в котором X=F (полученному идентично примеру, в котором X=OCH_3) (60 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (0,8 мл), добавляли фенол (30 мг, 0,32 ммоль), трифенилфосфин (84 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (64 мкл, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,2 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ЖХМС по-прежнему показывала наличие некоторого исходного материала. Фенол (10 мг), трифенилфосфин (28 мг) и DIAD (21 мкл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение еще одного часа. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля. Элюирующий растворитель: EtOAc) и препаративной ТСХ (элюирующий растворитель: 5% MeOH/47,5% EtOAc/47,5% гексан) с получением 11,4 мг (выход 16%) продукта **Соединения 107.** [M+1] = 421). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,92 (1H, дд, J= 3,5, 8,5 Гц), 7,80 (1H, с), 7,63 (1H,

дд, J= 5, 10 Гц), 7,38 (1H, м), 7,31 (2H, т, J= 8,5 Гц), 7,07 (2H, д, J= 8,5 Гц), 7,00 (1H, т, J= 8,5 Гц), 5,3 (2H, с), 4,39 (2H, к, J= 7 Гц), 1,38 (3H, т, J= 7 Гц).

Пример 21: Синтез Соединения 111:

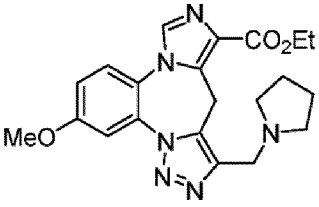


111

[0331] К суспензии спирта **43** (X=Me) (160 мг, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли $POBr_3$ (405 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Растворитель концентрировали с получением желаемого продукта, 166 мг, выход 88%, [M+1] = 403).

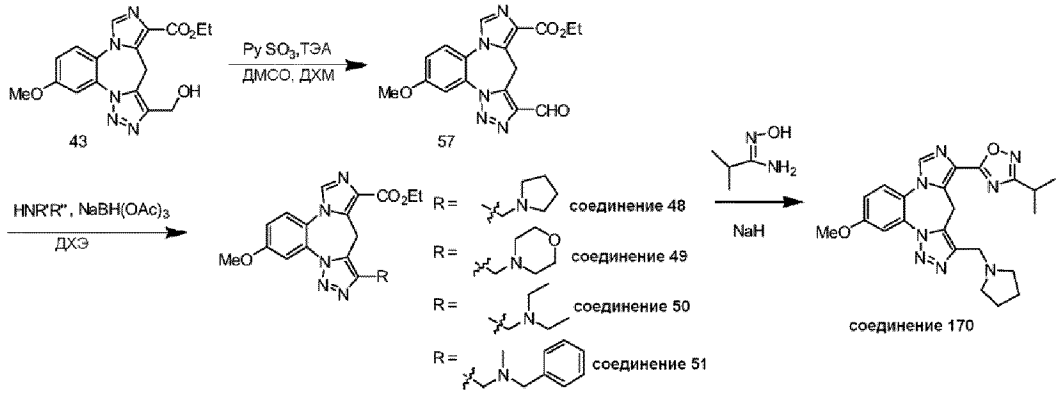
[0332] К суспензии вышеуказанного производного алкилбромида (30 мг; 0,075 ммоль) в бескислородном ДМЭ (2,7 мл) добавляли 3-пиридинбороновую кислоту (14 мг, 0,11 ммоль) и 2M раствор Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,44 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 мг, 0,015 ммоль). Суспензию нагревали при MW при 85°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, и разбавляли водой, и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью 2 преп. ТСХ (элюирующая система: 3% MeOH в ДХМ) с получением 5,3 мг (выход 18%) продукта **Соединения 111.** МС: [M+1] = 401. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,66 (1H, уш.с), 8,48 (1H, уш.с), 7,96 (1H, с), 7,79 (1H, с), 7,66 (1H, д, J= 8 Гц), 7,50 (1H, д, J= 8 Гц), 7,43 (1H, д, J= 7 Гц), 7,23 (1H, м), 4,42 (2H, к, J= 7 Гц), 4,18 (2H, с), 2,54 (3H, с) 1,44 (3H, т, J= 7 Гц).

Пример 22: Синтез Соединения 48:



48

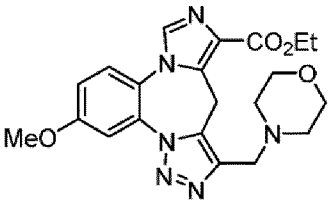
Схема 16.



[0333] К спирту **43** (186 мг, 0,523 ммоль) при перемешивании в ДМСО (1 мл) и дихлорметане (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,394 мл, 2,82 ммоль) и комплекс пиридин-триоксид серы (225 мг, 1,41 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь гасили водой (5 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали водой, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Альдегидный продукт **57** выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке ISCO (колонка *RediSep* 4 г) с использованием градиентного элюирования от 0,5 до 8% MeOH в ДХМ. 84,4 мг (46%) получали в виде желтоватого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 354.

[0334] К перемешиваемому раствору альдегида **57** (15,5 мг, 0,0439 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) при комнатной температуре добавляли пирролидин (5,5 мкл, 0,0658 ммоль). После 2-минутного перемешивания раствор становился прозрачным и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (14,4 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, и гасили насыщенным $NaHCO_3$, и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Преп. ТСХ с 10% MeOH в ДХМ предоставляла 13,1 мг (73%) желаемого **Соединения 48** в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества. МС: [M+1] = 409. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,74 (с, 1H), 7,62 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J= 9,0 Гц) 7,14 (дд, 1H, J= 3,5, 9,0 Гц), 4,42 (к, 2H, J= 6,5 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,87 (уш.с, 2H), 2,65 (уш.с, 4H), 1,79 (уш.с, 4H), 1,44 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

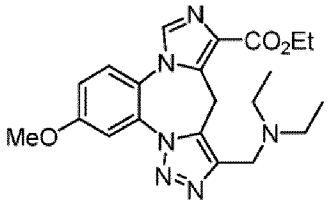
Пример 23: Синтез Соединения 49:



49

[0335] Соединение **Примера 23** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 22**, с использованием морфолина в конечной стадии с получением соединения **Примера 23** в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества: МС: [М+1] = 425. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,75 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,52 (д, 1Н, J= 9,5 Гц), 7,15 (дд, 1Н, J= 3,0, 9,0 Гц), 4,42 (к, 2Н, J= 7,5 Гц), 3,95 (с, 3Н), 3,76 (уш.с, 2Н), 3,71 (уш.с, 4Н), 2,57 (уш.с, 4Н), 1,44 (т, 3Н, J= 8,0 Гц).

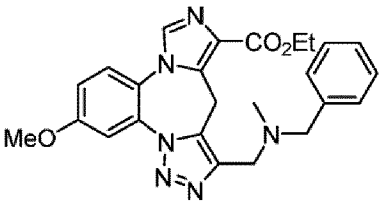
Пример 24: Синтез Соединения 50:



50

[0336] Соединение **Примера 24** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 22**, с использованием диэтиламина в конечной стадии с получением соединения **Примера 24** в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества: МС: [М+1] = 411. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,74 (с, 1Н), 7,64 (уш.д, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,51 (д, 1Н, J= 9,0 Гц), 7,15 (дд, 1Н, J= 2,5, 9,0 Гц), 4,43 (к, 2Н, J= 6,5 Гц), 3,96 (с, 3Н), 3,86 (уш.с, 2Н), 2,64 (уш.с, 4Н), 1,44 (т, 3Н, J= 8,5 Гц), 1,15 (уш.с, 6Н).

Пример 25: Синтез Соединения 51:

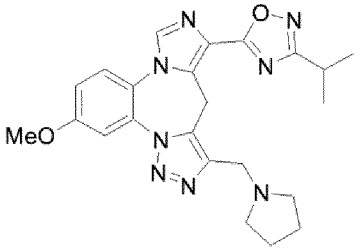


51

[0337] Соединение **Примера 25** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 22**, с использованием метилбензиламина в конечной стадии с получением соединения **Примера 25** в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества: МС: [М+1] = 459. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,75 (с, 1Н), 7,63

(д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J= 8,5 Гц), 7,36 (уш.д, 2H, J= 8,0 Гц), 7,30 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,15 (дд, 1H, J= 3,0, 9,0 Гц), 4,38 (к, 2H, J= 7,5 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,85 (уш.с, 2H), 3,63 (уш.с, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,41 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

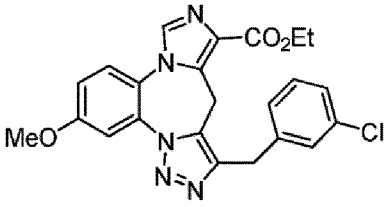
Пример 26: Синтез Соединения 170:



170

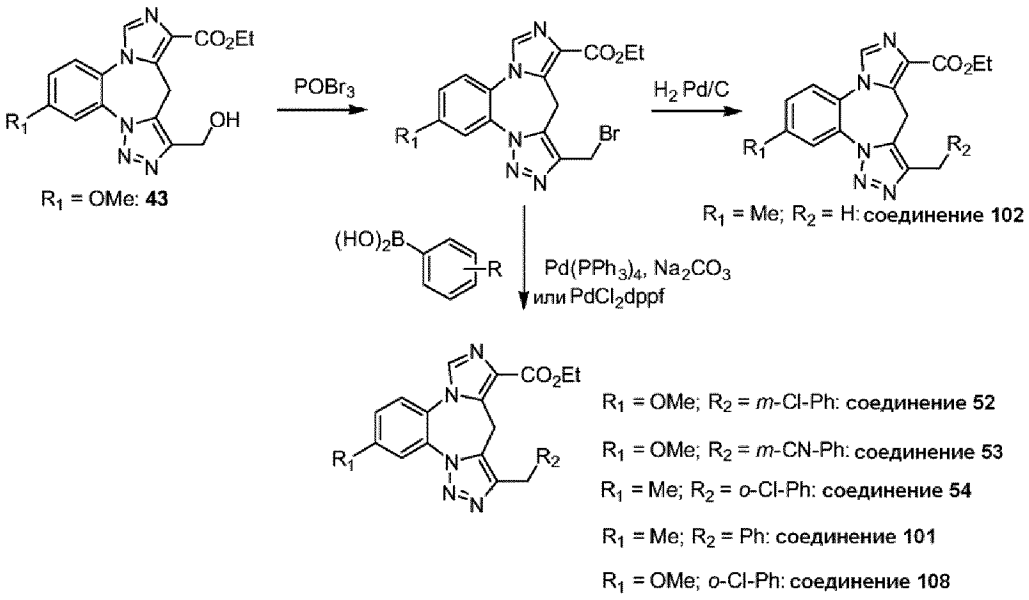
[0338] Изобутирамидоксим (41,8 мг, 0,41 ммоль) и сложный эфир **48** (27,9 мг, 0,0683 ммоль) в круглодонной колбе подвергали азеотропной перегонке в толуоле на роторном испарителе несколько раз, суспендировали в безводном ТГФ (0,6 мл) и затем охлаждали до 0°C. Добавляли NaH (60% масляная суспензия; 10,9 мг, 0,273 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин до нагревания при 70°C в течение 6 часов, и охлаждали. Добавляли воду (4 мл) и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ с 10% MeOH в EtOAc предоставляла 10,4 мг (34%) желаемого продукта **Соединения 170** в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества. МС: [M+1] = 447.

Пример 27: Синтез Соединения 52:



52

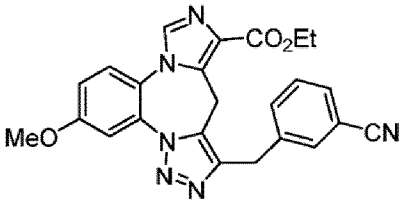
Схема 17.



[0339] Исходный спирт **43** (160 мг, 0,45 ммоль) обрабатывали трибромидом оксида фосфора (400 мг, 1,4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, гасили насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный раствор дихлорметана промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя под вакуумом предоставляло 173,3 мг (92%) бромида в виде желтоватого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 418.

[0340] К суспензии бромида (55 мг, 0,131 ммоль) в диметоксиэтане (2 мл; дегазированный) добавляли 2М Na_2CO_3 (0,39 мл, 0,78 ммоль) и 3-хлорфенилбороновую кислоту (42,2 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (75 мг, 0,065 ммоль) и суспензию нагревали на масляной бане при 85°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Водный слой отделяли и трижды экстрагировали EtOAc. Все органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4, затем отфильтровывали и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт выделяли путем последовательных очисток преп. ТСХ с использованием 20% гексан в EtOAc с последующим добавлением 5% MeOH в ДХМ. 9,6 мг продукта (**Соединение 52**) получали в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 450. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,75 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J= 9,5 Гц), 7,31 (уш.с, 1H), 7,23 (уш.с, 1H), 7,17 (м, 3H), 4,43 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,96 (с, 3H) 1,44 (т, 3H, J= 8,0 Гц).

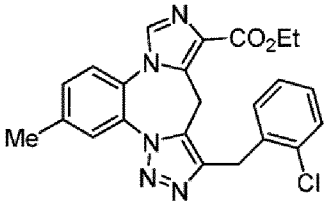
Пример 28: Синтез Соединения 53:



53

[0341] Соединение **Примера 28** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 27**, с использованием 3-цианофенилбороновой кислоты на конечной стадии с получением соединения **Примера 28** в виде коричневатого твердого вещества: МС: [M+1] = 441. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,75 (с, 1H), 7,66 (уш.с, 1H), 7,64 (д, 1H, J= 3,0 Гц), 7,61 (уш.д, 1H, J= 7,5 Гц), 7,39 (т, 1H, J= 7,5 Гц), 7,16 (дд, 1H, J= 3,5, 9,5 Гц), 4,45 (к, 2H, J= 7,0H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

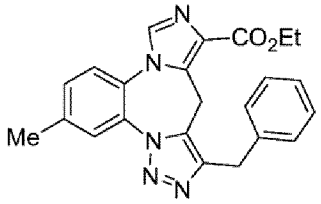
Пример 29: Синтез Соединения 54:



54

[0342] Соединение **Примера 29** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 27**, исходя из спирта, в котором R_1=метил, и с использованием 2-хлорфенилбороновой кислоты в конечной стадии с получением соединения **Примера 29** в виде коричневатого твердого вещества: МС: [M+1] = 434.

Пример 30: Синтез Соединения 101:

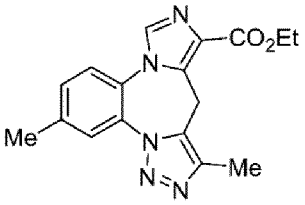


101

[0343] Соединение **Примера 30** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 27**, исходя из спирта, в котором R_1=метил, и с использованием фенилбороновой кислоты в конечной стадии с получением соединения **Примера 30** в виде коричневатого твердого продукта, который очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля. Элюирующий растворитель: EtOAc), затем преп. ТСХ (элюирующая система: 40%

ДХМ/40% гексан/17% EtOAc/3% MeOH) с получением 5,9 мг (выход 31%) продукта **Соединения 101.** МС: [M+1] = 402. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,96 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,55 (1H, м), 7,47 (1H, м), 7,32 (5H, м), 4,41 (2H, к, J= 7 Гц), 4,17 (2H, с), 2,53 (3H, с), 1,43 (3H, т, J= 7 Гц).

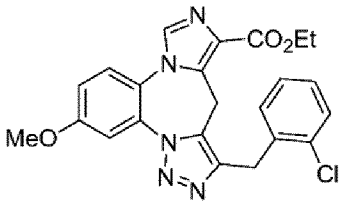
Пример 31: Синтез Соединения 102:



102

[0344] К суспензии бромида в EtOAc (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли активированный 10% Pd/C (5 мг). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Раствор отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля. Элюирующий растворитель: EtOAc) с получением 15,9 мг (33%) желаемого продукта **Соединения 102.** МС: [M+1] = 324. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,96 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,49 (1H, д, J= 9 Гц), 7,42 (1H, д, J= 8 Гц), 4,43 (2H, к, J= 7,5 Гц), 2,53 (3H, с), 2,44 (3H, с), 1,45 (3H, т, J= 7,5 Гц).

Пример 32: Синтез Соединения 108:



108

[0345] К суспензии производного бромида, в котором R_1=OMe, (18 мг; 0,043 ммоль) в бескислородном ДМЭ (2 мл) добавляли 2-хлорфенилбороновую кислоту (10 мг, 0,065 ммоль) и 2М раствор Na_2CO_3 (0,13 мл, 0,26 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2$dppf (7 мг, 0,009 ммоль). Суспензию нагревали на масляной бане при 85°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 5% MeOH/47,5% гекс./47,5% EtOAc), с получением 3,5 мг (выход 18%) продукта

Соединения 108. МС: [M+1] = 451. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,77 (1H, с), 7,63 (1H, д, J= 3 Гц), 7,52 (1H, д, J= 11,5 Гц), 7,36 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,18 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J= 3,9 Гц), 4,38 (2H, к, J= 7 Гц), 4,27 (2H, с), 3,94 (3H, с), 1,41 (3H, т, J= 7 Гц).

Схема 18a.

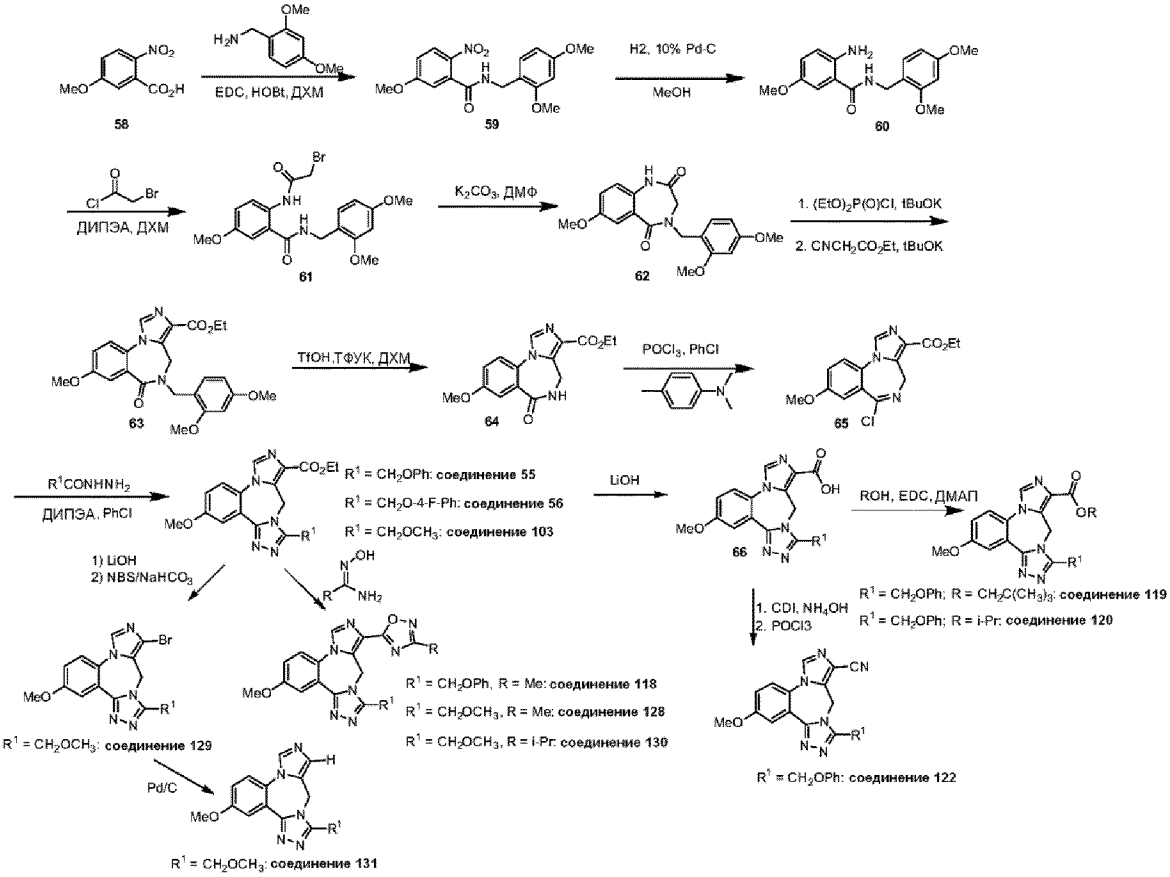
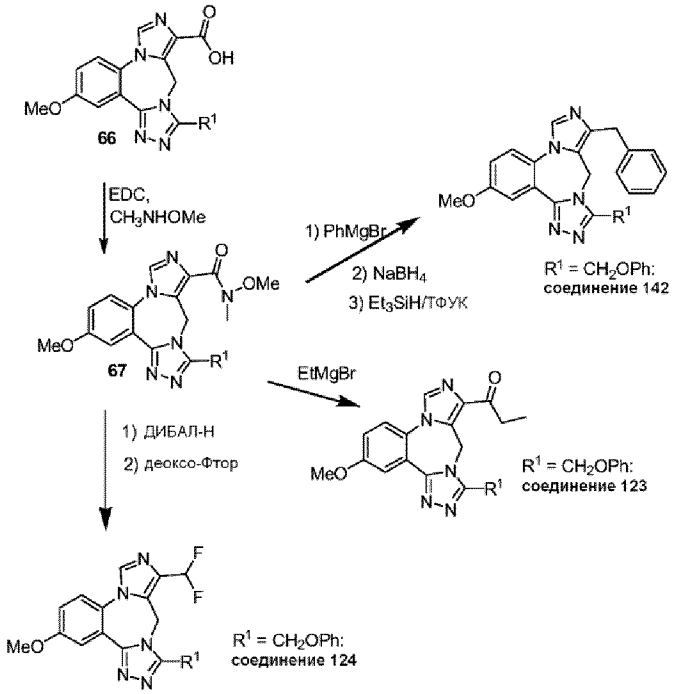
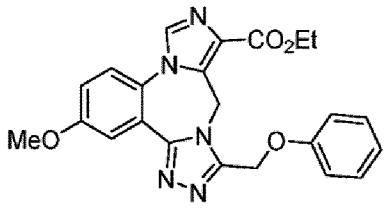


Схема 18b.



Пример 33: Синтез Соединения 55:



55

[0346] К раствору соединения **58** (6,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли ДИПЭА (8,65 г, 67 ммоль), HOBt (5,4 г, 36,85 ммоль) и EDCI (9,6 г, 50,3 ммоль). После приблизительно 15-минутного перемешивания к гомогенной реакционной смеси добавляли по каплям в атмосфере азота раствор 2,4-диметоксибензиламина (5,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали 1 N NaOH (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над Na_2SO_4 и испаряли с получением неочищенного твердого продукта **59**, который кристаллизовали из этилового эфира. Фильтрование и сушка с отсасыванием на открытом воздухе предоставляла белый с желтоватым или сероватым оттенком твердый чистый продукт 9,8 г (96%), (МС: [M+1] = 347).

[0347] К раствору соединения **59** (9,8 г, 28,3 ммоль) в MeOH/EtOAc (1:1, 100 мл) добавляли 10% влажный Pd-C (1,8 г, 10% ммоль). После трех последовательных стадий вакуумирования и продувки азотом гетерогенную реакционную смесь подвергали баллонному гидрированию при атмосферном давлении до тех пор, пока не прекращалось поглощение водорода, приблизительно 4 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и испаряли с получением чистого желаемого продукта **60** в виде коричневого масла 8,63 г (96%) (МС: [M+1=317]). Данный продукт использовали непосредственно в следующей стадии.

[0348] К раствору соединения **60** (8,63 г, 27,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (5,5 г, 54,6 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали бромацетилхлоридом (5,2 г, 32,76 ммоль) в атмосфере азота. Ледяную баню удаляли и смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь последовательно промывали насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над Na_2SO_4 и испаряли с

получением неочищенного твердого продукта **61**. Неочищенный продукт кристаллизовали из метанола, отфильтровывали и высушивали с получением коричневого твердого чистого продукта 10,3 г (87%), [MS: 439].

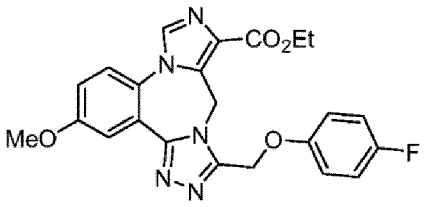
[0349] К раствору соединения **61** (10 г, 22,9 ммоль) в ДМФ (1000 мл) добавляли K_2CO_3 (4,8 г, 45,8 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. ЖХМС показала полное превращение в желаемый продукт. Смесь охлаждали до комнатной температуры и неорганическое твердое вещество отфильтровывали. Растворитель удаляли под высоким вакуумом. Полученный неочищенный продукт **62** кристаллизовали из метанола, отфильтровывали и высушивали с получением чистого коричневого твердого продукта 6,4 г (78%) (МС: [M+1] = 357).

[0350] К соединению **62** (4,46 г, 12,52 ммоль), растворенному в 2,5:1 ТГФ/ДМФ (50 мл), при -20°C добавляли *t*-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль). Смесь нагревали до 25°C и после перемешивания в течение 30 мин снова охлаждали до -20°C. После добавления по каплям диэтилхлорфосфата (2,35 мл, 16,28 ммоль) смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании от -20 до 25°C. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и к ней добавляли этилизоцианоацетат (1,92 мл, 17,53 ммоль). После последующего охлаждения до -78°C добавляли *t*-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 5 ч. Прогресс контролировали с помощью ЖХ/МС. Реакцию гасили добавлением 1:1 насыщенного $NaHCO_3/H_2O$ (140 мл), осадок отфильтровывали, промывали H_2O и высушивали на воздухе в течение ночи с получением 4,81 г (85%) производного имидазола **63** в виде желтого твердого вещества (МС: [M+1] = 452).

[0351] К соединению **63** (4,81 г, 10,65 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (35 мл) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфоновой кислоты (1,9 мл, 21,31 ммоль). Смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (120 мл). Неочищенный раствор распределяли между охлажденным насыщенным $NaHCO_3$ и дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали с получением 3,2 г (99%) незащищенного продукта **64** (коричневое твердое вещество) достаточной чистоты для проведения следующей стадии (МС: [M+1] = 302).

[0352] К лактаму **64** (51,8 мг, 0,172 ммоль) и N,N-диметил-*п*-толуидину (93,0 мг, 0,688 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (1 мл) в атмосфере азота добавляли $POCl_3$ (52,7 мг, 0,344 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры гидразид феноксиуксусной кислоты (228,4 мг, 1,36 ммоль) добавляли in situ к иминохлориду **65** с последующим добавлением ДИПЭА (90 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный $NaHCO_3$ (водн.) и трижды экстрагировали этилацетатом; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт в виде **Соединения 55** выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографией ISCO (колонка *RediSep* 4 г, от 1 до 10% MeOH в ДХМ в качестве элюирующего градиента) в виде белого твердого вещества, масса: 8,6 мг. МС: [M+1] = 432. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J= 3,5 Гц), 7,52 (д, 1H, J= 9,0 Гц), 7,32 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H, J= 2,5, 8,5 Гц), 7,11 (д, 2H, J= 8,5 Гц), 7,02 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,38 (к, 2H, J= 7,5 Гц), 3,94 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, J= 7,0 Гц).

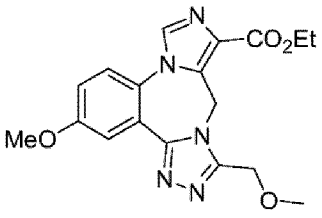
Пример 34: Синтез Соединения 56:



56

[0353] Соединение **Примера 34** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 33**, с использованием гидразида 4-фторфеноксиуксусной кислоты в конечной стадии с получением соединения **Примера 34** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 450. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ: 7,82 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J= 3,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J= 10,0 Гц), 7,22 (дд, 1H, J= 3,5, 9,0 Гц), 7,08-6,99 (м, 4H), 5,41 (с, 2H), 4,41 (к, 2H, J= 7,0 Гц), 3,95 (с, 3H), 1,42 (т, 3H, J= 6,5 Гц).

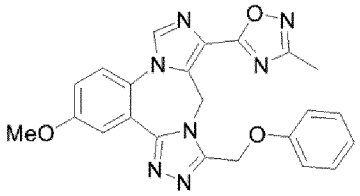
Пример 35: Синтез Соединения 103:



103

[0354] Соединение **Примера 35** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 33**, с использованием гидразида 2-метоксиуксусной кислоты в конечной стадии с получением соединения **Примера 35** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 370.

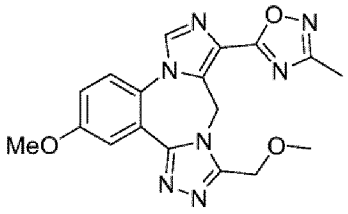
Пример 36: Синтез Соединения 118:



118

[0355] Ацетамидоксим (8,4 мг, 0,108 ммоль) подвергали азеотропной перегонке в толуоле три раза на роторном испарителе, затем суспендировали в ТГФ (1,0 мл). Добавляли NaH (60% минеральная суспензия; 3,3 мг, 0,081 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Затем добавляли сложный эфир **55** (23,2 мг, 0,054 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин при КТ реакционную смесь нагревали при 70°С в течение 4 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляли холодную воду (5 мл) и осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 9,7 мг (41%) желаемого продукта в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 442.

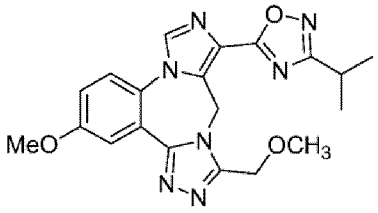
Пример 37: Синтез Соединения 128:



128

[0356] Соединение **Примера 37** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 36** выше, с использованием сложного эфира **Соединения 103** в конечной стадии с получением соединения **Примера 37** в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1] = 380.

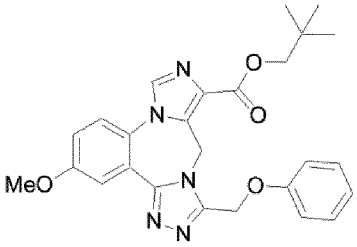
Пример 38: Синтез Соединения 130:



130

[0357] Соединение **Примера 38** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 36**, исходя из сложного эфира **Соединения 103** и конденсации с изобутирамидоксимом с получением соединения **Примера 38** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 408.

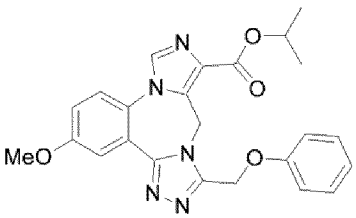
Пример 39: Синтез Соединения 119:



119

[0358] К карбоновой кислоте (13,9 мг, 0,0345 ммоль; полученной путем гидролиза LiOH прекурсора сложного эфира **55**) при перемешивании в ДХМ (0,2 мл) добавляли неопентиловый спирт (30,4 мг, 0,345 ммоль), ДМАП (4,2 мг, 0,0345 ммоль) и EDC (20 мг, 0,104 ммоль). После пятичасового перемешивания реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NH_4Cl, насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Хроматографическая очистка на силикагеле с использованием градиента от 0 до 8% MeOH в EtOAc предоставляла 11,7 мг (72%) желаемого продукта **Соединения 119** в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 474.

Пример 40: Синтез Соединения 120:

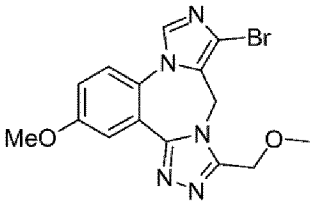


120

[0359] Соединение **Примера 40** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 39** выше, с использованием 2-пропилового спирта в конечной стадии с получением соединения

Примера 40 в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 446.

Пример 41: Синтез Соединения 129:

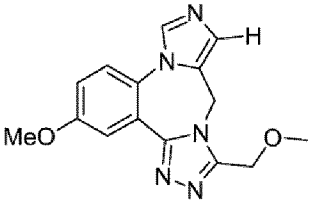


129

[0360] **Соединение 103 (Схема 18a)** (66,1 мг, 0,179 ммоль) гидролизовали в системе растворителей ТГФ/вода/MeOH (1,8 мл всего, соотношение 6/5/1) путем обработки LiOH (21,4 мг, 0,895 ммоль) при КТ в течение 2 ч. Разб. HCl добавляли для подкисления (pH□3) реакционной смеси. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 49,0 мг (80%) кислоты в виде коричневатого твердого вещества.

[0361] Полученную таким образом кислоту перемешивали в ДМФ (0,7 мл) при 0°C. Добавляли $NaHCO_3$ (48,1 мг, 0,572 ммоль) с последующим добавлением N-бромсукцинамида (96,7 мг, 0,543 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали. Бромид продукта получали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от 0 до 13% MeOH в EtOAc в виде белого твердого вещества (**Соединение 129**). Масса: 28,6 мг (53%). МС: [M+1] = 377.

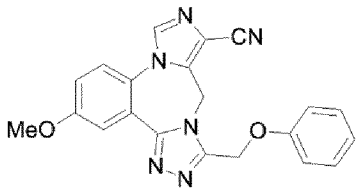
Пример 42: Синтез Соединения 131:



131

[0362] **Соединение 129** (22,6 мг, 0,060 ммоль) гидрировали над 10% Pd-C в EtOAc (1 мл) и MeOH (1 мл) в течение 16 ч. Фильтрование через целит и удаление растворителя предоставляло 14,9 мг (84%) дебромистого продукта **Соединения 131** в виде слегка желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 298.

Пример 43: Синтез Соединения 122:

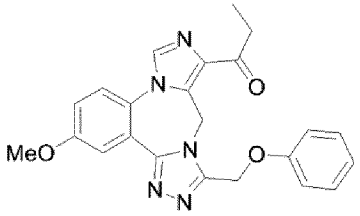


122

[0363] Феноксианалог (**Схема 18a,** R_1=OPh) **кислоты 66** (20,4 мг, 0,0506 ммоль) суспендировали и перемешивали в ДХМ (0,5 мл) при КТ. Добавляли карбонилдиимидазол (16,4 мг, 0,101 ммоль). После 2 ч перемешивания полученную суспензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли аммиак (30 мкл). После 20-минутного перемешивания ледяную баню удаляли и реакции позволяли протекать при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали удалением ДХМ под вакуумом. Добавляли воду (3 мл) и осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 16,2 мг неочищенного первичного амида, который использовали без дополнительной очистки.

[0364] Первичный амид (16,2 мг, 0,0402 ммоль) обрабатывали $POCl_3$ (46,2 мг, 0,302 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 95°C в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), охлаждали до 0°C и осадок собирали фильтрованием с отсасыванием, промывали водой и высушивали с получением 13,6 мг (88%) нитрила в виде коричневатого твердого вещества, **Соединение 122.** МС: [M+1] = 385.

Пример 44: Синтез Соединения 123:

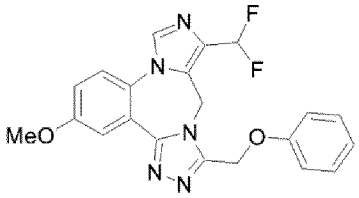


123

[0365] К **кислоте 66** (15,8 мг, 0,0392 ммоль) при перемешивании в ТГФ (0,15 мл) и ДХМ (0,15 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина HCl (4,6 мг, 0,047 ммоль) и гидрат N-гидроксилбензотриазола (6,0 мг). Затем добавляли EDC (11,3 мг, 0,0588 ммоль) и триэтиламин (11,9 мг, 0,118 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NH_4Cl, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя под вакуумом предоставляло 14,4 мг (82%) амида Вайнреба, который использовали без дополнительной очистки.

[0366] К амиду Вайнреба (14,4 мг, 0,0323 ммоль) при перемешивании в ТГФ (0,3 мл) при 0°С добавляли эфират этилмагнийбромида (3М; 0,323 мл). Реакционной смеси позволяли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 14 ч, гасили насыщ. NH_4Cl, трижды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный кетоновый продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ с использованием 8% MeOH в EtOAc. Масса: 4,6 мг (34%) **Соединения 123.** МС: [M+1] = 416.

Пример 45: Синтез Соединения 124:

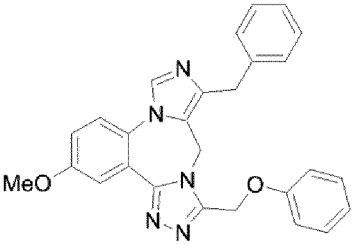


124

[0367] Амид Вайнреба (18,0 мг, 0,0403 ммоль), описанный выше, обрабатывали ДИБАЛ (1М ТГФ; 0,363 мл) при −78°С в течение 1 ч, затем еще при −78°С гасили раствором соли Рошелля (20%) в течение ночи. Водн. раствор трижды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя под вакуумом предоставляло 13,7 мг неочищенного альдегида, который использовали без дополнительной очистки.

[0368] Неочищенный альдегид (13,7 мг) в ДХМ (0,7 мл) при КТ обрабатывали деоксофтором (54,8 мг, 0,248 ммоль) в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл) в течение 20 мин, трижды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя с последующей очисткой с помощью преп. ТСХ с использованием 10% MeOH в EtOAc предоставляло 7,5 мг (52%) желаемого дифторида **Соединения 124** в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 410.

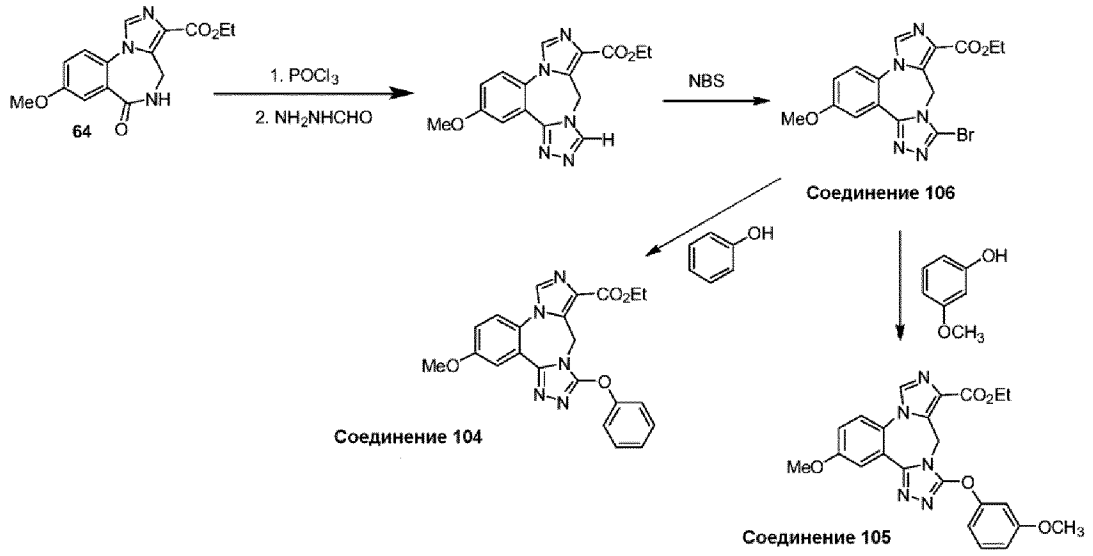
Пример 46: Синтез Соединения 142:



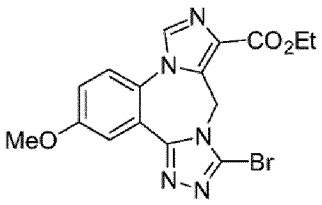
142

[0369] Вышеуказанный амид Вайнреба (8,8 мг, 0,0197 ммоль) в ТГФ (0,15 мл) при 0°C обрабатывали фенилмагнийбромидом (1М ТГФ; 0,54 мл) в течение 2,5 ч, гасили насыщ. NH_4Cl, дважды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный кетон, который использовали без дополнительной очистки. Кетон в ТГФ (0,5 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (6 мг) при КТ в течение 2 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl, трижды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный спирт, который использовали без дополнительной очистки. Полученный таким образом спирт в ДХМ (1,4 мл) обрабатывали триэтилсиланом (86,4 мг, 0,75 ммоль) и трифторуксусной кислотой (171,0 мг, 1,5 ммоль) при 40°C в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный бензильный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя от 0 до 12% MeOH в EtOAc в качестве элюента; 3,6 мг **Соединения 142** получали в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 450.

Схема 19:



Пример 47: Синтез Соединения 106:

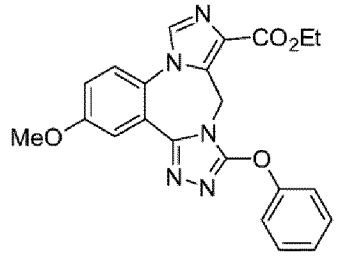


106

[0370] К **лактаму 64** (185,7 мг, 0,616 ммоль) в хлорбензоле (5 мл) добавляли N,N-диметил-*п*-толуидин (333,3 мг, 2,465 ммоль) и оксихлорид фосфора (188,9 мг, 1,232 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и добавляли формилгидразид (296,0 мг, 4,93 ммоль) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (238,8 мг, 1,85 ммоль). После 30-минутного перемешивания при КТ реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали и добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл), дважды экстрагировали EtOAc; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный продукт триазола, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя элюирование 0-15% MeOH в EtOAc, 35,9 мг (18%) получали в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 326.

[0371] Вышеуказанный триазол в ДХМ (1 мл) обрабатывали N-бромсукцинамидом (37,6 мг, 0,21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до КТ и процесс продолжали при КТ в течение ночи, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный бромид, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в EtOAc; 22,9 мг (51%) **Соединения 106** получали в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества. [МС]: 406.

Пример 48: Синтез Соединения 104:

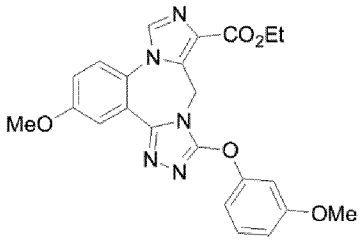


104

[0372] В реакционный сосуд для микроволнового облучения загружали фенол (20,3 мг, 0,216 ммоль), субстрат бромида из

Примера 47 (29,1 мг, 0,0719 ммоль), Cs_2CO_3 (117,0 мг, 0,360 ммоль), диэтил-1,3-ацетондикарбоксилат (14,5 мг, 0,0719 ммоль) и ДМФ (0,5 мл). Сосуд продували азотом. Добавляли CuI (6,8 мг, 0,036 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин перед нагреванием при 140°C в условиях МВ облучения в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой; водн. слой отделяли и дважды экстрагировали EtOAc; объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный эфирный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ с использованием 5% MeOH в ДХМ; 6,6 мг **Соединения 104** получали в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 418.

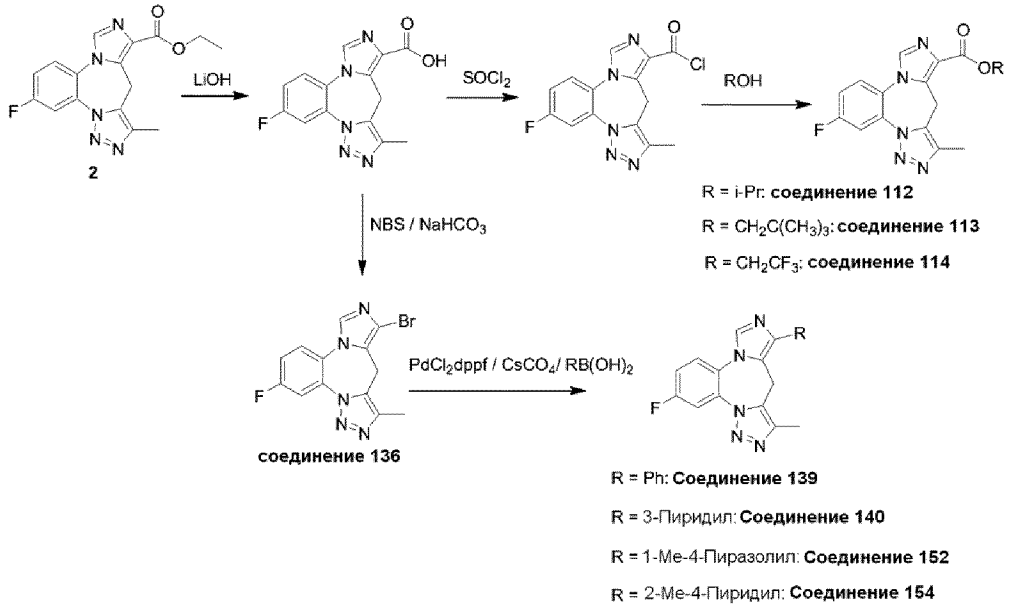
Пример 49: Синтез Соединения 105:



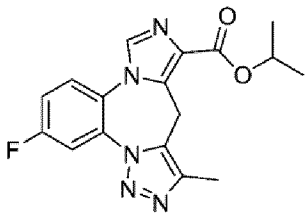
105

[0373] Соединение **Примера 49** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 48** выше, с использованием 3-метоксифенола вместо фенола с получением соединения **Примера 49** в виде желтоватого пенистого твердого вещества: MS: [M+1] = 448.

Схема 20:



Пример 50: Синтез Соединения 112:



112

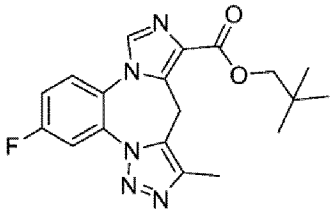
[0374] К раствору **Соединения 2** (160 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (59 мг, 2,45 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали и неочищенный материал подкисляли 1 N HCl до pH 3-4. Твердого вещества не наблюдали. Добавляли EtOAc и органическую фазу экстрагировали (3x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 112 мг (выход 77%) желаемого продукта карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества. МС: [M+1] = 300.

[0375] К суспензии кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорэтане (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (0,4 мл; 5 ммоль) и ДМФ (20 мкл). Полученный раствор нагревали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли еще 0,2 мл тионилхлорида и раствор нагревали в течение еще 30 мин. Растворитель удаляли. Неочищенный материал высушивали под вакуумом.

[0376] Неочищенный хлорангидрид (0,1 ммоль) суспендировали в изопропаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая 10% MeOH в ДХМ) с получением 8,6 мг (выход 25%) продукта **Соединения 112** [M+1] = 342).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, д, J= 9 Гц), 7,79 (1H, уш.с), 7,63 (1H, уш.с), 7,36 (1H, уш.с), 3,48 (1H, м), 2,45 (3H, с), 1,43 (6H, д, J= 6,5 Гц).

Пример 51: Синтез Соединения 113:

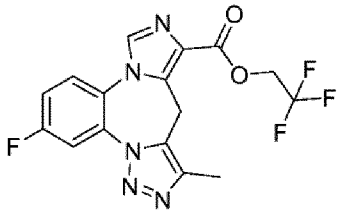


113

[0377] Неочищенный хлорангидрид (0,066 ммоль), полученный выше, суспендировали в дихлорэтане (1 мл) и добавляли 2,2-

диметил-1-пропанол (300 мг, 3,4 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Продукт не образовывался. К вышеуказанному раствору добавляли ДМАП (5 мг, 0,004 ммоль) и DCC (15 мг, 0,073 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно наносили на преп. ТСХ (элюирующая система: 75 EtOAc в гексане) с получением 7,2 мг (выход 30%) продукта **Соединения 113.** МС: [M+1] = 370. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, дд, J= 3, 9 Гц), 7,79 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J= 4,5, 9 Гц), 7,35 (1H, м), 4,11 (2H, с), 2,44 (3H, с), 1,07 (9H, с).

Пример 52: Синтез Соединения 114:

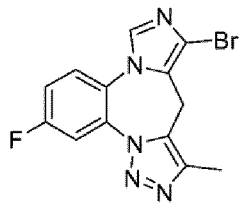


114

[0378] Неочищенный хлорангидрид (0,066 ммоль), полученный выше, суспендировали в дихлорэтане (1 мл) и 2,2,2-трифторэтаноле (0,1 мл, 1,4 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,6 мл, 4,3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая EtOAc), затем очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 70% EtOAc в гексане) с получением 8,1 мг (выход 32%) продукта **Соединения 114** [M+1] = 382).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, дд, J= 3,5, 9,5 Гц), 7,83 (1H, с), 7,63 (1H, дд, J= 4,5, 9,5 Гц), 7,35 (1H, м), 4,77 (2H, м) 2,43 (3H, с).

Пример 53: Синтез Соединения 136:

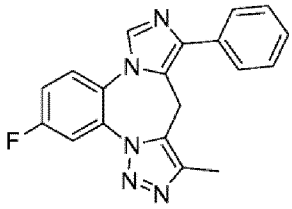


136

[0379] К раствору кислоты, полученной в **Примере 50** (100 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (1,5 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли $NaHCO_3$ (111 мг, 1,32 ммоль) с последующим добавлением NBS (117 мг, 0,66 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (5X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая EtOAc) с получением 93 мг (выход 85%) продукта **Соединения 136** [M+1] = 334). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, дд, J= 2,5, 8,5 Гц), 7,72 (1H, с), 7,56 (1H, дд, J= 6, 10 Гц), 7,33 (1H, м), 2,44 (3H, с).

Пример 54: Синтез Соединения 139:

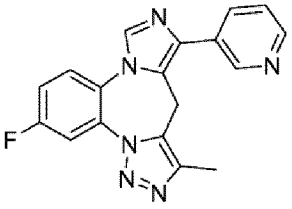


139

[0380] Общая методика сочетания: К раствору **Соединения 136** (20 мг, 0,061 ммоль) в дегазированном ДМЭ (0,9 мл) и воде (0,1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (11 мг, 0,092 ммоль), карбонат цезия (80 мг, 0,24 ммоль) и $PdCl_2$dppf (5 мг, 0,066 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 3% MeOH в EtOAc).

[0381] **Соединение 139** получали с использованием фенилбороновой кислоты. Получали 10,8 мг (выход 54%) продукта. МС: [M+1] = 332. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, дд, J= 3,5, 9,5 Гц), 7,85 (1H, с), 7,63 (3H, м), 7,50 (2H, т, J= 6,5 Гц), 7,35 (2H, м), 2,41 (3H, с).

Пример 55: Синтез Соединения 140:

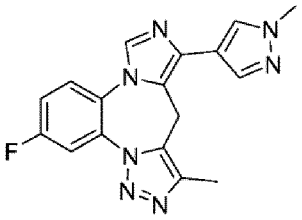


140

[0382] **Соединение 140** получали аналогичным образом с использованием 3-пиридинбороновой кислоты. Получали 8,9 мг (выход 27%) продукта. МС: [M+1] = 333. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,86 (1H,

с), 8,63 (1H, д, J= 5 Гц), 8,01 (1H, м), 7,90 (2H, м), 7,64 (1H, дд, J= 5,5, 9 Гц), 7,44 (1H, м), 7,36 (1H, м), 2,39 (3H, с).

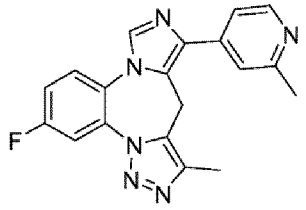
Пример 56: Синтез Соединения 152:



152

[0383] **Соединение 152** получали с использованием 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты, HCl. Получали 12,5 мг (выход 63%) продукта. МС: [M+1] = 336. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+$MeOD_4$) δ 9,04 (1H, уш.с), 7,99 (1H, уш.с), 7,75 (2H, м), 7,41 (2H, м), 3,95 (3H, с) 2,32 (3H, с).

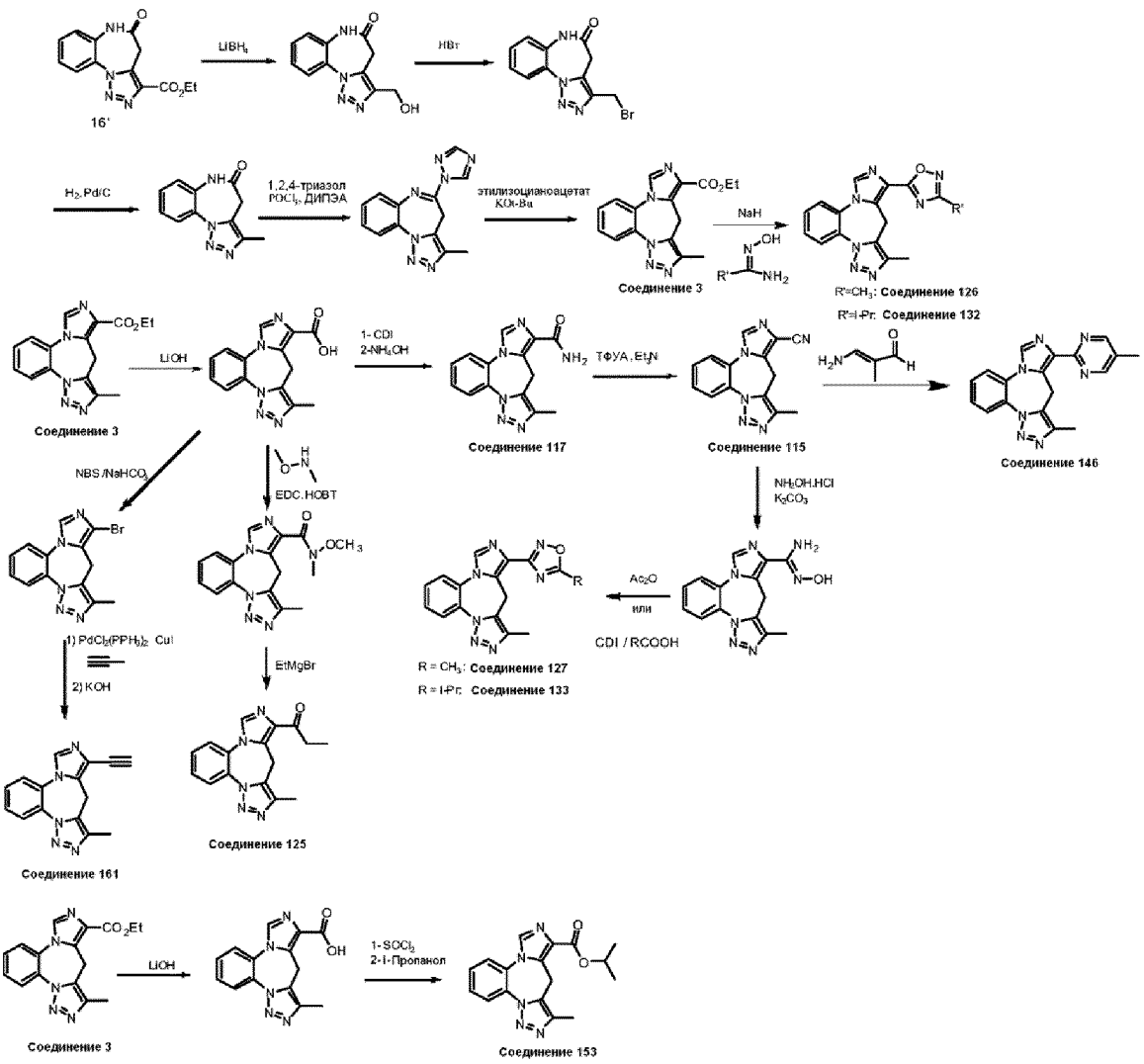
Пример 57: Синтез Соединения 154:



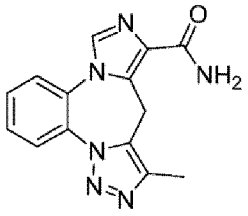
154

[0384] **Соединение 154** получали с использованием пинаколового эфира 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты. Получали 7,1 мг (выход 34%) продукта. МС: [M+1] = 347. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,6 (1H, д, J= 6 Гц), 7,89 (1H, дд, J= 3,5, 8,5 Гц), 7,87 (1H, с), 7,64 (1H, дд, J= 5,5, 9 Гц), 7,48 (1H, с), 7,36 (2H, м), 2,64 (3H, с), 2,41 (3H, с).

Схема 21:



Пример 58: Синтез Соединения 117:



117

[0385] В 100 мл круглодонной колбе сложный эфир лактама 16' (2 г, 7,35 ммоль; который получали аналогичным образом, как **16**, описанный в **Схеме 11**) растворяли в 60 мл безводного ТГФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Медленно добавляли $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 4 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Медленно добавляли еще $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 2 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (20 мл/20 мл) добавляли к реакционной смеси и ее концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли силикагель. После испарения

летучих растворителей твердое вещество загружали в колонку *RediSep* с 40 г силикагеля. Желаемый продукт элюировали 5:1 об./об. CH_2Cl_2/MeOH. Спирт получали в виде белого твердого вещества (1,14 г, выход 67%). МС: [M+1] = 231.

[0386] Спирт (1,14 г, 4,96 ммоль) суспендировали в 16 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли EtOAc. Наблюдали белое твердое вещество. Медленно добавляли раствор насыщ. водн. $NaHCO_3$. Большое количество EtOAc и MeOH использовали для солюбилизации твердого вещества. Органическую фазу экстрагировали (3x) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+1] = 293.

[0387] К раствору производного алкилбромида (4,96 ммоль) в EtOAc (50 мл), MeOH (200 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (250 мг) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 дней. Суспензию отфильтровывали через целит и полученный раствор концентрировали и испаряли совместно с толуолом. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0388] К раствору 1,2,4-триазола (2,7 г, 39,7 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли *i*-Pr_2NEt (7,6 мл, 43,6 ммоль). После того как весь триазол растворился, добавляли $POCl_3$ (1,11 мл, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор переносили в колбу, содержащую лактам (4,96 ммоль). Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Вязкую смесь охлаждали на ледяной бане и растворитель испаряли. Разбавляли EtOAc и добавляли воду. Экстрагировали EtOAc пять раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который использовали непосредственно в следующей реакции. МС: [M+1] = 266.

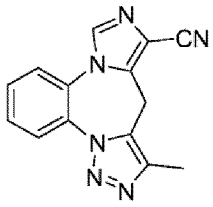
[0389] Раствор KO*t*Bu (1,11 г, 9,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (1,2 мл, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при от −60°C до −40°C в течение 1 ч. Медленно добавляли вышеуказанный неочищенный интермедиат 1,2,4-триазоло из стадии 4 (4,96 ммоль) в ДМФ (5 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 16 ч. Добавляли насыщенный водный

раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) предоставляла 296 мг (выход 20% за 4 стадии) продукта. МС: [M+1] = 310.

[0390] К раствору сложноэфирного производного (260 мг, 0,84 ммоль) в ТГФ (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (117 мг, 4,85 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали и неочищенный материал подкисляли 1 N HCl до pH 3-4. Твердое вещество собирали многократными фильтрованиями с получением 178 мг (выход 75%) желаемого продукта. МС: [M+1] = 282.

[0391] К суспензии кислоты (80 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли CDI (50 мг, 0,31 ммоль). Суспензию нагревали при 65°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция была неполной. Добавляли еще CDI (10 мг) и раствор нагревали в течение еще одного часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор NH_4OH (1 мл). Раствор перемешивали в течение одного часа. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 33 мг (42%) **Соединения 117** в виде желаемого продукта в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 281. ^{1}H-ЯМР ($MeOD_4$) δ 8,1 (1H, с), 7,9 (1H, с), 7,73 (3H, м), 7,07 (2H, с), 2,40 (3H, с).

Пример 59: Синтез Соединения 115:

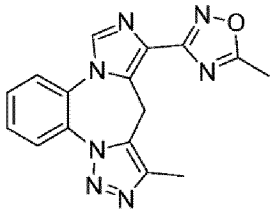


115

[0392] К суспензии **Соединения 117** (8 мг, 0,029 ммоль) и триэтиламина (8 мкл; 0,058 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (8 мкл; 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала только 30% превращения. Добавляли еще трифторуксусный ангидрид (30 мкл) и триэтиламин (30 мкл). Раствор становился прозрачным, и его перемешивали еще час. Реакцию гасили MeOH. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 70% EtOAc в гексане) с получением

6,6 мг (83%) Соединения 115. МС: [M+1] = 263. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, д, J= 7 Гц), 7,88 (1H, с), 7,67 (3H, м), 2,46 (3H, с).

Пример 60: Синтез Соединения 127:

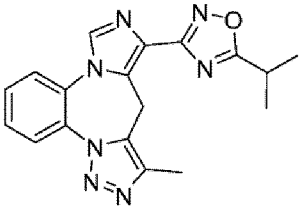


127

[0393] К суспензии **Соединения 115** (16 мг, 0,06 ммоль) в EtOH (0,8 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (6 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (12 мг, 0,09 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 12,2 мг (выход 67%) желаемого продукта. МС: [M+1] = 296.

[0394] Суспензию оксима (10 мг, 0,034 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 110°C в течение 1 часа. Затем раствор нагревали при 130°C в течение 1 часа. Наконец, температуру повышали до 140°C и нагревали еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл), который нагревали в течение 16 ч при 80°C. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,1 мг (выход 56%) желаемого продукта **Соединения 127.** МС: [M+1] = 320. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,65 (3H, м), 2,68 (3H, с), 2,46 (3H, с).

Пример 61: Синтез Соединения 133:



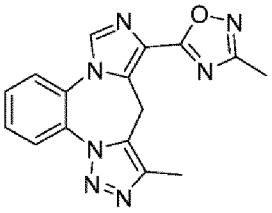
133

[0395] К раствору изомасляной кислоты (19 мкл, 0,2 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CDI (10 мг, 0,062 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор переносили в пробирку, содержащую описанное выше производное оксима (12 мг, 0,041 ммоль), и нагревали при 70°C в

течение 2 ч. ЖХМС указала, что реакция была неполной. Готовили другую порцию реагента (изомасляная кислота и CDI) и добавляли к реакционной смеси, которую нагревали при 70°C в течение еще одного часа. ЖХМС показала, что весь исходный материал был израсходован. Растворитель испаряли, и неочищенный материал суспендировали в изомасляной кислоте (1 мл), и нагревали при 130°C в течение одного часа. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 70% EtOAc в гексане) с получением 6,7 мг (71%) желаемого продукта **Соединения 133.** МС: [M+1] = 348.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,65 (3H, м), 3,32 (1H, м), 2,46 (3H, с), 1,5 (6H, д, J= 7 Гц).

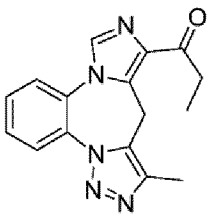
Пример 62: Синтез Соединения 126:



126

[0396] Ацетамидоксим подвергали азеотропной перегонке в толуоле три раза перед использованием. К суспензии ацетамидоксима (24 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 60% NaH в масляной дисперсии (13 мг, 0,32 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соединение 3 (50 мг, 0,16 ммоль). Пробирку, содержащую сложный эфир, промывали ДМФ (1 мл), который добавляли к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч. Суспензию гасили водой и раствор хранили в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество собирали многократными фильтрованиями с получением 16 мг (выход 31%) продукта **Соединения 126.** МС: [M+1] = 320. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,18 (1H, м), 7,94 (1H, с), 7,67 (3H, м), 2,51 (3H, с), 2,46 (3H, с).

Пример 63: Синтез Соединения 125:

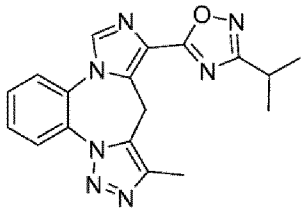


125

[0397] К суспензии карбоновой кислоты, полученной из **Соединения 3** (30 мг, 0,11 ммоль), гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (13 мг, 0,13 ммоль), гидрата 1-гидроксибензотриазола (17 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (46 мкл, 0,33 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) и ДХМ (0,3 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (32 мг, 0,17 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 31,2 мг (выход 88%) оранжевого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+1] = 325.

[0398] К раствору вышеуказанного производного амида Вайнреба (31,2 мг, 0,093 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), охлажденному при -78°C, добавляли раствор 3 М этилмагнийбромида (0,31 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при ниже -10°C более 60 мин. Затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая 80% EtOAc в гексане) с получением 11,1 мг (выход 41%) продукта **Соединения 125.** МС: [M+1] = 294. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,15 (1H, м), 7,76 (1H, с), 7,65 (3H, м), 3,08 (2H, к, J= 7 Гц), 2,44 (3H, с), 1,22 (3H, т, J= 7 Гц).

Пример 64: Синтез Соединения 132:



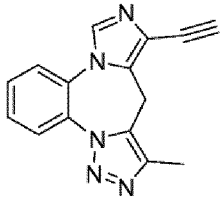
132

[0399] К раствору изобутиронитрила (2,6 мл; 29 ммоль) в EtOH (30 мл) и воде (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,01 г, 29 ммоль) и карбонат калия (4 г, 29 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток испаряли совместно с толуолом. Неочищенный материал промывали EtOH и отфильтровывали для удаления хлорида натрия. Фильтрат испаряли, несколько раз

испаряли совместно с толуолом и высушивали под вакуумом с получением 2 г (69%) N-гидроксибутирамидина.

[0400] К суспензии N-гидроксибутирамидина (47 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 60% NaH в масляной дисперсии (18 мг, 0,46 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли Соединение 3 (47 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч. Через час наблюдали только 50% превращения. Еще через час не наблюдали никаких изменений. Получали больше реагента (N-гидроксибутирамидина и NaH), как описано выше, и добавляли к реакционной смеси, которую нагревали в течение еще 40 мин. В этот момент ЖХМС показала, что реакция завершилась. Суспензию гасили водой. Некоторое количество MeOH добавляли для полного растворения и раствор экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая EtOAc) с получением 20 мг (выход 38%) продукта **Соединения 132.** МС: [M+1] = 348. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,18 (1H, д, J= 8 Гц), 7,93 (1H, с), 7,69 (3H, м), 3,22 (1H, м), 2,46 (3H, с), 1,43 (6H, д, J= 9,5 Гц).

Пример 65: Синтез Соединения 161:



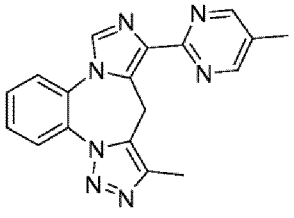
161

[0401] К раствору кислоты, полученной из **Соединения 3** (90 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (2 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли $NaHCO_3$ (108 мг, 1,28 ммоль) с последующим добавлением NBS (114 мг, 0,64 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая EtOAc) с получением 54 мг (выход 53%) продукта. МС: [M+1] = 316.

[0402] К раствору производного бромида (30 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (1 мл) и триэтиламине (1 мл) добавляли ТМС-ацетилен (71 мкл, 0,5 ммоль), CuI (2 мг, 0,01 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (7 мг, 0,01 ммоль). Раствор нагревали при 110°C в течение 6 ч. Добавляли еще Pd катализатор (7 мг) и ТМС-ацетилен (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 12 ч. В этот момент ЖХМС показала приблизительно 80% превращения. Добавляли еще Pd катализатор (7 мг) и ТМС-ацетилен (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 12 ч. ЖХМС показала полное превращение. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) с получением 23 мг (выход 69%) продукта. МС: [M+1] = 334.

[0403] К раствору производного алкина (23 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (0,6 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли KOH (4 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры более 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 8,1 мг (выход 45%) продукта **Соединения 161.** МС: [M+1] = 262. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, м), 7,76 (1H, с), 7,62 (3H, м), 4,09 (2H, уш.с), 3,28 (1H, с), 2,44 (3H, с).

Пример 66: Синтез Соединения 146:

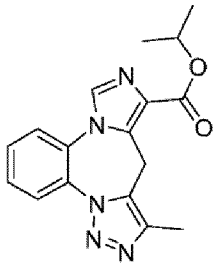


146

[0404] К раствору 3-амино-2-метилакролеина (65 мг, 0,76 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли 60% NaH в масляной дисперсии (30 мг, 0,76 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли **Соединение 115** (50 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в

течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли воду. Реакционную смесь хранили в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 27,5 мг (выход 44%) белого твердого вещества **Соединения 146.** МС: [M+1] = 330. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,66 (2H, с), 8,15 (1H, м), 7,89 (1H, с), 7,65 (3H, м), 2,44 (3H, с), 2,36 (3H, с).

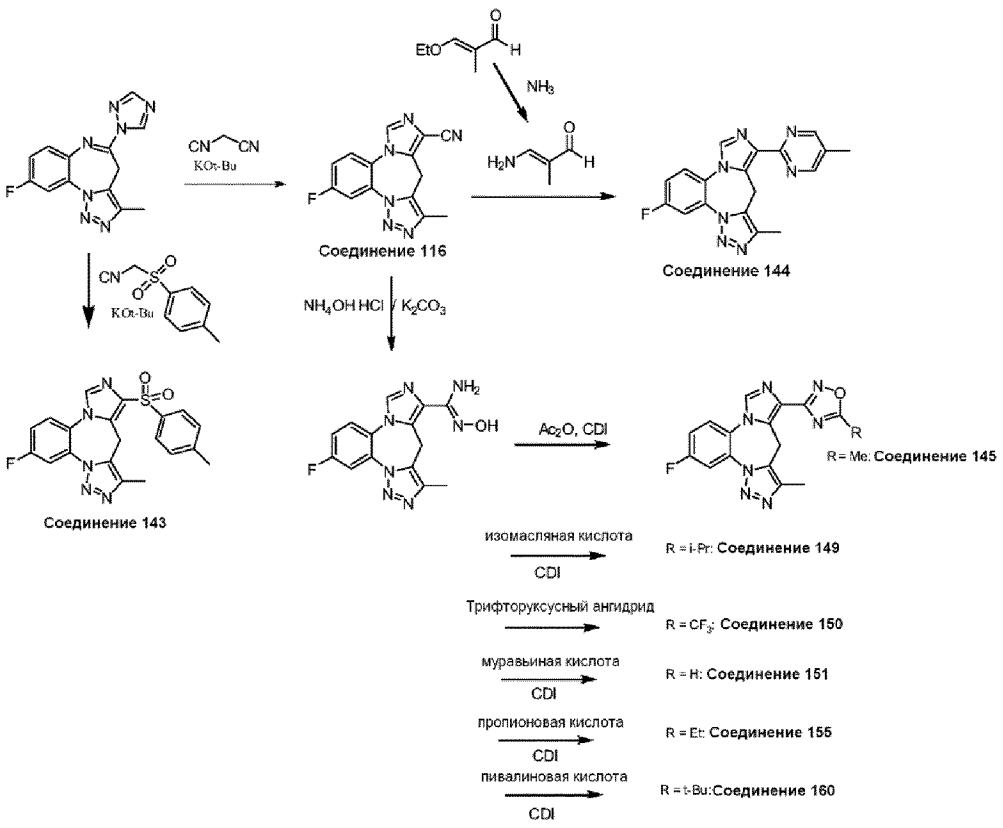
Пример 67: Синтез Соединения 153:



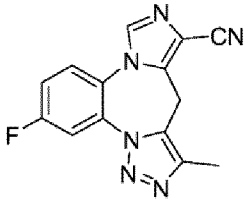
153

[0405] К суспензии кислоты, полученной из **Соединения 3** (30 мг, 0,11 ммоль), в дихлорэтане (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (1 мл; 13,8 ммоль) и ДМФ (20 мкл). Полученный раствор нагревали при 70°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли. Неочищенный материал высушивали под вакуумом. Неочищенный материал суспендировали в изопропаноле (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель испаряли, испаряли совместно с метанолом и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 7,2 мг (выход 21%) продукта **Соединения 153.** МС: [M+1] = 324. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,15 (1H, д, J= 8 Гц), 7,81 (1H, с), 7,64 (3H, м), 5,32 (1H, к, J= 7 Гц), 2,45 (3H, с) 1,43 (6H, д, J= 7 Гц).

Схема 22



Пример 68: Синтез Соединения 116:

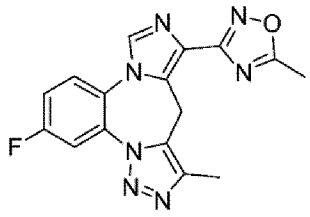


116

[0406] Альтернативный путь к производным нитрилзамещенного имидазола был также реализован. В качестве примера **Соединение 116** получали из иминопроизводного, как показано в **Схеме 22.** Раствор изоцианоацетонитрила (206 мг, 3,12 ммоль) в ДМФ (7 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Добавляли KO*t*Bu (320 мг, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Иминопроизводное (полученное идентично иминопроизводному, показанному выше в **Схеме 21**) (350 мг, 1,24 ммоль) медленно добавляли при −50°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 12 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) с получением 230 мг (выход 70%) продукта

Соединения 116. МС: [M+1] = 281. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,92 (1H, дд, J= 3, 8,5 Гц), 7,81 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J= 4,5, 9 Гц), 7,38 (1H, м), 2,47 (3H, с).

Пример 69: Синтез Соединения 145:

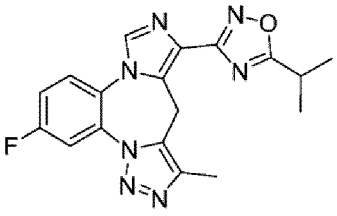


145

[0407] К суспензии производного цианида **Соединения 116** (50 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (1,6 мл) и воде (0,4 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (17 мг, 0,24 ммоль) и карбонат калия (28 мг, 0,2 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердый осадок собирали фильтрованием с получением 37,8 мг (выход 68%) желаемого аминооксимного продукта, [M+1] = 314.

[0408] Суспензию амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл), который нагревали в течение 16 ч при 80°C. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,6 мг (выход 61%) желаемого продукта **Соединения 145.** МС: [M+1] = 338. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, дд, J= 3,5, 8,5 Гц), 7,89 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 5,5, 10 Гц), 7,35 (1H, м), 2,69 (3H, с), 2,45 (3H, с).

Пример 70: Синтез Соединения 149:

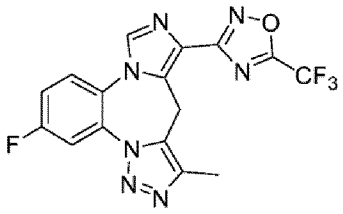


149

[0409] К раствору изомасляной кислоты (30 мкл, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли вышеуказанное производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал суспендировали в изомасляной кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 3 ч.

Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 10,6 мг (91%) желаемого продукта **Соединения 149.** МС: [M+1] = 366. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, дд, J= 3,5, 9 Гц), 7,89 (1H, с), 7,66 (1H, дд, J= 4,5, 8,5 Гц), 7,36 (1H, м), 3,32 (1H, к, J= 6,5 Гц), 2,46 (3H, с), 1,49 (6H, д, J= 8 Гц).

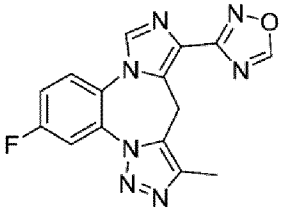
Пример 71: Синтез Соединения 150:



150

[0410] Суспензию вышеуказанного амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в трифторуксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 11,8 мг (94%) желаемого продукта **Соединения 150.** МС: [M+1] = 392. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,92 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J= 5,5, 9,5 Гц), 7,39 (1H, м), 2,45 (3H, с).

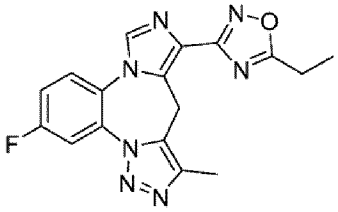
Пример 72: Синтез Соединения 151:



151

[0411] К раствору муравьиной кислоты (12 мкл, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли вышеуказанное производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель испаряли, и неочищенный материал суспендировали в муравьиной кислоте (1 мл), и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 2,1 мг (20%) желаемого продукта **Соединения 151.** МС: [M+1] = 324. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,83 (1H, с), 7,92 (1H, дд, J= 3,5, 8 Гц), 7,91 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 4,5, 9 Гц), 7,37 (1H, м) 2,45 (3H, с).

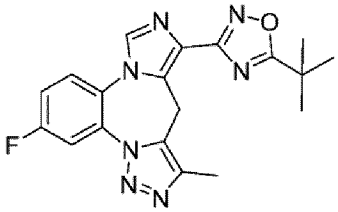
Пример 73: Синтез Соединения 155:



155

[0412] К раствору пропионовой кислоты (22 мкл, 0,29 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли вышеуказанное производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель испаряли, и неочищенный материал суспендировали в пропионовой кислоте (1 мл), и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 9,4 мг (94%) желаемого продукта **Соединения 155.** МС: [M+1] = 352. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, дд, J= 2, 8,5 Гц), 7,88 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 6, 9,5 Гц), 7,36 (1H, м), 3,01 (2H, к, J= 8,5 Гц), 2,46 (3H, с), 1,48 (3H, т, J= 8,5 Гц).

Пример 74: Синтез Соединения 160:

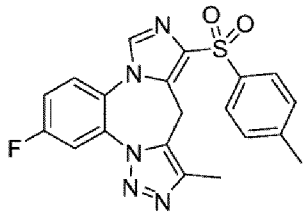


160

[0413] К раствору пивалевой кислоты (30 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли вышеуказанное производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель испаряли, и неочищенный материал суспендировали в уксусной кислоте (1 мл), и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексане) с получением 7,4 мг (67%) желаемого продукта **Соединения 160.** МС: [M+1] = 380. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, дд,

J= 2,7, 9 Гц), 7,88 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 4,5, 9 Гц), 7,35 (1H, м), 2,47 (3H, с) 1,53 (9H, с).

Пример 75: Синтез Соединения 143:

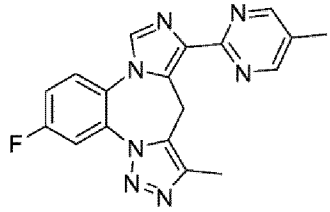


143

[0414] Раствор KO*t*Bu (40 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (3 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Добавляли п-толуолсульфонилметилизоцианид (76 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Добавляли иминопроизводное из **Схемы 22** (50 мг, 0,18 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и пять раз экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 4 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) с последующей преп. ТСХ (элюирующая система: 30% EtOAc в ДХМ) с получением 22,2 мг (выход 30%) белого твердого вещества **Соединения 143.** МС: [M+1] = 410.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (2H, д, J= 8 Гц), 7,87 (1H, дд, J= 2,5, 8,5 Гц), 7,74 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 5,5, 9 Гц), 7,34 (3H, м), 2,50 (3H, с), 2,42 (3H, с).

Пример 76: Синтез Соединения 144:

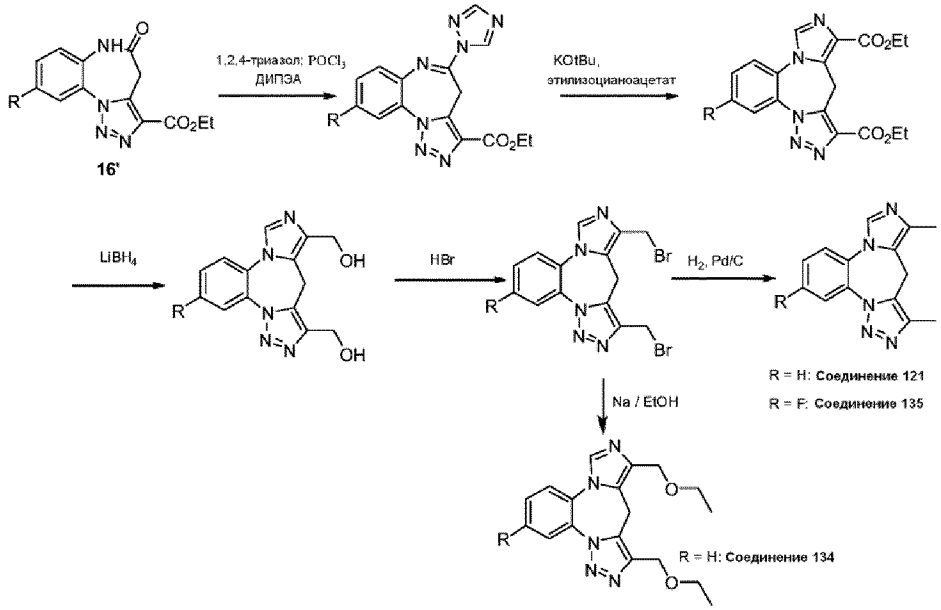


144

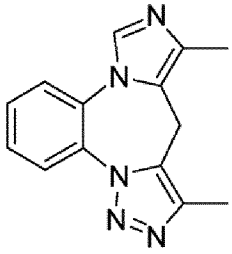
[0415] К 3-этоксиметакролеину (100 мг, 0,88 ммоль) добавляли 7 N аммиак в метаноле (1,3 мл, 8,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель испаряли и неочищенное желтое твердое вещество, соответствующее 3-амино-2-метилакролеину, использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0416] К раствору 3-амино-2-метилакролеина (7 мг, 0,087 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) добавляли 60% NaH в масляной дисперсии (6 мг, 0,16 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли производное цианида (22 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 часа. Как описано выше, новую партию реагентов получали с 3-амино-2-метилакролеином (20 мг) и NaH (20 мг) в ТГФ (1 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую нагревали при 65°C в течение еще одного часа. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили метанолом. Растворитель испаряли. Неочищенный материал суспендировали в воде и твердое вещество собирали фильтрованием с получением 5,2 мг (выход 19%) светло-красного твердого вещества **Соединения 144.** МС: [M+1] = 348. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,67 (2H, с), 7,90 (1H, д, J= 9,5 Гц), 7,85 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J= 4,5, 9 Гц), 7,34 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,36 (3H, с).

Схема 23



Пример 77: Синтез Соединения 121:



121

[0417] К раствору 1,2,4-триазола (2,03 г, 29,4 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли *i*-Pr_2NEt (5,6 мл, 32,4

ммоль). После растворения всего триазола добавляли $POCl_3$ (0,82 мл, 8,8 ммоль) и соединение 16' (1 г, 3,68 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли EtOAc и добавляли воду. Экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 1,05 г (выход 88%) оранжевого твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующей стадии. МС: [M+1] = 324.

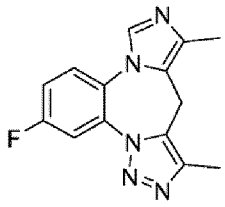
[0418] Раствор KO*t*Bu (696 мг, 6,2 ммоль) в ДМФ (15 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (0,75 мл, 6,8 ммоль). Смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеуказанный неочищенный продукт из стадии 1 (1 г, 3,1 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и восемь раз экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) с получением 950 мг (выход 83%) продукта. МС: [M+1] = 368.

[0419] К раствору диэфира (200 мг, 0,54 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 0,66 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (3 мл/3 мл) добавляли к реакционной смеси и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли силикагель. После испарения летучих растворителей твердое вещество загружали в колонку RediSep с 4 г силикагеля. Желаемый продукт элюировали 10:1 об./об. CH_2Cl_2/MeOH. Диол получали в виде твердого вещества (60 мг, выход 39%). МС: [M+1] = 284.

[0420] Диол (60 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 5 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли EtOAc. Медленно добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали EtOAc (3x) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+1] = 408.

[0421] К раствору производного диалкилбромида (0,21 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (каталитическое количество) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 60 ч. Суспензию отфильтровывали через целит и полученный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью многократной преп. ТСХ (элюирующая система: 3% MeOH в EtOAc) с получением 6,2 мг (выход 12% за 2 стадии) желаемого продукта **Соединения 121.** МС: [M+1] = 252. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,09 (1H, м), 7,74 (1H, с), 7,56 (3H, м), 7,90 (2H, м), 2,42 (3H, с), 2,29 (3H, с).

Пример 78: Синтез Соединения 135:



135

[0422] **Соединение 135** синтезировали аналогично **Соединению 121** следующим образом: к раствору 1,2,4-триазола (952 мг, 13,8 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли *i*-Pr_2NEt (2,6 мл, 15,2 ммоль). После растворения всего триазола добавляли $POCl_3$ (0,45 мл, 4,8 ммоль) и сложный эфир лактама (1 г, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли EtOAc и добавляли воду. Трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 1,03 г (выход 87%) оранжевого твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующей стадии. МС: [M+1] = 342.

Раствор KO*t*Bu (658 мг, 5,9 ммоль) в ДМФ (15 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (0,71 мл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеуказанный неочищенный продукт из стадии 1 (1 г, 2,9 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc восемь раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля,

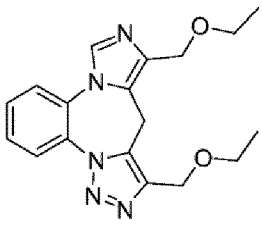
элюируемая 70% EtOAc в гексане) с получением 1,02 г (выход 90%) продукта. МС: [M+1] = 386.

[0423] К раствору диэфира (600 мг, 1,56 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 3,1 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (10 мл/10 мл) добавляли к реакционной смеси и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли силикагель. После испарения летучих растворителей твердое вещество загружали в колонку *RediSep* с 12 г силикагеля. Желаемый продукт элюировали 10:1 об./об. CH_2Cl_2/MeOH. Диол получали в виде твердого вещества (187 мг, выход 40%). МС: [M+1] = 302.

[0424] Диол (80 мг, 0,27 ммоль) суспендировали в 7 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли EtOAc. Медленно добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали (3x) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование, концентрирование и совместное испарение с толуолом предоставляло 100 мг (выход 88%) бежевого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+1] = 426.

[0425] К раствору производного диалкилбромида (70 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (каталитическое количество) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию отфильтровали через целит и полученный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью многократной преп. ТСХ (элюирующая система 1: 75% EtOAc в гексане; элюирующая система 2: 5% MeOH в EtOAc; элюирующая система 3: EtOAc) с получением 4,1 мг (выход 10%) желаемого продукта **Соединения 135.** МС: [M+1] = 270. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, дд, J= 2,5, 9 Гц), 7,70 (1H, с), 7,54 (1H, дд, J= 5, 8 Гц), 7,30 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,28 (3H, с).

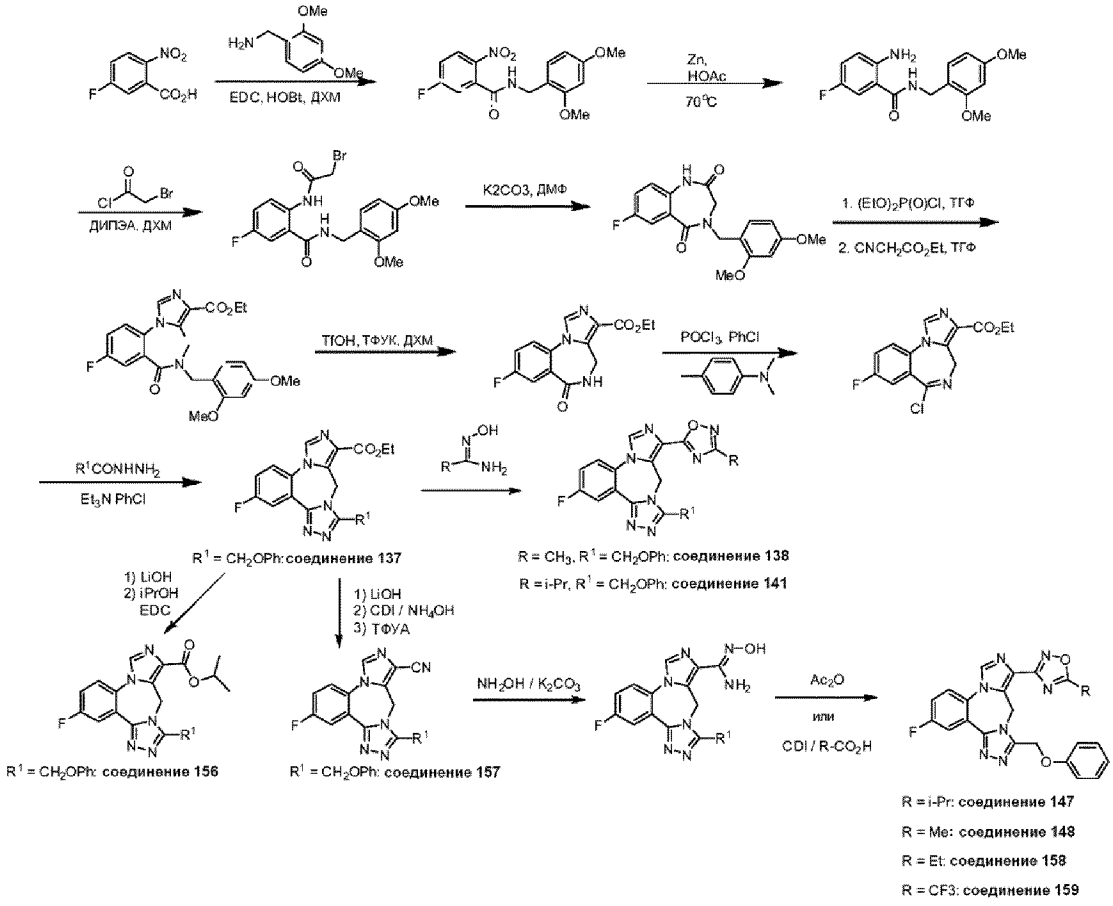
Пример 79: Синтез Соединения 134:



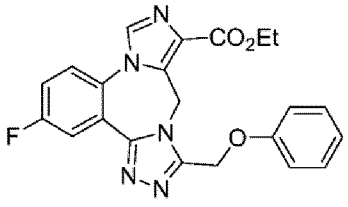
134

[0426] К суспензии производного диалкилбромида, описанной в **Схеме 23**, R=H (30 мг, 0,074 ммоль) в EtOH (1 мл) и нагреваемой при 80°C, добавляли свежеприготовленный раствор 2M NaOEt (75 мкл, 0,15 ммоль). Раствор нагревали в течение 10 мин. Растворитель испаряли. Неочищенный материал суспендировали в EtOAc и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 3,1 мг (выход 12%) желаемого продукта **Соединения 134.** МС: [M+1] = 340.

Схема 24



Пример 80: Синтез Соединения 137:



137

[0427] К раствору 5-фтор-2-нитробензойной кислоты (6,6 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли ДИПЭА (9,22 г, 71,3 ммоль), HOBt (6,0 г, 39,2 ммоль) и EDCI (10,2 г, 53,5 ммоль). После приблизительно 15-минутного перемешивания к

реакционной смеси по каплям в атмосфере азота добавляли раствор 2,4-диметоксибензиламина (5,96 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали 1 N HCl (100 мл), насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя под вакуумом предоставляло желтоватое твердое вещество, масса: 9,3 г (78%). МС: [M+1] = 335.

[0428] К аналогу нитробензола (9,3 г, 27,8 ммоль), суспендируемому и перемешиваемому в смеси растворителей HOAc/ТГФ/MeOH/H_2O (25/100/50/25 мл), при КТ добавляли Zn порошок. Смесь нагревали до 70°C в течение 20 ч, охлаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали ТГФ и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. К полученной суспензии медленно и осторожно добавляли насыщ. $NaHCO_3$, чтобы избежать чрезмерного образования пены, пока pH не достигнет 7-8. Смесь экстрагировали EtOAc (3x); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный аминный продукт в виде темно-коричневой клейкой пасты, масса: 8,7 г.

[0429] К раствору вышеуказанного анилина (8,7 г) в дихлорметане (150 мл) добавляли триэтиламин (3,37 г, 33,4 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали бромацетилхлоридом (4,81 г, 30,6 ммоль) в атмосфере азота. Ледяную баню удаляли и смесь оставляли перемешиваться в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученную суспензию обрабатывали Et_2O (100 мл) и водой (100 мл). Осадок продукта собирали фильтрованием и высушивали с получением 5,6 г продукта в виде коричневого твердого вещества. Et_2O-слой отделяли от водн. слоя и разбавляли ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 5,3 г дополнительного продукта в виде пенистого коричневого твердого вещества. Общая масса: 11 г (100%).

[0430] К раствору бромида (11 г) в ДМФ (550 мл) добавляли K_2CO_3 (7,1 г, 51,7 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и неорганическое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, обрабатывали водой/MeOH (60/10 мл), экстрагировали ДХМ

(3x); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя с последующей колоночной хроматографией на силикагеле с использованием от 5 до 50% EtOAc в ДХМ предоставляла 3,2 г (36%) 7-членного лактама в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 345.

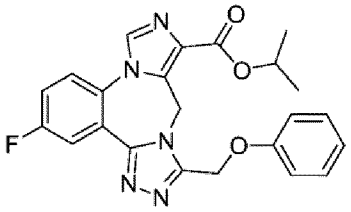
[0431] К лактаму (1,32 г, 3,83 ммоль), растворенному и перемешиваемому в ТГФ (20 мл) и ДМФ (3 мл), при -20°C добавляли *т*-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль). После 30-минутного перемешивания при -20°C по каплям добавляли диэтилхлорфосфат (1,19 мл, 6,89 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании от -20 до 20°C. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, и к ней добавляли этилизоцианоацетат (0,791 мл, 6,89 ммоль) с последующим добавлением *т*-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи, пока температура не достигла КТ. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl, экстрагировали EtOAc (2x); объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием от 15 до 100% EtOAc в ДХМ, масса: 0,861 г (47%) в виде коричневого твердого вещества. МС: [M+1] = 440.

[0432] К вышеуказанному сложному эфиру имидазола (861 мг) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,345 мл). Смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (50 мл), к которому добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) с последующим перемешиванием в течение 20 мин. pH верхнего водн. слоя проверяли на основность и отделяли, экстрагировали ДХМ (3x); объединенный раствор ДХМ промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 0,58 г (100%) лактама в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 290.

[0433] К лактаму (209,1 мг, 0,723 ммоль) и N,N-диметил-*п*-толуидину (234,7 мг, 1,74 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли $POCl_3$ (133,0 мг, 0,867 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли гидразид феноксиуксусной кислоты (189,0 мг, 1,08 ммоль) с последующим

добавлением ДИПЭА (0,455 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный NH_4Cl (водн.) и трижды экстрагировали этилацетатом; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии ISCO, используя от 0 до 10% MeOH в EtOAc, масса: 116,7 мг (36%) **Соединения 137** в виде желтоватого пленкообразного твердого вещества. МС: [M+1] = 420.

Пример 81: Синтез Соединения 156:

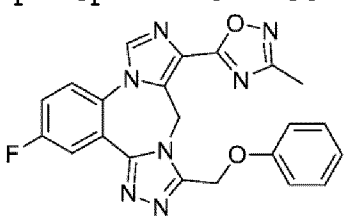


156

[0434] Этиловый эфир **Соединения 137** (244,2 мг, 0,582 ммоль) в системе растворителей ТГФ/вода/MeOH (6,0 мл всего, 6/5/1 соотношение) обрабатывали LiOH (69,7 мг, 2,91 ммоль) при КТ в течение 4 ч, концентрировали под вакуумом, подкисляли до pH□3 и осадок собирали фильтрованием. После промывания водой и высушивания получали 179,3 мг (79%) кислоты в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 392.

[0435] К кислоте (10,8 мг, 0,0276 ммоль) при перемешивании в ДХМ (0,1 мл) при КТ добавляли EDCI (21,3 мг, 0,11 ммоль), ДМАП (6,7 мг, 0,0552 ммоль) и изопропиловый спирт (13,2 мг, 0,221 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$; водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и очистка с помощью преп. ТСХ концентрата, используя 10% MeOH в EtOAc, предоставляла 8,7 мг (73%) изопропилового эфира **Соединения 156** в виде желтоватого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 434.

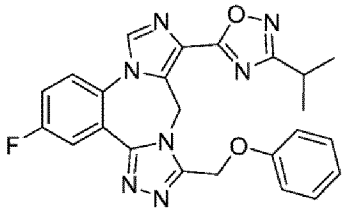
Пример 82: Синтез Соединения 138:



138

[0436] Ацетамидоксим (10,7 мг, 0,144 ммоль) подвергали азеотропной перегонке в толуоле четыре раза и добавляли к этиловому эфиру **Соединения 137** (9,5 мг, 0,0226 ммоль). Добавляли ТГФ (0,3 мл) с последующим добавлением 60% NaH масляной суспензии (4,5 мг, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и удаляли растворитель под вакуумом, добавляли воду (1,5 мл) для гашения реакции, перемешивали в течение 20 мин и охлаждали до 4°C. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 5,2 мг (59%) оксадиазольного продукта **Соединения 138** в виде светло-желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 430.

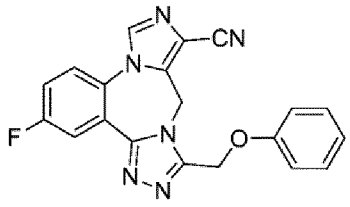
Пример 83: Синтез Соединения 141:



141

[0437] Соединение **Примера 83** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 82**, с использованием изобутирамидоксима вместо ацетамидоксима с получением соединения **Примера 83** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 458.

Пример 84: Синтез Соединения 157:



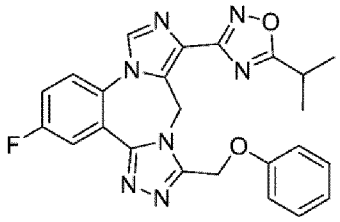
157

[0438] К кислоте, полученной выше в **Примере 81** (60,2 мг, 0,154 ммоль), при перемешивании в ДХМ (0,7 мл) при КТ добавляли карбонилдиимидазол (49,9 мг, 0,308 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли аммиак (0,112 мл), нагревали до КТ, продолжая перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (8 мл) и хорошо перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 51,1 мг

(85%) первичного амида в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 391.

[0439] Вышеуказанный амид (51,1 мг) обрабатывали $POCl_3$ (200,8 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (0,9 мл) при 90°C в течение 14 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь осторожно гасили насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 40,9 мг (85%) нитрильного продукта **Соединения 157** в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 373.

Пример 85: Синтез Соединения 147:

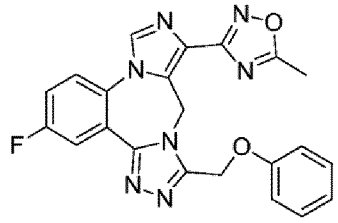


147

[0440] К нитрилу (45,8 мг, 0,123 ммоль) в круглодонной колбе добавляли гидрохлорид гидроксиламина (14,5 мг, 0,209 ммоль), K_2CO_3 (22,3 мг, 0,161 ммоль), этанол (0,6 мл) и воду (0,15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученную суспензию обрабатывали водой (1,5 мл), обрабатывали ультразвуком для облегчения перемешивания и перемешивали при КТ в течение 1 ч перед охлаждением до 4°C. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали холодной водой (1 мл) и высушивали с получением 40,8 мг (82%) аддукта в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества. МС: [M+1] = 406.

[0441] Изомасляную кислоту (31,4 мг, 0,582 ммоль) обрабатывали карбонилдиимидазолом (28,4 мг, 0,175 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) в течение 2 ч. Добавляли аддукт N-гидроксикарбоксамида (11,8 мг, 0,0291 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли еще изомасляную кислоту (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, охлаждали, добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (8 мл) и экстрагировали EtOAc (3x); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ (5% MeOH в EtOAc) концентрированного фильтрата предоставляла 11,2 мг (84%) оксадиазольного **Соединения 147** в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 458.

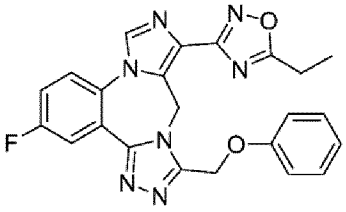
Пример 86: Синтез Соединения 148:



148

[0442] Соединение **Примера 86** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 85**, с использованием уксусной кислоты вместо изомасляной кислоты с получением соединения **Примера 86** в виде белого твердого вещества: MS: [M+1] = 430.

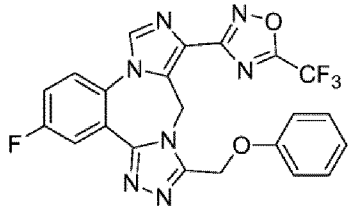
Пример 87: Синтез Соединения 158:



158

[0443] Соединение **Примера 87** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 85**, с использованием пропионовой кислоты вместо изомасляной кислоты с получением соединения **Примера 87** в виде белого твердого вещества: MC: [M+1] = 444.

Пример 88: Синтез Соединения 159:

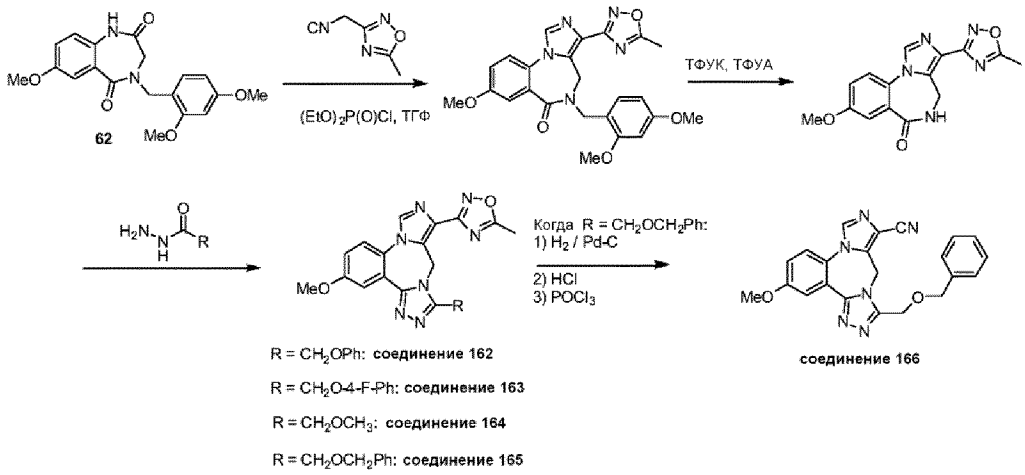


159

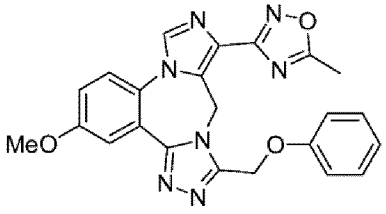
[0444] Трифторуксусный ангидрид (196,9 мг, 0,938 ммоль) добавляли к аддукту N-гидроксикарбоксамида (19,0 мг, 0,0469 ммоль), суспендируемому и перемешиваемому в ТГФ (0,2 мл) при КТ. После 30-минутного перемешивания реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc (10 мл), к которой добавляли насыщ. $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 30 мин. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (1x); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло пасту, к которой добавляли н-BuOH (5 мл) и HOAc

(0,5 мл). Нагревали при 115°C в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ (5% MeOH в EtOAc) концентрированного фильтрата предоставляла 11,5 мг (51%) желаемого аналога трифторметилоксадиазола **Соединения 159** в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 484.

Схема 25



Пример 89: Синтез Соединения 162:



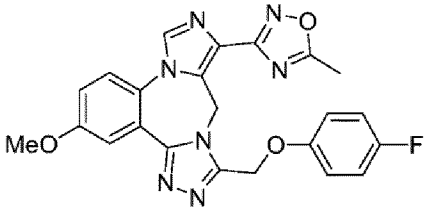
162

[0445] К лактаму **62** (503,4 мг, 1,42 ммоль) при перемешивании в ТГФ (2,9 мл) и ДМФ (0,8 мл) при -20°C добавляли tBuOK (240,2 мг). После 30-минутного перемешивания добавляли по каплям диэтилхлорфосфат (377,7 мг, 2,12 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до 8°C в течение 3 ч перед охлаждением до -20°C. Добавляли 2,26 мл (2,26 ммоль) изоцианата оксадиазола (спр. *JMC*, **1996**, 39, 170; полученный в виде 1 М раствора ТГФ). Реакционную смесь дополнительно охлаждали до -78°C, добавляли tBuOK (238,4 мг) и реакционную смесь медленно нагревали до КТ в течение ночи. Добавляли насыщ. NH_4Cl (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2x), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование от 0 до 10% MeOH в EtOAc, с получением 246,0 мг продукта имидазола в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 462.

[0446] Полученный выше имидазол (246,0 мг, 0,533 ммоль) перемешивали в ДХМ (3 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) с последующим добавлением трифторметилсульфоновой кислоты (160,0 мг, 1,07 ммоль). После 3-часового перемешивания реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщ. $NaHCO_3$; водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (2x); объединенный раствор ДХМ промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя *под вакуумом* предоставляло 208,7 мг неочищенного продукта лактама в виде желтоватого хлопьевидного твердого вещества. [M+1] = 312.

[0447] Оксихлорид фосфора (29,9 мг, 0,195 ммоль) добавляли к раствору полученного выше лактама (22,5 мг, 0,0723 ммоль) и N,N-диметил-*п*-толуидина (51,8 мг, 0,383 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (0,45 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли диизопропилэтиламин (75,7 мг, 0,586 ммоль) и феноксиуксусный гидразид (50,1 мг, 0,302 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч, охлаждали до КТ и распределяли между насыщ. NH_4Cl и EtOAc. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc; объединенный раствор EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт **Соединения 162** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование от 0 до 10% MeOH в EtOAc в виде желтоватого твердого вещества. Масса: 11,8 мг (37%). МС: [M+1] = 442.

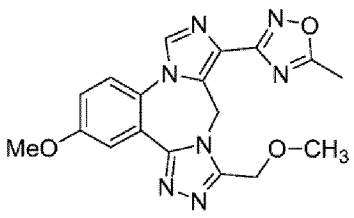
Пример 90: Синтез Соединения 163:



163

[0448] Соединение **Примера 90** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 89**, с использованием 4-фторфеноксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 90** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 460.

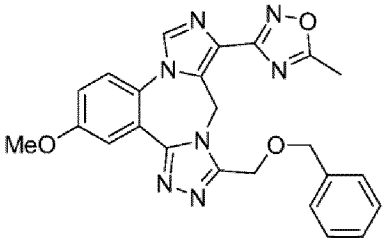
Пример 91: Синтез Соединения 164:



164

[0449] Соединение **Примера 91** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 89**, с использованием метоксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 91** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [М+1] = 380.

Пример 92: Синтез Соединения 165:

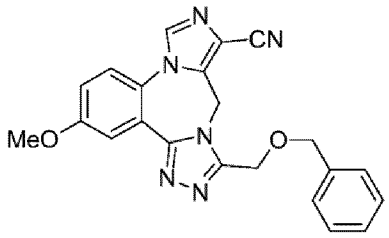


165

[0450] **Получение бензилоксиуксусного гидразида:** карбонилдиимидазол (1,52 г, 9,39 ммоль) добавляли в бензилоксиуксусную кислоту (1,2 г, 7,22 ммоль) при перемешивании в ТГФ (60 мл) при 0°С. Ледяную баню удаляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Полученный мутный раствор добавляли к гидразину (0,927 г, 28,9 ммоль) при перемешивании в ТГФ (40 мл) при КТ. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали до суспензии, в которую добавляли воду (120 мл), экстрагировали ДХМ (3х); объединенный раствор ДХМ промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 0,908 г (70%) гидразида в виде прозрачного вязкого масла. Его подвергали азеотропной перегонке в толуоле несколько раз перед использованием.

Соединение **Примера 92** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 89**, с использованием бензилоксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 92** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [М+1] = 456.

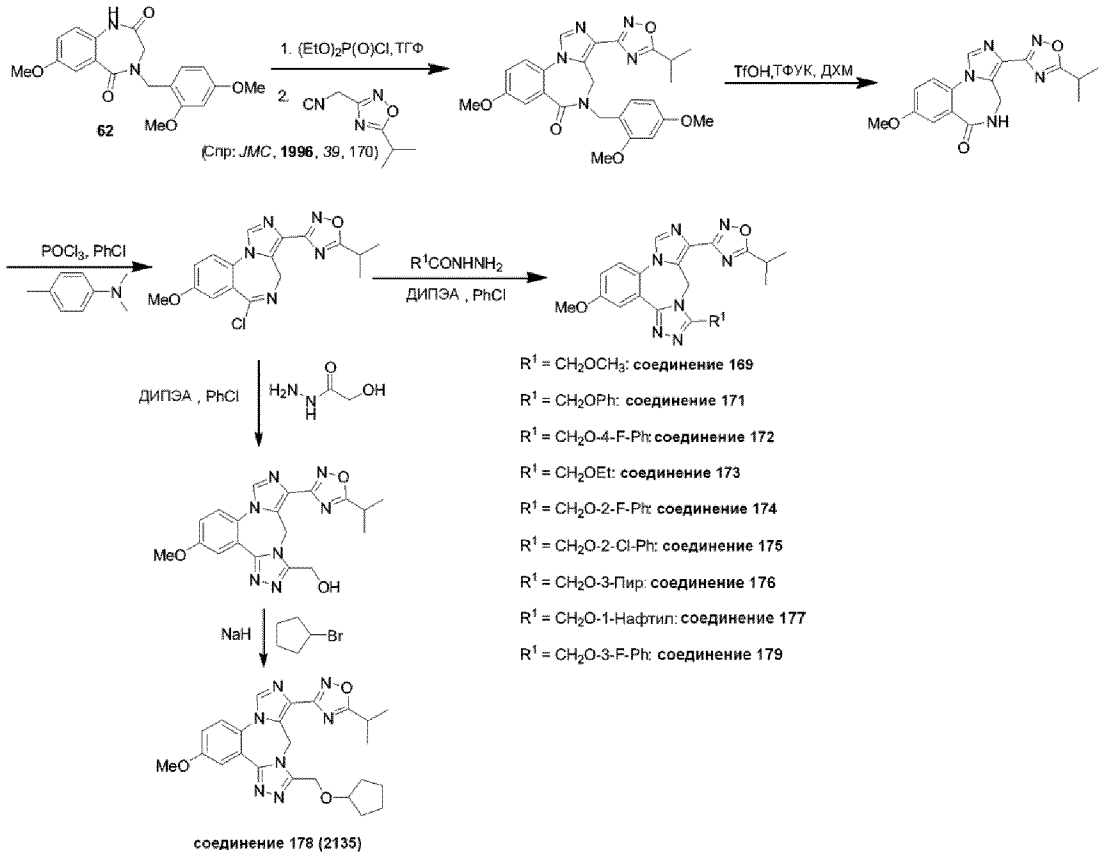
Пример 93: Синтез Соединения 166:



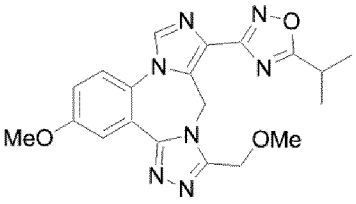
166

[0451] Вышеуказанное **Соединение 165** (58,5 мг, 0,128 ммоль) обрабатывали 10% Pd-C (каталитическим) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит. К фильтрату добавляли конц. HCl (0,89 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли избыток Na_2CO_3 (водн.) и раствор экстрагировали EtOAc (2x); объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ концентрированного фильтрата с использованием 15% MeOH в EtOAc предоставляла 14,9 мг первичного амида ([M+1] = 417) в виде желтоватого твердого вещества. Данный первичный амид обрабатывали оксихлоридом фосфора (54,9 мг, 0,358 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 90°C в течение 14 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$; водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (1x), объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ концентрированного фильтрата с использованием 5% MeOH в EtOAc предоставляла 5,2 мг желаемого нитрильного продукта **Соединения 166** в виде белых игольчатых кристаллов. [M+1] = 399.

Схема 26



Пример 94: Синтез Соединения 169:



169

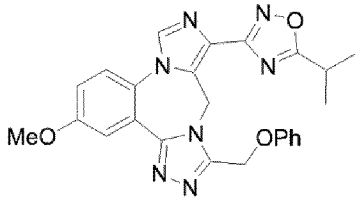
[0452] К лактаму **62** (2,23 г, 6,24 ммоль) при перемешивании в ТГФ (10 мл) и ДМФ (3 мл) при -20°C добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль). После 30-минутного перемешивания по каплям добавляли диэтилхлорфосфат (1,66 г, 9,36 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до 8-10°C в течение 3 ч перед охлаждением до -20°C. Добавляли 10,0 мл (10,0 ммоль) изоцианата оксадиазола (спр. *JMC*, **1996**, 39, 170; полученный в виде 1 М раствора ТГФ). Реакционную смесь дополнительно охлаждали до -78°C, добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до КТ в течение ночи. Добавляли насыщ. NH_4Cl (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3x), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование от 10 до 100% EtOAc в ДХМ, с получением 1,07 г (35%)

имидазольного продукта в виде желтоватого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 490.

[0453] Полученный выше имидазол (1,07 г, 2,18 ммоль) перемешивали в ДХМ (11 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (11 мл) с последующим добавлением трифторметилсульфоновой кислоты (0,656 г, 4,37 ммоль). После 4-часового перемешивания реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, разбавляли ДХМ (50 мл), промывали насыщ. $NaHCO_3$; водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (2x); объединенный раствор ДХМ промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя *под вакуумом* предоставляло 0,872 г неочищенного продукта лактама в виде коричневатого твердого вещества. [M+1] = 340.

[0454] Оксихлорид фосфора (51,0 мг, 0,333 ммоль) добавляли к раствору полученного выше лактама (45,0 мг, 0,133 ммоль) и N,N-диметил-*п*-толуидина (89,6 мг, 0,663 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (0,60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли диизопропилэтиламин (137,5 мг, 1,06 ммоль) и метоксиуксусный гидразид (83,1 мг, 0,798 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования продукт **Соединения 169** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование от 0 до 13% MeOH в EtOAc, в виде коричневатого твердого вещества. Масса: 14,3 мг (26%). МС: [M+1] = 408.

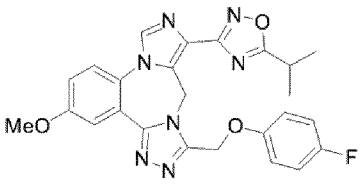
Пример 95: Синтез Соединения 171:



171

[0455] Соединение **Примера 95** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94**, с использованием феноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 95** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 470.

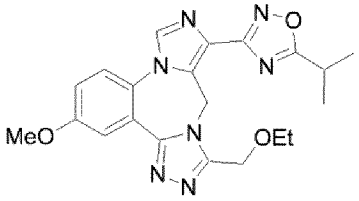
Пример 96: Синтез Соединения 172:



172

[0456] Соединение **Примера 96** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием 4-фторфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 96** в виде желтоватого твердого вещества: MC: [M+1] = 488.

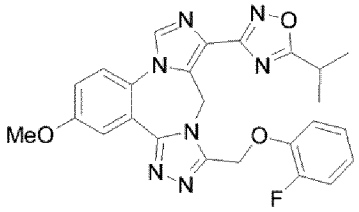
Пример 97: Синтез Соединения 173:



173

[0457] Соединение **Примера 97** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием этоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 97** в виде желтоватого твердого вещества: MC: [M+1] = 422.

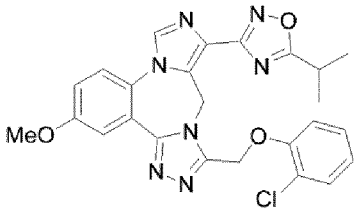
Пример 98: Синтез Соединения 174:



174

[0458] Соединение **Примера 98** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием 2-фторфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 98** в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1] = 488.

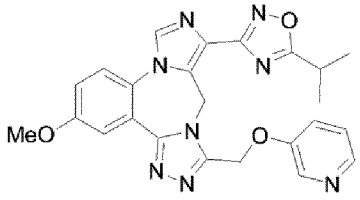
Пример 99: Синтез Соединения 175:



175

[0459] Соединение **Примера 99** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием 2-хлорфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 99** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 504.

Пример 100: Синтез Соединения 176:

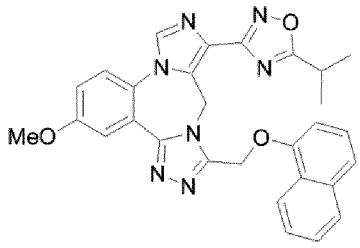


176

[0460] **Получение 3-пиридилоксиуксусного гидразида:** раствор этил-3-пиридилоксиацетата (0,50 г, 2,76 ммоль) и гидразина (0,31 г, 9,66 ммоль) в изопропиловом спирте (35 мл) нагревали при 85°C в течение 30 ч, охлаждали и концентрировали *под вакуумом*. Полученное белое твердое вещество растворяли в небольшом количестве насыщ. раствора NaCl и повторно экстрагировали EtOAc. Объединенный органический раствор высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 177 мг желаемого уксусного гидразида в виде белого твердого вещества. Остаточную влажность воды удаляли путем азеотропной перегонки в толуоле.

Соединение **Примера 100** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием 3-пиридилоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 100** в виде желтоватого твердого вещества: МС: [M+1] = 471.

Пример 101: Синтез Соединения 177:

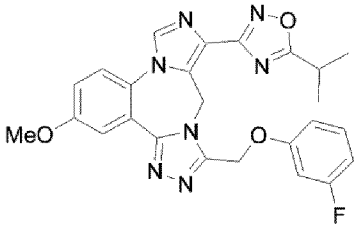


177

[0461] Соединение **Примера 101** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94,** с использованием 1-нафтоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с

получением соединения **Примера 101** в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества: МС: [M+1] = 520.

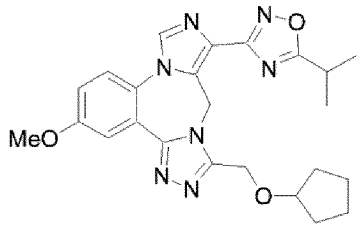
Пример 102: Синтез Соединения 179:



179

[0462] Соединение **Примера 102** синтезировали аналогичным путем синтеза, как описано для **Примера 94**, с использованием 3-фторфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения **Примера 102** в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1] = 488.

Пример 103: Синтез Соединения 178:

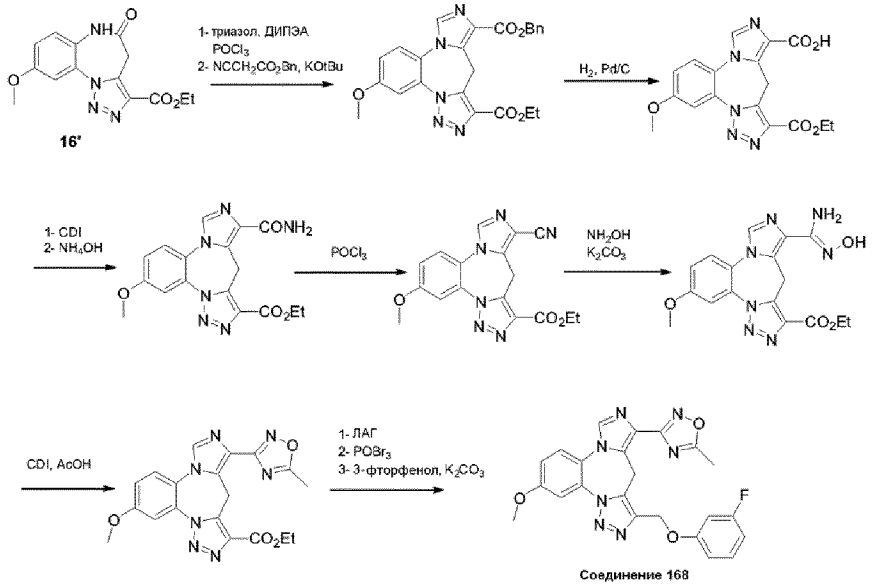


178

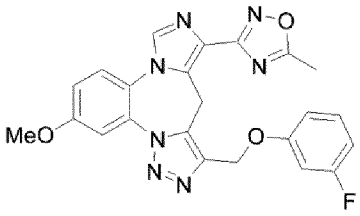
[0463] Оксихлорид фосфора (64,8 мг, 0,422 ммоль) добавляли к раствору оксадиазолилимидазоллактама (57,5 мг, 0,169 ммоль) и N,N-диметил-*п*-толуидина (114,6 мг, 0,847 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (0,70 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли диизопропилэтиламин (174,7 мг, 1,35 ммоль), *т*-BuOH (0,3 мл) и 2-гидроксиуксусный гидразид (91,3 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин, затем нагревали при 50°C в течение одного часа с последующим нагреванием при 80°C в течение одного часа, затем окончательно нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Колоночная хроматография на силикагеле концентрированного фильтрата, используя градиентное элюирование от 0 до 20% MeOH в EtOAc, предоставляла желаемый продукт гидроксиметилтриазола в виде желтоватого твердого вещества. Масса: 18,1 мг (27%). МС: [M+1] = 394.

[0464] К раствору вышеуказанного гидроксиметилтриазола (18,1 мг, 0,046 ммоль), циклопентилбромида (274,0 мг, 1,84 ммоль) и ГМФТА (16,5 мг, 0,092 ммоль) при перемешивании в ТГФ (0,5 мл) добавляли NaH (60% суспензия; 18,4 мг, 0,46 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч, охлаждали, гасили насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (2x), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ концентрированного фильтрата с использованием 8% MeOH в EtOAc предоставляла 5,5 мг (26%) желаемого эфирного **Соединения 178** в виде желтоватого твердого вещества. [M+1] = 462.

Схема 27



Пример 104: Синтез Соединения 168:



168

[0465] К суспензии гидрохлорида бензилглицината (5 г, 24,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли EDC.HCl (6,2 г, 33,2 ммоль) и триэтиламин (5,2 мл, 37,2 ммоль). Суспензию охлаждали до −50°C, затем добавляли муравьиную кислоту (1,4 мл, 37,2 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при −50°C в течение одного часа, затем при 4°C в течение 3 ч. Раствор разбавляли 1 N HCl и экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование

и концентрирование предоставляло 3,89 г (выход 81%) формилированного глицина в виде масла (M+1=194).

[0466] К раствору формилированного производного глицина (1 г, 5,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (3,2 мл, 23 ммоль). Раствор охлаждали до −50°C и медленно добавляли $POCl_3$ (1,9 мл, 20,8 ммоль). Раствор перемешивали при −50°C в течение 10 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Раствор становился светло-красно-коричневым. Разбавляли ДХМ и добавляли 20% раствор карбоната натрия (100 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу дважды отделяли и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло желаемый бензилизоцианоацетат с количественным выходом, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0467] К раствору 1,2,4-триазола (914 мг, 13,2 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли *i*-Pr_2NEt (2,5 мл, 14,6 ммоль). После растворения всего триазола добавляли $POCl_3$ (0,43 мл, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли сложный эфир лактама 16' (1 г, 3,31 ммоль). Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане. Разбавляли EtOAc, затем добавляли воду. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc четыре раза. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло светло-желтое твердое вещество, которое использовали непосредственно в следующей стадии (M+1=354).

[0468] Раствор бензилизоцианоацетата (892 мг, 5,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) охлаждали до −50°C в атмосфере азота. Добавляли KO*t*Bu (514 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при −50°C в течение 1 ч. Полученное выше производное триазола (900 мг, 2,55 ммоль) в ДМФ (5 мл) медленно добавляли при −50°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры более 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3x) и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Хроматография (колонка *RediSep* с 24 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексане) с получением 886 мг (выход 76%) продукта (M+1=460).

[0469] К раствору производного бензилового эфира (770 мг, 1,68 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (30 мл) добавляли влажный Pd/C (60 мг) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию отфильтровывали через целит и полученный раствор концентрировали. Неочищенный дебензилированный продукт (530 мг, выход 86%) использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (M+1=370).

[0470] К суспензии кислоты (530 мг, 1,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли CDI (931 мг, 5,75 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор NH_4OH (6 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин и концентрировали. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением 422 мг (80%) желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества. (M+1=369).

[0471] К суспензии производного первичного амида (422 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $POCl_3$ (160 мкл, 1,7 ммоль). Суспензию нагревали при 90°C в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 308 мг (выход 77%) желаемого производного цианида. (M+1=351).

[0472] К суспензии производного цианида (150 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (40 мг, 0,57 ммоль) и карбонат калия (67 мг, 0,48 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала приблизительно 50% превращения. Добавляли еще гидрохлорид гидроксиламина (40 мг, 0,57 ммоль) и карбонат калия (67 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали в течение еще 24 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 145 мг (выход 86%) желаемого продукта. (M+1=384).

[0473] К раствору уксусной кислоты (0,22 мл, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли CDI (123 мг, 0,76 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор выливали в колбу, содержащую производное оксима (145 мг, 0,38 ммоль), и нагревали при 70°C в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и неочищенный материал суспендировали в уксусной кислоте (8 мл), и нагревали при 130°C в течение одного часа.

Растворитель испаряли и неочищенный материал растирали с водой с получением 134 мг (86%) желаемого продукта (M+1=408).

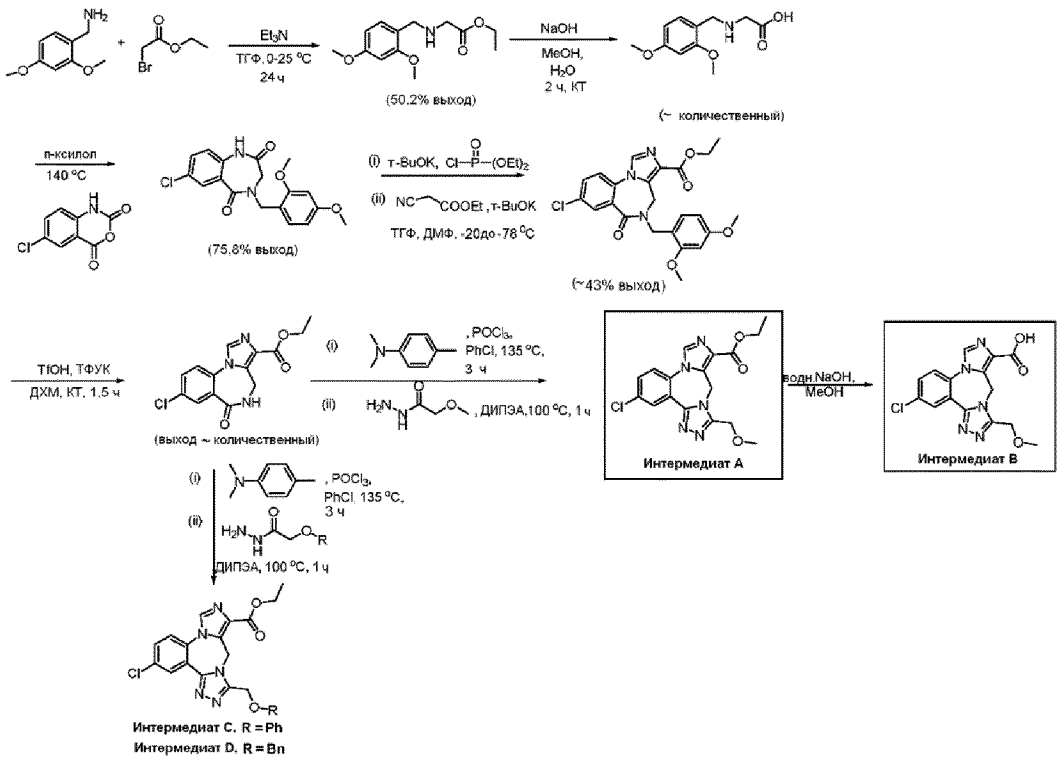
[0474] К суспензии сложноэфирного производного (50 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли лития алюмогидрид (7 мг, 0,18 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показала приблизительно 70% превращения по некоторым другим побочным продуктам и некоторое оставшееся количество исходного материала. Добавляли еще лития алюмогидрид (4 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили 1 N HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло 20 мг (выход 45%) желаемого спиртового продукта. (M+1=366).

[0475] К суспензии спирта (20 мг, 0,055 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли $POBr_3$ (31 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Растворитель концентрировали с получением 22 мг (выход 96%) желаемого продукта (M+1=428).

[0476] В пробирку, содержащую производное алкилбромида (22 мг, 0,052 ммоль), добавляли 3-фторфенол (58 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (1 мл) и карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование предоставляло неочищенный продукт. Очистка с помощью преп. ТСХ (элюирующая система: EtOAc) предоставляла 5 мг (выход 21%) желаемого продукта **Соединения 168** (M+1=460). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, с), 7,65 (1H, д, J= 3,5 Гц), 7,57 (1H, д, J= 10 Гц), 7,24 (1H, м), 7,19 (1H, дд, J= 3,5, 9 Гц), 6,77 (1H, дд, J= 2,5, 9,5 Гц), 6,72 (2H, м), 5,26 (2H, с), 3,97 (3H, с), 2,48 (3H, с).

Синтез Соединений 215–313

Схема 28



Синтез Интермедиата А (*этил-15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксилата*).

[0477] Раствор этилбромацетата (**Схема 28**) (10,0 г, 59,87 ммоль) в 20,0 мл безводного ТГФ по каплям добавляли к раствору (2,4-диметоксибензил)амина (10,0 г, 59,81 ммоль) и триэтиламина (6,06 г, 59,87 ммоль) в безводном ТГФ (20,0 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли солевой раствор □100 мл и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × □100 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с использованием хроматографии combiFlash, градиент: от 20:80 до 50:50 об./об. этилацетат:гексан. 7,6 г (выход 50,2%) продукта алкилирования получали в виде бесцветной жидкости. *m/z* вычислено для $C_{13}H_{19}NO_4$ $[M+H]^+$: 254; найдено: 254,1.

Эфир (7,5 г, 29,6 ммоль) растворяли в 40,0 мл метанола. Реакционную смесь охлаждали и добавляли по каплям раствор 2 N водн. NaOH (88,82 ммоль, 44,0 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли □75,0 мл воды, охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали до pH □5,0-4,5 с использованием 2 N водн. HCl. Избыток воды концентрировали при пониженном давлении и

поток воздуха направляли для получения белого твердого порошка. Твердое вещество растворяли в 85:15 об./об., ДХМ:МеОН (100,0 мл) и отфильтровывали, фильтрат испаряли с получением 7,1 г карбоновой кислоты в виде белого порошка (гигроскопического). *m/z* вычислено для $C_{11}H_{15}NO_4$ $[M+Na]^+$: 248; найдено: 248,1.

[0478] Вышеуказанное соединение (7,0 г, 31,08 ммоль) и 6,14 г, 31,08 ммоль 5-хлоризатоевого ангидрида смешивали в 70,0 мл п-ксилола и нагревали с обратным холодильником при температуре 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и неочищенный продукт перекристаллизовывали из метанола. 8,5 г 7-хлор-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-диона получали в виде белого порошка (выход 75,8%). *m/z* вычислено для $C_{18}H_{17}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$: 361; найдено: 361,1.

[0479] Вышеуказанный бензодиазепин-2,5-дион (4 г, 11,1 ммоль) растворяли в ТГФ/ДМФ (57,2/12,7 мл) и охлаждали при температуре -20°C. Добавляли мелкодисперсный порошок трет-бутоксида калия (1,9 г, 16,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 20,0 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям 3,1 г, 17,7 ммоль диэтилхлорфосфата при -20°C и оставляли нагреваться до 0-5°C в течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10,0 мин. К реакционной смеси добавляли 2,1 г, 18,4 ммоль этилизоцианоацетата при -20°C и реакционную смесь дополнительно охлаждали до -78°C. Добавляли 1,9 г, 16,6 ммоль мелкодисперсного порошка трет-бутоксида калия при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата с получением 2,2 г этил-12-хлор-8-[(2,4-диметоксифенил)метил]-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8.4.0.$0^{2,6}$]тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Вторую порцию получали из маточного раствора с получением еще 3,5 г продукта (выход 64%).

[0480] Защитную диметоксибензильную группу удаляли растворением вышеуказанного соединения (2,2 г, 4,83 ммоль) в ДХМ (25,0 мл) с последующим добавлением 25,0 мл трифторуксусной кислоты и 1,45 г, 9,65 ммоль трифторметансульфоновой кислоты.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водн. $NaHCO_3$ и осадок отфильтровали, промывали водой и высушивали с получением 1,9 г этил-12-хлор-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8.4.0.$0^{2,6}$]тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилата в виде твердого продукта. *m/z* вычислено для $C_{14}H_{12}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$: 306; найдено: 306,1.

[0481] В первой стадии вышеуказанный этил-12-хлор-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8.4.0.$0^{2,6}$]тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилат (1,9 г, 6,21 ммоль) растворяли в 25,0 мл хлорбензола с последующим добавлением 2,52 г, 18,64 ммоль 4,N,N-триметиланилина, 1,42 г, 9,32 ммоль $POCl_3$ и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 135°C в течение 2 ч. ЖХМС указала, что □50% исходного материала осталось непрореагировавшим. Дополнительно добавляли к реакционной смеси 1,68 г, 12,42 ммоль дополнительного 4,N,N-триметиланилина и 0,95 г, 6,21 ммоль $POCl_3$ при комнатной температуре и нагревали с обратным холодильником при 135°C в течение 1 ч. ЖХМС указала, что □10% исходного материала осталось непрореагировавшим. Дополнительные 0,84 г, 6,21 ммоль 4,N,N-триметиланилина (всего 6,0 экв.) и 0,48 г, 3,11 ммоль $POCl_3$ (всего 3 экв.) дополнительно добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре и нагревали с обратным холодильником при 135°C в течение 1 ч.

[0482] Во второй стадии в реакционную смесь добавляли 4,67 г, 44,75 ммоль гидразида метоксиуксусной кислоты (всего 7,2 экв.) с последующим добавлением 7,71 г, 59,66 ммоль N,N-диизопропилэтиламина при комнатной температуре и нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали водн. раствором $NaHCO_3$ (□25,0 мл). Органический слой экстрагировали этилацетатом (75 мл × 3) с последующим добавлением ДХМ (50,0 мл × 3) и промывали солевым раствором. EtOAc-органический слой отделяли фильтрованием нерастворимого осадка (чистый продукт 0,805 г) и объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии Combiflash (подвижная фаза: 0-10% MeOH:EtOAc) с получением дополнительного 0,8 г желтого твердого вещества. Общий выход за две последние стадии **Интермедиата А (этил-15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]-гептадека-**

1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксилата) составил 72,58%. *m/z* вычислено для $C_{17}H_{16}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$: 374; найдено: 374,1.

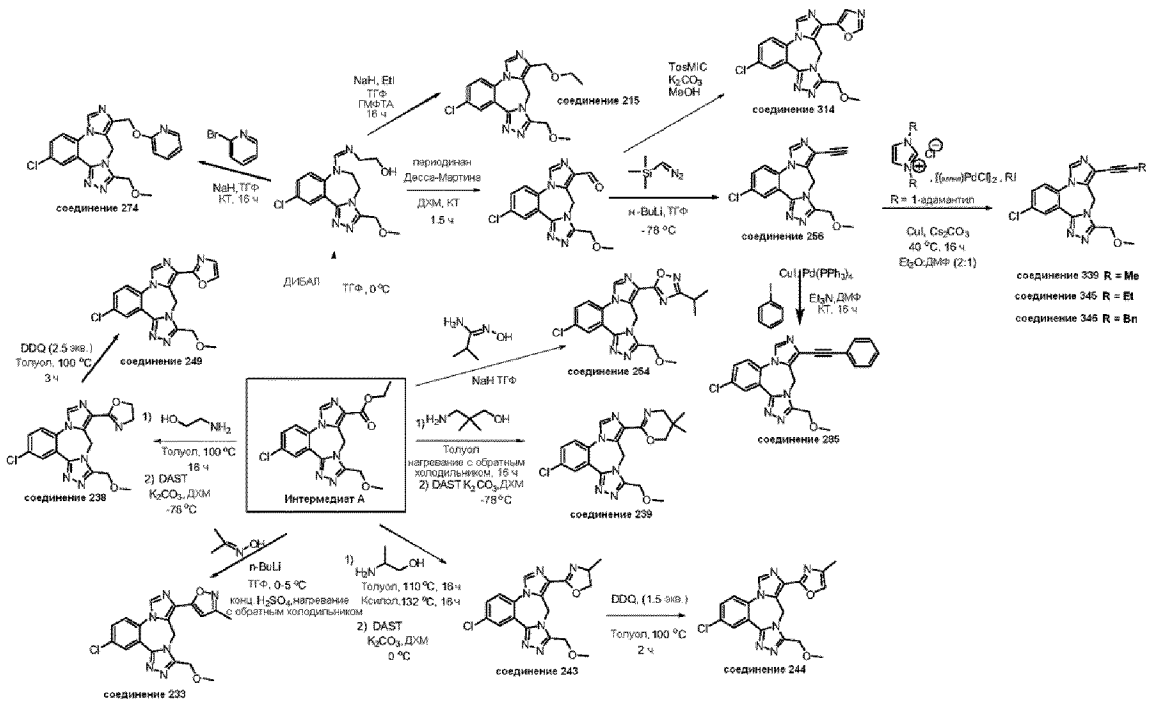
Синтез Интермедиата B *(15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоновой кислоты).*

[0483] **Интермедиат A** (0,4 г, 1,07 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/H_2O/MeOH (3,2/4,8/8,0 об./об. мл). Добавляли 0,05 г, 2,14 ммоль LiOH и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли водн. раствором 2 N HCl, осадок собирали и промывали деионизированной водой. После высушивания 0,36 г **Интермедиата B (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоновой кислоты)** получали в виде белого твердого вещества. *m/z* вычисляли для $C_{15}H_{12}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$: 346; найдено: 345,9.

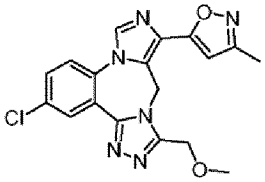
[0484] **Интермедиат C** (этил-15-хлор-9-(феноксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксилат) и **D** (этил-15-хлор-9-(бензилоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксилат) синтезировали аналогично Интермедиату A с использованием соответственно 2-феноксиацетогидразида и 2-(бензилокси)ацетогидразида вместо 2-метоксиацетогидразида.

Схема 29 иллюстрирует некоторые выбранные примеры с использованием **Интермедиата A** для получения новых аналогов.

Схема 29



Синтез Соединения 233:



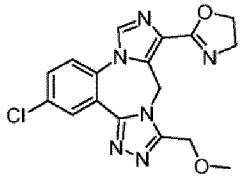
соединение 233

[0485] Ацетоксим (0,22 г, 0,31 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (0,5 мл). По каплям добавляли 0,38 мл, 0,62 ммоль 1,6 М н-BuLi и реакционную смесь перемешивали при 0-5°С в течение 1 ч в отдельной колбе. Раствор Интермедиата А (0,05 г, 0,13 ммоль) в 1,0 мл ТГФ добавляли с помощью канюли при 0-5°С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при постепенном нагревании при комнатной температуре. ЖХМС показала исходное вещество и интермедиат m/z: 374,1 (□45/14%, слияние двух пиков), m/z 401 (□10%), m/z 402 (18%).

[0486] Реакционную смесь гасили 0,03 мл конц. H_2SO_4 с последующим добавлением 0,03 мл деионизированной воды и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. ЖХМС показала исходное вещество, продукт и интермедиат m/z: 374,1 (□43%), m/z 383 (□40%), m/z 402 (17%).

[0487] Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и нейтрализовали водн. раствором $NaHCO_3$, осадок собирали и промывали деионизированной водой. После высушивания получали 22,0 мг неочищенного осадка. Соединение очищали с помощью преп. ТСХ-пластины с использованием 1:99 MeOH:$CHCl_3$.

Синтез Соединения 238:

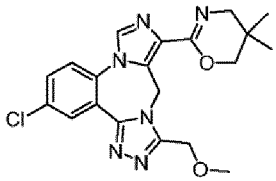


соединение 238

[0488] **Стадия 1:** Интермедиат A (0,045 г, 0,12 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,05 мл, 0,25 ммоль аминоэтанола (35,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Толуол испаряли и реакционную смесь растворяли в ДХМ (25,0 мл). Слой ДХМ промывали солевым раствором с последующим промыванием деионизированной водой, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя предоставляло 38,3 мг соответствующего амида. ЖХМС показала образование продукта m/z: 389.

[0489] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,038 г, 0,09 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,026 мл, 0,2 ммоль DAST (2,0 экв.) при температуре 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Добавляли 0,065 г твердого K_2CO_3 (4,8 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя предоставляло 36 мг белого твердого продукта. *m/z* вычислено для $C_{17}H_{15}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 371; найдено: 371.

Синтез Соединения 239:

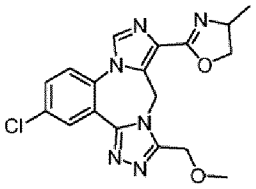


соединение 239

[0490] **Стадия 1:** Интермедиат A (0,05 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,28 г, 2,67 ммоль аминоэтанола (20,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Толуол испаряли и реакционную смесь растворяли в ДХМ (25,0 мл). Слой ДХМ промывали солевым раствором с последующим промыванием деионизированной водой, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя предоставляло амид. ЖХМС показала образование продукта m/z: 431.

[0491] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,057 г, 0,13 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,035 мл, 0,3 ммоль DAST (2,0 экв.) при температуре 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. ЖХМС показала образование продукта m/z 413. Добавляли 0,088 г твердого K_2CO_3 (4,8 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Концентрирование органического слоя предоставляло продукт, который растирали с 20/80 гексан/EtOAc с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и высушивали: 49,4 мг (89%).

Синтез Соединения 243:



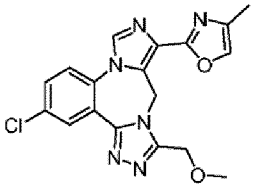
соединение 243

[0492] **Стадия 1:** Интермедиат A (0,05 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,02 мл, 2,67 ммоль аминоспирта (20,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. ЖХМС показала исходный материал слева. Помещали ксилол (3,0 мл), и добавляли 10,0 экв. 3-аминобутан-1-ола, и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Наконец, всего 40,0 экв. аминоэтанола потребовалось для превращения всего исходного материала в продукт при нагревании с обратным холодильником с ксилолом. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осадок отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 4). Слой ДХМ промывали солевым раствором с последующим промыванием деионизированной водой, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя предоставляло соответствующий амид. ЖХМС показала образование продукта m/z: 403.

[0493] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,054 г, 0,13 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,05 мл, 0,33 ммоль DAST при температуре 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. ЖХМС показала образование продукта. Добавляли 0,09 г твердого K_2CO_3 при 0°C и реакционную смесь

постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. *m/z* вычислено для $C_{18}H_{17}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 385; найдено: 385.

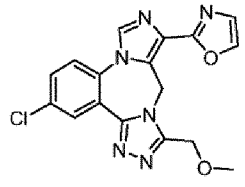
Синтез Соединения 244:



соединение 244

[0494] Вышеуказанное **Соединение 243** (0,011 г, 0,03 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл). Добавляли 0,010 г, 0,04 ммоль DDQ и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. ЖХМС показала исходный материал *m/z* 385 и небольшое количество продукта *m/z* 383. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. ЖХМС показала исходный материал *m/z* 385, продукт *m/z* 383. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. ЖХМС показала исходный материал *m/z* 385, продукт *m/z* 383 и побочный продукт *m/z* 421. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. ЖХМС показала основное количество продукта *m/z* 383 и небольшое количество побочного продукта *m/z* 421 и исходного материала. Толуол испаряли и неочищенный продукт очищали с помощью преп. ТСХ-пластины. Подвижная фаза ДХМ:MeOH, 95:05 об./об. с получением 4,4 мг продукта. *m/z* вычислено для $C_{18}H_{15}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 383; найдено: 383.

Синтез Соединения 249:

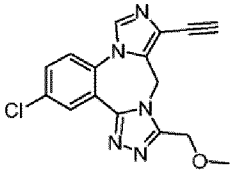


соединение 249

[0495] Вышеуказанное **Соединение 238** (0,016 г, 0,05 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл). Добавляли 0,015 г, 0,07 ммоль DDQ и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. ЖХМС показала исходное вещество *m/z* 371. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. ЖХМС показала исходный

материал *m/z* 371, продукт *m/z* 369 и побочный продукт *m/z* 407. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. ЖХМС показала исходный материал *m/z* 371, продукт *m/z* 369 и побочный продукт *m/z* 407. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. ЖХМС показала продукт *m/z* 369, побочный продукт *m/z* 407 и небольшое количество исходного материала. Толуол испаряли и неочищенный продукт очищали с помощью преп. ТСХ-пластины. Подвижная фаза ДХМ:MeOH, 95:05 об./об. с получением 2,3 мг продукта. *m/z* вычислено для $C_{17}H_{13}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 369; найдено: 369.

Синтез Соединения 256:



соединение 256

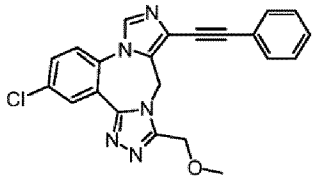
[0496] **Стадия 1:** Интермедиат A (0,1 г, 0,27 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3,0 мл). По каплям добавляли 0,67 мл, 0,67 ммоль 1,0 М раствора ДИБАЛ в ТГФ и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта восстановления спирта m/z 332. Реакцию гасили MeOH (1,0 мл) с последующим добавлением воды (0,5 мл). Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и осадок отфильтровывали через слой целита. Продукт экстрагировали, используя ДХМ (25,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло 46,1 мг [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанола в виде твердого продукта, выход 51,9%. *m/z* вычислено для $C_{15}H_{14}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$: 332; найдено: 332.

[0497] **Стадия 2:** Вышеуказанный спирт (0,05 г, 0,14 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (3,0 мл). Добавляли 0,09 г периодинана Десса-Мартина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 330. Реакцию гасили 1 N раствором NaOH (2 мл). Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали, используя ДХМ (20,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло желаемый альдегид (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-

пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегид) в виде твердого продукта, выход количественный. *m/z* вычислено для $C_{15}H_{12}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$: 330; найдено: 330.

[0498] **Стадия 3:** 1,6 М раствор н-BuLi в гексане (0,68 мл, 1,08 ммоль) по каплям добавляли в 1,4 мл, 0,86 ммоль раствора триметилсилилдиазометана в гексане, растворенного в 3,0 мл ТГФ, при температуре −78°C. Реакционную смесь перемешивали при −78°C в течение 30,0 мин. Альдегид, полученный в Стадии 2 (0,142 г, 0,43 ммоль), в растворе в 3,0 мл ТГФ по каплям добавляли в реакционную смесь при температуре −78°C и постепенно нагревали до комнатной температуры. ЖХМС показала образование продукта m/z 326 и исходного материала m/z 330. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Продукт экстрагировали, используя ДХМ (15,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Очистку неочищенного продукта проводили с помощью системы очистки ISCO Combiflash, подвижная фаза: этилацетат/гексан. Получали 19,0 мг **Соединения 256** и выделяли 71,6 мг исходного материала. *m/z* вычислено для $C_{16}H_{12}ClN_5O$ $[M+H]^+$: 326; найдено: 326.

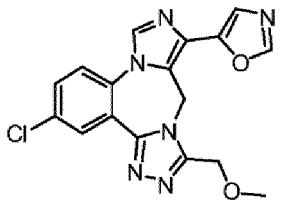
Синтез Соединения 285:



Соединение 285

[0499] Соединение 256 (0,025 г, 0,08 ммоль) растворяли в дегазированном ДМФ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,03 мл, 0,23 ммоль иодбензола с последующим добавлением 0,06 мл, 0,41 ммоль ТЭА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли смесь 0,04 г, 0,04 ммоль $Pd(PPh_3)_4$ и 0,003 г, 0,015 ммоль CuI и перемешивали в течение 16 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 402. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой. Продукт экстрагировали, используя ДХМ (10,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью преп. ТСХ-пластины. Подвижная фаза: EtOAc/MeOH. *m/z* вычислено для $C_{22}H_{16}ClN_5O$ $[M+H]^+$: 402; найдено: 402.

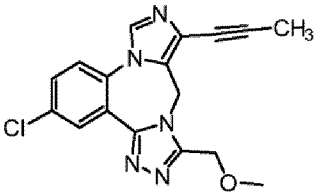
Синтез Соединения 314:



Соединение 314

[0500] Альдегид (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегид) из синтеза Соединения 256; Стадия 2 (0,015 г, 0,04 ммоль) и 0,011 г (0,055 ммоль) TosMIC растворяли в MeOH (2,5 мл). Добавляли 0,013 г (0,09 ммоль) K_2CO_3 и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 369,1. MeOH испаряли, и осадок растворяли в воде, и подкисляли водн. раствором 2 N HCl. Частицы отфильтровывали и промывали деионизированной водой с получением 10,4 мг (62%) Соединения 314; *m/z* вычислено для $C_{17}H_{13}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 369; найдено: 369,1.

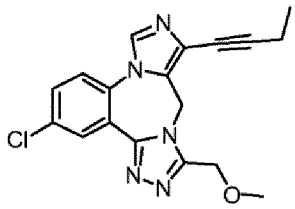
Синтез Соединения 339:



Соединение 339

[0501] 1,3-Бис(1-адамантил)имидазола хлорид (0,07 г, 0,01 ммоль), $[(аллил)PdCl]_2$ (0,003 г, 0,009 ммоль), CuI (0,004 г, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,04 г, 0,13 ммоль) добавляли в пробирку в атмосфере азота. Добавляли смесь диэтилового эфира и ДМФ (2:1, 2,0 мл) с последующим добавлением 0,03 г (0,09 ммоль) Соединения 256 и 0,014 г (0,1 ммоль) MeI. Реакционную смесь перемешивали при температуре 40,0°C в течение 16 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 340,2. Реакционную смесь гасили водой (20,0 мл) и разбавляли этилацетатом (40,0 мл). Объединенные слои отфильтровывали. Органический слой отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт. Очистку неочищенного продукта проводили с помощью преп. ТСХ-пластины: подвижная фаза: EtOAc:MeOH, 97:03 об./об. мл с получением 8,5 мг Соединения 339 (27%): *m/z* вычислено для $C_{17}H_{14}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 340, найдено 340,2.

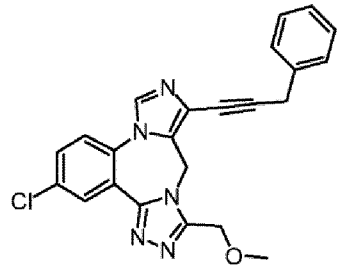
Синтез Соединения 345:



Соединение 345

[0502] Соединение 345 получали аналогично соединению 339 (**Схема 29**) с использованием этилиодида вместо метилиодида с получением соединения *m/z* вычислено для $C_{18}H_{16}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 354, найдено 354,2.

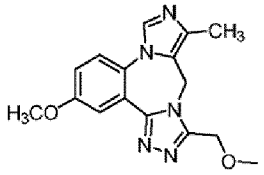
Синтез Соединения 346:



Соединение 346

[0503] Соединение 346 получали аналогично соединению 339 (**Схема 29**) с использованием бензилбромида вместо метилиодида с получением соединения m/z вычислено для $C_{23}H_{18}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 416, найдено 416,3.

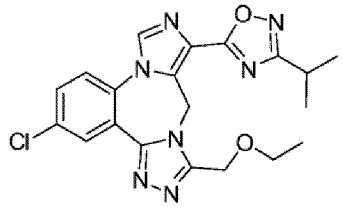
Синтез Соединения 329:



Соединение 329

[0504] Спирт [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанол

Синтез Соединения 254:

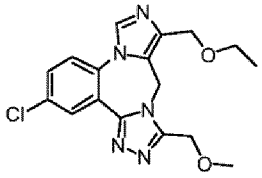


Соединение 254

[0505] Изобутиронитрил (10,0 г, 144,70 ммоль) растворяли в EtOH:воде (150:50 мл, об./об.) с последующим добавлением 10,0 г,

144,70 ммоль гидрохлорида гидроксиламина и 20,0 г, 144,70 ммоль K_2CO_3. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. Растворитель испаряли при пониженном давлении и полученное твердое вещество обрабатывали 150 мл этанола, обрабатывали ультразвуком, отфильтровывали и промывали 100 мл этанола. Объединенный фильтрат испаряли при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (25,0 мл × 3) с получением 8,1 г N'-гидрокси-2-метилпропимидамида в виде бесцветной жидкой суспензии (выход 54,8%). Вышеуказанный амидоксим (1,37 г, 13,38 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (10 мл × 5) перед применением и растворяли в 20,0 мл безводного ТГФ. 0,27 г, 6,69 ммоль NaH добавляли за три порции к реакционной смеси при 0°C и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30,0 мин. Добавляли 0,5 г, 1,34 ммоль Интермедиата A и реакционную смесь перемешивали в течение 45,0 мин при температуре окружающей среды и нагревали с обратным холодильником при 67°C в течение 90,0 мин. Растворитель испаряли при пониженном давлении и полученную желтую пасту обрабатывали 25,0 мл водн. насыщенного раствора $NaHCO_3$. Осадок отфильтровывали через воронку и промывали 10,0 мл воды и 10,0 мл гексана с получением 0,380 г твердого вещества (выход 69,1%). *m/z* вычислено для $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$: 412,0; найдено: 412,1.

Синтез Соединения 215

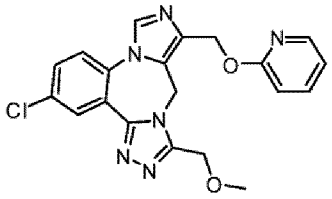


Соединение 215

[0506] Спирт [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанол (полученный в Соединении 256, Стадии 1) (34 мг, 0,1025 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (2 мл). Добавляли ГМФТА (36,7 мг, 0,205 ммоль) с последующим добавлением этилиодида (0,33 мл) и NaH (41 мг 60% суспензия в масле). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, затем нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь охлаждали и распределяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0%

до 10% MeOH в ДХМ) с получением 3,7 мг соединения 215 в виде масла.

Синтез Соединения 274

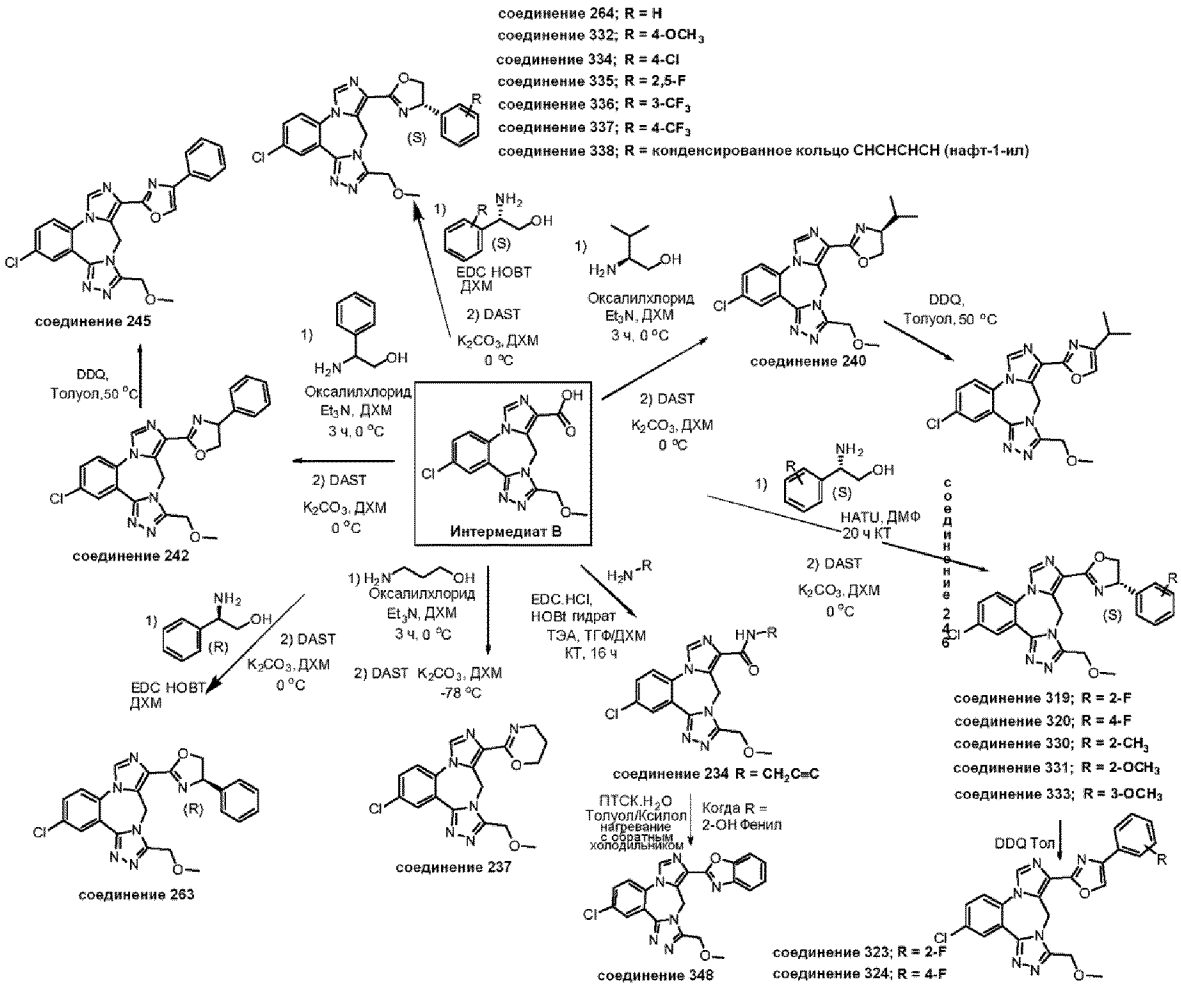


Соединение 274

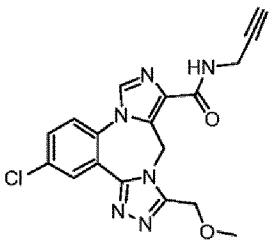
[0507] [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанол (0,02 г, 0,06 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3,0 мл). Добавляли 0,003 г NaH и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30,0 мин. Добавляли по каплям 0,012 мл, 0,12 ммоль 2-бромпиридина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 2 ч. ЖХМС показала m/z 409. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали с использованием ДХМ (10,0 мл × 4). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. Получали □1,0 мг продукта. *m/z* вычислено для $C_{20}H_{17}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 409; найдено: 409.

Схема 30 иллюстрирует некоторые выбранные примеры с использованием **Интермедиата B** для получения новых аналогов.

Схема 30



Синтез Соединения 234:



соединение 234

[0508] Интермедиат B (0,043 г, 0,12 ммоль), 0,3 ммоль EDC.HCl и 0,048 г, 0,31 ммоль гидрата HOBt растворяли в ТГФ/ДХМ (1:1, об./об. 1,5 мл) с последующим добавлением 0,09 мл, 0,62 ммоль триметиланилина и 0,016 мл, 0,25 ммоль пропаргиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные слои промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт □13,0 мг. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ-пластины, подвижная фаза: 5:95, MeOH,

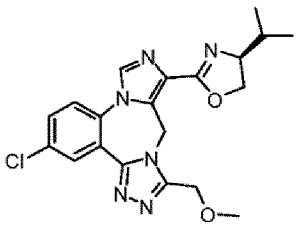
этилацетат. *m/z* вычислено для $C_{18}H_{15}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$: 383; получено: 383,1

Синтез Соединения 348:

[0509] **Стадия 1:** аналогично синтезу соединения 234 Интермедиат B превращали в 15-хлор-N-(2-гидроксифенил)-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксамид.

[0510] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,017 г, 0,038 ммоль) растворяли в безводном толуоле (2,5 мл). Добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,043 г, 0,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. ЖХМС показала соотношение продукта и исходного материала □50:50. Толуол заменяли ксилолом (2,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 6 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 419,2. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли этилацетатом (25,0 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку неочищенного продукта осуществляли с помощью преп. ТСХ-пластины. Подвижная фаза: EtOAc:MeOH, 95:05 об./об. с получением соединения 348.

Синтез Соединения 240:



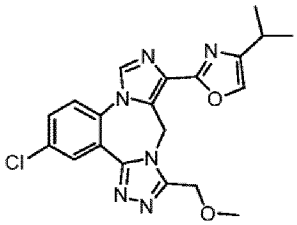
соединение 240

[0511] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,05 г, 0,15 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). Добавляли 0,05 мл, 0,36 ммоль триметиламина (2,5 экв.) с последующим добавлением 0,024 мл, 0,29 ммоль оксалилхлорида (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,076 мл, 0,7 ммоль аминоспирта (5,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение

органического слоя предоставляло 54,1 мг амида. ЖХМС показала образование продукта m/z: 431.

[0512] **Стадия 2:** (2S)-2-амино-3-метилбутил-15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксилат (0,027 г, 0,06 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,016 мл, 0,13 ммоль DAST при температуре 0°C и перемешивали в течение 3 ч при 0-5°C. ЖХМС показала образование продукта. Добавляли 0,04 г твердого K_2CO_3 при 0°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:МеОН. Получали 23,7 мг твердого продукта. Масс-спектр *m/z* вычислено для $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 413; найдено: 413.

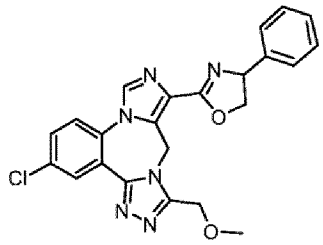
Синтез Соединения 246:



соединение 246

[0513] Соединение 240 превращали в Соединение 246 с использованием DDQ, толуола при 50°C аналогично Соединению 245 с получением 5,5 мг (37%) Соединения 246. ЖХМС показала образование продукта m/z: 411.

Синтез Соединения 242:



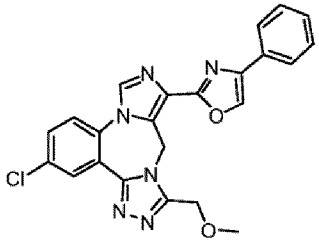
соединение 242

[0514] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,025 г, 0,07 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль триметиламина (3,0 экв.) с последующим добавлением 0,015 мл,

0,18 ммоль оксалилхлорида (2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,05 г, 0,36 ммоль (R,S)-2-амино-2-фенилэтан-1-ола (5,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя предоставляло желаемый амид. ЖХМС показала образование продукта m/z: 465.

[0515] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,034 г, 0,07 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,03 мл, 0,22 ммоль DAST при температуре 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показала образование продукта. Добавляли 0,05 г твердого K_2CO_3 при 0°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. *m/z* вычислено для $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 447; найдено: 447.

Синтез Соединения 245:

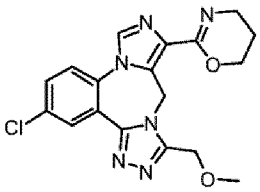


соединение 245

[0516] Соединение 242 (0,015 г, 0,03 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл). Добавляли 0,009 г, 0,04 ммоль DDQ и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показала исходный материал m/z 447 и продукт m/z 445 в соотношении 1:3. Дополнительно добавляли 0,005 г, 0,022 ммоль DDQ и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Исходный материал m/z 447 и продукт m/z 445 в соотношении 1:6. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. Полосу с m/z: 445 выделяли и получали 9,3

мг твердого соединения (выход 62,4%). *m/z* вычислено для $C_{23}H_{17}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 445; найдено: 445.

Синтез Соединения 237:

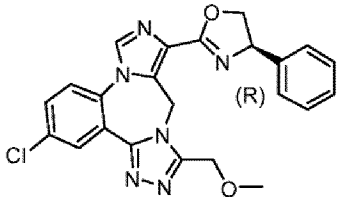


соединение 237

[0517] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,025 г, 0,07 ммоль) растворяли в сухом ДХМ. Добавляли 0,009 мл, 0,02 мл, 0,14 ммоль триметиламина с последующим добавлением 0,11 ммоль оксалилхлорида и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,028 мл, 0,36 ммоль 3-амино-1-пропанола при 0°C, и перемешивали в течение 2,5 ч, и затем концентрировали. ЖХМС показала образование продукта m/z: 403, небольшое количество исходного материала оставалось.

[0518] **Стадия 2:** Неочищенный амид из Стадии 1 (0,018 г, 0,045 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,012 мл, 0,09 ммоль DAST при температуре -78°C и постепенно нагревали до 0°C. Добавляли 0,03 г твердого K_2CO_3 при -78°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя предоставляло 14,7 мг соединения 237 в виде белого твердого продукта. *m/z* вычислено для $C_{18}H_{17}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 385; найдено: 385.1.

Синтез Соединения 263:



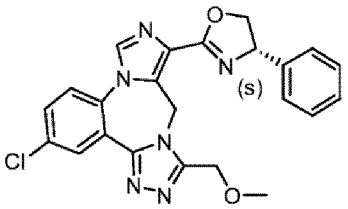
Соединение 263

[0519] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,03 г, 0,09 ммоль), 0,034 г, 0,17 ммоль EDC.HCl и 0,027 г, 0,17 ммоль HOBt.xH_2O растворяли в безводном ДХМ (2,5 мл). Добавляли 0,024 г, 0,17 ммоль R-(-)-2-фенилглицинола и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. ЖХМС показала образование продукта

m/z 464,9. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали ДХМ (10,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт. Получали жидкий сироп. *m/z* вычислено для $C_{23}H_{21}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$: 465; найдено: 464,9.

[0520] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,04 г, 0,086 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль DAST и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта m/z 446,9. Добавляли 0,06 г твердого K_2CO_3 при 0°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. Получали 25,0 мг твердого продукта. *m/z* вычислено для $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 447; найдено: 446,9.

Синтез Соединения 264:



Соединение 264

[0521] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,03 г, 0,09 ммоль), 0,034 г, 0,17 ммоль EDC.HCl и 0,027 г, 0,17 ммоль HOBt.xH_2O растворяли в безводном ДХМ (2,5 мл). Добавляли 0,024 г, 0,17 ммоль S-(+)-2-фенилглицинола и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. ЖХМС показала образование продукта m/z 464,9. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали ДХМ (10,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт. Получали жидкий сироп. *m/z* вычислено для $C_{23}H_{21}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$: 465; найдено: 464,9.

[0522] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,04 г, 0,086 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль DAST и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в

течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта m/z 446,9. Добавляли 0,06 г твердого K_2CO_3 при 0°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. Получали 26,4 мг твердого продукта. *m/z* вычислено для $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$: 447; найдено: 446,9.

[0523] **Соединения 332, 334, 335, 336, 337** и **338** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, используемому для синтеза **Соединения 264**, как показано в **Схеме 30.**

[0524] **Соединения 180, 181** и **182** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, используемому для синтеза **Соединения 168**, как показано в **Схеме 27.**

[0525] **Соединения 183–193** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, используемому для синтеза **Соединений 169–179**, как показано в **Схеме 26.**

[0526] **Соединения 194** и **195** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схемах 21** и **22.**

[0527] **Соединения 196–198** и **206** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схеме 18a.**

[0528] **Соединение 202** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, используемому для синтеза **Соединения 129**, как показано в **Схеме 18a.**

[0529] **Соединения 199, 200, 204** и **205** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схеме 18b.**

[0530] **Соединения 201** и **203** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схеме 24.**

[0531] **Соединения 207–210** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схеме 17.**

[0532] Нитрильные заместители в **Соединениях 207–210** получали аналогично тем превращениям, которые показаны в **Схеме 22.**

[0533] **Соединения 211–214** получали с использованием метода синтеза, который аналогичен методу, изображенному в **Схеме 20.**

[0534] **Соединение 255** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 254.

[0535] **Соединение 259** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 243.

[0536] **Соединение 260** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 242.

[0537] **Соединение 261** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 256.

[0538] **Соединение 265** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0539] **Соединение 266** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0540] **Соединение 267** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0541] **Соединение 268** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 263.

[0542] **Соединение 270** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0543] **Соединение 271** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0544] **Соединение 275** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 264.

[0545] **Соединение 276** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 245.

[0546] **Соединение 278** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 233.

[0547] **Соединение 281** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 233.

[0548] **Соединения 282, 283, 286, 287** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 243.

[0549] **Соединение 288** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 256.

[0550] **Соединение 293** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 285.

[0551] **Соединения 294, 295 и 296** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединениям 243 и 244.

[0552] **Соединение 303** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 233.

[0553] **Соединение 304** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 264.

[0554] **Соединение 297** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 243.

[0555] **Соединение 307** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 285.

[0556] **Соединение 308** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схеме 28**; аналогично Интермедиату А.

[0557] **Соединение 309** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 238.

[0558] **Соединение 310** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 285.

[0559] **Соединение 311** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 285.

[0560] **Соединение 312** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 244.

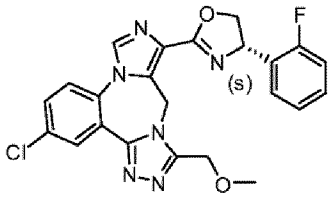
[0561] **Соединение 313** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 244.

[0562] **Соединение 315** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 314.

[0563] **Соединение 316** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 238.

[0564] **Соединение 317** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **29**; аналогично соединению 238.

Синтез Соединения 319



Соединение 319

[0565] **Стадия 1:** Интермедиат B (0,04 г, 0,12 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,0 мл). К реакционной смеси добавляли HATU (0,088 г, 0,23 ммоль) и триэтиламин (0,048 мл, 0,35 ммоль) с последующим добавлением (S)-2-амино-2-(2-фторфенил)этан-1-ола (0,044 г, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала образование продукта m/z 483,0 и небольшое количество исходного материала. Дополнительно при комнатной температуре добавляли 0,044 г (0,23 ммоль) (S)-2-амино-2-(2-фторфенил)этан-1-ола и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 483,0. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали ДХМ (10,0 мл × 3). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт.

m/z вычислено для $C_{23}H_{20}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$: 483; найдено: 483,0.

[0566] **Стадия 2:** Вышеуказанный амид (0,06 г, 0,12 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,5 мл). Добавляли 0,03 мл (0,23 ммоль) DAST и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта m/z 465,2. Добавляли твердый K_2CO_3 (0,06 г, 0,46 ммоль) при 0°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (10,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 95:05, ДХМ:MeOH. Чистый продукт Соединение 319 (44,2 мг) получали в виде твердого вещества (выход 82,2%); *m/z* вычислено для $C_{23}H_{18}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$: 465; найдено: 465,2.

[0567] **Соединение 320** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0568] **Соединение 321** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0569] **Соединение 322** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0570] **Соединение 325** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 320.

[0571] **Соединение 326** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 320.

[0572] **Соединение 330** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

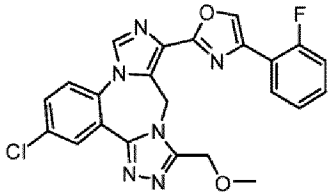
[0573] **Соединение 331** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0574] **Соединение 333** получали из соответствующих исходных материалов, используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0575] **Соединение 340** получали из соответствующих исходных материалов (хиральный центр, полученный из (2*R*)-2-амино-2-фенилэтан-1-ола), используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

[0576] **Соединение 343** получали из соответствующих исходных материалов (хиральный центр, полученный из (2*S*)-2-амино-2-фенилэтан-1-ола), используя пути синтеза, описанные в **Схемах 28** и **30**; аналогично соединению 319.

Синтез Соединения 323:



Соединение 323

[0577] Соединение 319 (0,018 г, 0,04 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл). Добавляли DDQ (0,011 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖХМС показала исходный материал *m/z* 465,2 и продукт *m/z* 463,2 в соотношении □1:0,9. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, ЖХМС показала исходный материал *m/z* 465,2 и продукт *m/z* 463,2 в соотношении 1:1,6. Добавляли дополнительное количество DDQ (0,003 г, 0,012 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 5 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Очистку проводили с помощью преп. ТСХ, подвижная фаза: 80:20, EtOAc:гексан. Получали □5,8 мг Соединения 323; *m/z* вычислено для $C_{23}H_{16}ClFN_6O_2$ $[M+H]^+$: 463,2; найдено: 463,2.

[0578] **Соединение 324** получали из Соединения 320 с использованием тех же условий, которые показаны для синтеза Соединения 323.

Синтез Соединений 305 и 306

Схема 31



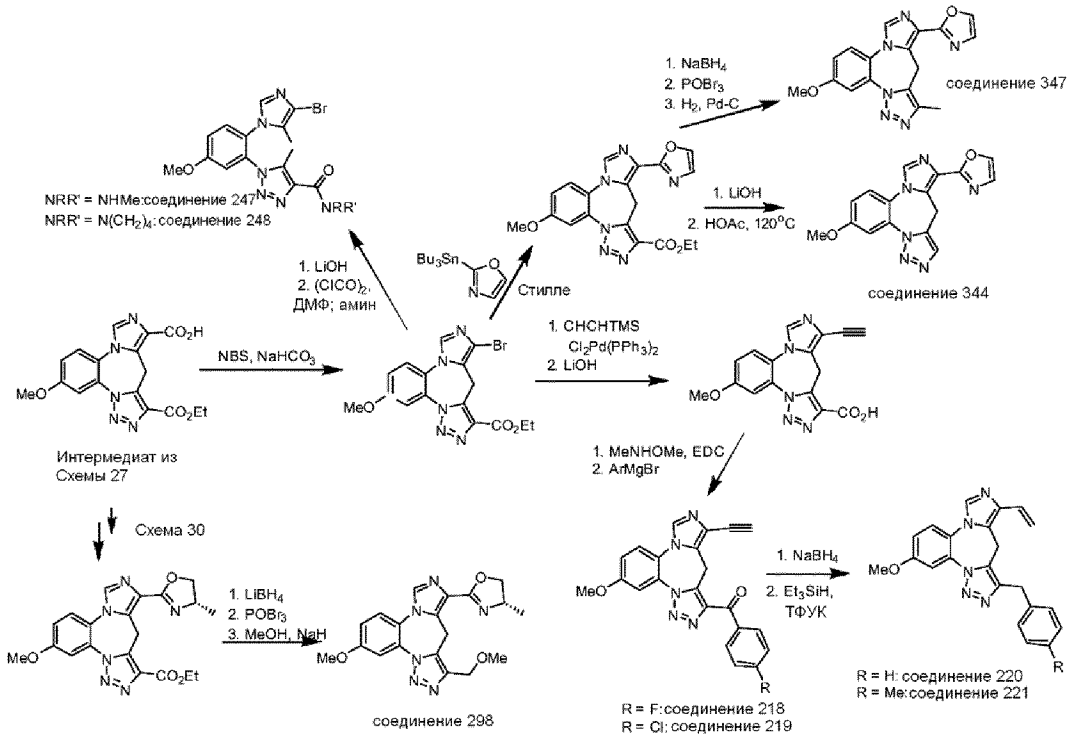
[0579] **Соединение 288** (0,015 г, 0,042 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3,0 мл). Добавляли 0,003 мл, 0,05 ммоль метилиодида при температуре -78°C с последующим добавлением 0,05

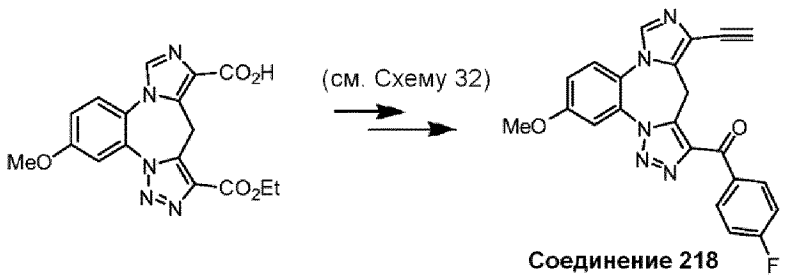
мл, 0,05 ммоль 1,0 М раствора LDA. Реакционную смесь перемешивали при -78°C и постепенно нагревали при комнатной температуре. ЖХМС показала образование основного продукта *m/z* 368, непрореагировавшего исходного материала *m/z* 354 и диметилированного неизвестного продукта *m/z* 382,1. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAC. Органический слой высушивали и концентрировали. Очистку неочищенной реакционной смеси проводили с помощью преп. ТСХ-пластины, подвижная фаза: EtOAc:гексан 75:25 об./об. мл для выделения трех полос. С помощью МС было обнаружено, что 1ая полоса подтвердила *m/z* 354 исходного материала, 2ая полоса подтвердила *m/z* 368 монометилзамещенного продукта **Соединения 305** и 3^{ья} полоса подтвердила *m/z* 382,1 диметилзамещенного продукта **Соединения 306.** Данные ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) подтвердили монометильное замещение в имидазольном кольце. Примечание: данные ^{1}H ЯМР подтвердили образование продуктов и выделение чистых продуктов.

[0580] **Соединение 216** получали аналогично соединению 129 в **Схеме 18a.** МС: [M+1] = 395.

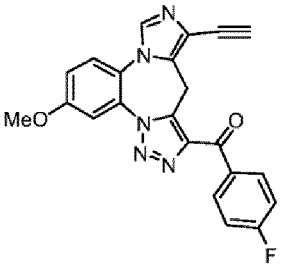
[0581] **Соединение 217** получали аналогично соединению 129 в **Схеме 18a.** МС: [M+1] = 381.

Схема 32





Синтез Соединения 218:



Соединение 218

[0582] К 5-(этоксикарбонил)-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбоновой кислоте из **Схемы 27** (0,609 г, 1,65 ммоль) при перемешивании в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляли $NaHCO_3$ (0,749 г, 8,9 ммоль) и NBS (0,793 г, 4,45 ммоль). Реакции позволяли протекать до температуры окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, охлаждали до 0°C и осторожно при перемешивании добавляли насыщ. тиосульфат натрия. После прекращения пенообразования органический слой отделяли, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенный бромид, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя градиентное элюирование от 0 до 80% EtOAc в гексане. 424,2 мг (64%) получали в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 405.

[0583] К вышеуказанному бромиду (286,7 мг, 0,709 ммоль) в толстостенной круглодонной колбе добавляли CuI (121,5 мг, 0,638 ммоль), триметилсилилацетилен (1,04 г, 10,7 ммоль), триэтиламин (0,717 г, 7,09 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин (0,349 г, 0,851 ммоль) и 1,4-диоксан (2,5 мл; дегазированный). Реакционный сосуд продували газообразным азотом и добавляли бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (298,2 мг, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в условиях герметичной пробирки в течение 16 ч, разбавляли EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Колоночная хроматография на

силикагеле отфильтрованной и концентрированной реакционной смеси с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гексане предоставляла 157,9 мг (53%) желаемого триметилсилилацетиленового продукта в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 422.

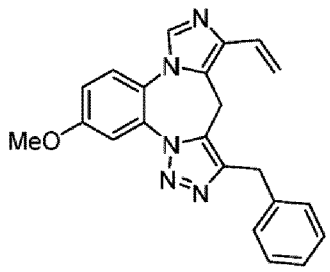
[0584] Полученный выше триметилсилилалкин (128,7 мг, 0,305 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (36,6 мг, 1,53 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (0,9 мл), воды (0,75 мл) и MeOH (0,15 мл) при кт в течение двух часов. Затем смесь подкисляли до pH 3-4 разб. хлористоводородной кислотой и экстрагировали EtOAc (3x). Было обнаружено, что оставшийся осадок в водн. слое является продуктом, и его собирали фильтрованием и объединяли с продуктом, выделенным из органического слоя, с получением 95,6 мг кислоты в виде желтоватого твердого вещества.

[0585] К кислоте (95,6 мг, 0,298 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) и дихлорметане (1,3 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (232,4 мг, 2,38 ммоль), гидрохлорид EDC (456,7 мг, 2,38 ммоль), гидрат HOBt (91,2 мг) и триэтиламин (0,833 мл, 5,93 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. NH_4Cl. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3x), объединенный органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Фильтрование с последующим удалением растворителя предоставляло 104,8 мг амида в виде желтоватого твердого вещества.

[0586] К вышеуказанному амиду Вайнреба (20,1 мг, 0,0552 ммоль) при перемешивании в безв. ТГФ (0,8 мл), охлажденному на бане с ледяной солью, медленно добавляли раствор 4-фторфенилмагнийбромида (1М ТГФ; 0,828 мл). Реакционную смесь перемешивали до температуры окружающей среды более 4 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl, экстрагировали EtOAc (3x), промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Преп. ТСХ отфильтрованной концентрированной смеси с использованием 5% MeOH в ДХМ предоставляла 2,0 мг **Соединения 218** в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества. МС: [M+1] = 400.

[0587] **Соединение 219** получали аналогично соединению 218, как показано в **Схеме 32.** МС: [M+1] = 416.

Синтез Соединения 220:

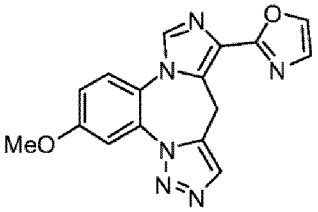


Соединение 220

[0588] 5-Бензоил-9-этинил-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен (90,3 мг, 0,237 ммоль; полученный аналогично 218) перемешивали в ТГФ (1,5 мл) при кт. Добавляли $NaBH_4$ (26,8 мг, 0,71 ммоль). Через 1 час реакцию гасили NH_4Cl в течение 5 мин и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, и промывали солевым раствором, и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя *под вакуумом* предоставляло прозрачное вязкое масло, которое обрабатывали триэтилсиланом (241,9 мг, 2,08 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,32 мл) в ДХМ (1,5 мл) в течение 3 ч. Реакционную смесь помещали в роторный испаритель для удаления растворителя, разбавляли EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ отфильтрованного концентрата с использованием 2% MeOH в ДХМ/EtOAc (1:1) предоставляла 2,5 мг Соединения 220 в виде прозрачного пленочного твердого вещества. МС: [M+1] = 370.

Соединение 221 получали аналогично соединению 220, как показано в **Схеме 32.** МС: [M+1] = 384.

Синтез Соединения 344:



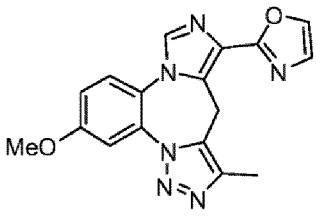
Соединение 344

[0589] Интермедиат бромида в Схеме 32 (26,5 мг, 0,0656 ммоль), 2-(три-н-бутилстаннил)оксазол (58,7 мг, 0,164 ммоль) и аддукт дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) дихлорметана (7,2 мг) в диоксане (0,5 мл) нагревали в атм. азота при 150°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым

раствором и высушивали над $MgSO_4$. Разделение преп. ТСХ с использованием 5% MeOH в этилацетате в качестве элюента предоставляло 6,4 мг (25%) продукта этилового эфира оксазола в виде желтоватого твердого вещества.

[0590] Вышеуказанный этиловый эфир (6,4 мг) обрабатывали гидроксидом лития (6,0 мг) в смеси растворителей ТГФ/H_2O/MeOH (6:5:1; 0,24 мл) в течение 16 ч. Добавляли уксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ с использованием 8% MeOH в ДХМ в качестве системы элюентного растворителя предоставляла 1,6 мг (31% за две стадии) декарбоксилированного продукта соединения 344 в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 321.

Синтез Соединения 347:



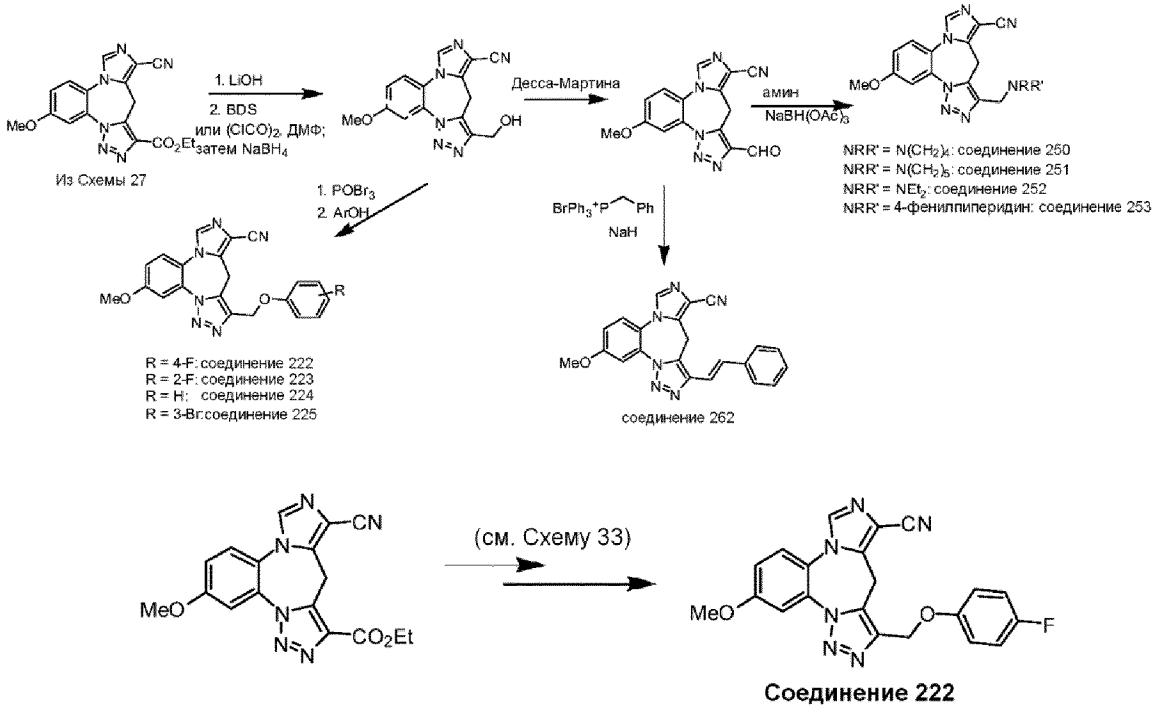
Соединение 347

[0591] Продукт сочетания Стилле оксазола в Схеме 32 (21,2 мг, 0,054 ммоль) обрабатывали боргидридом натрия (0,44 мл, 0,5 М в 2-метоксиэтиловом эфире) при 0°C в течение трех дней, затем гасили ацетоном (2 мл) в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Неочищенный спирт получали после фильтрования и удаления растворителя и обрабатывали оксибромидом фосфора (55 мг) в ацетонитриле (1 мл) при 85°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении предоставляло неочищенный бромидный продукт в виде зеленоватого твердого вещества.

[0592] Вышеуказанный бромид гидрировали с каталитическим количеством 10% Pd на угле в EtOAc/MeOH (5 мл, 1:1 об./об.) в течение 2 ч. Фильтрование через целит, промывание 10% MeOH в ДХМ и удаление растворителя *под вакуумом* после гидрирования предоставляло желаемый метильный продукт, который очищали с

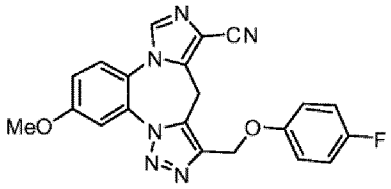
помощью преп. ТСХ (8% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 3,6 мг (20% за три стадии) соединения 347 в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 335.

Схема 33



Соединение 222

Синтез Соединения 222:



Соединение 222

[0593] Циановый эфир (407,1 мг, 1,16 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (83,5 мг, 3,49 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (6 мл), воды (5 мл) и MeOH (1 мл) при кт в течение 16 ч, затем концентрировали *под вакуумом*, подкисляли до pH 3-4 разб. HCl и охлаждали до 0°C. Осадок собирали фильтрованием, промывали небольшим количеством воды и высушивали с получением 271,9 мг (73%) кислоты в виде сероватого твердого вещества. Данную кислоту (271,9 мг) суспендировали и перемешивали в ТГФ (2 мл) при 0°C, к которой по каплям добавляли раствор боран-диметилсульфида (2 М ТГФ; 8,4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи, охлаждали на ледяной бане, гасили MeOH (10 мл) в течение двух часов и концентрировали под вакуумом. Полученный твердый остаток распределяли между ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 20 мин. Водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (3x).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 137,8 мг неочищенного спиртового продукта в виде желтоватого воскообразного твердого вещества.

Вышеуказанный спирт (137,8 мг) обрабатывали оксибромидом фосфора (256,3 мг, 0,894 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения на ледяной бане реакционную смесь обрабатывали насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл) и EtOAc (15 мл) в условиях перемешивания в течение приблизительно 20 мин. Основной водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя *под вакуумом* предоставляло неочищенный первичный бромид в виде твердой пасты, которую хранили на холоде и использовали без дополнительной очистки в случае необходимости.

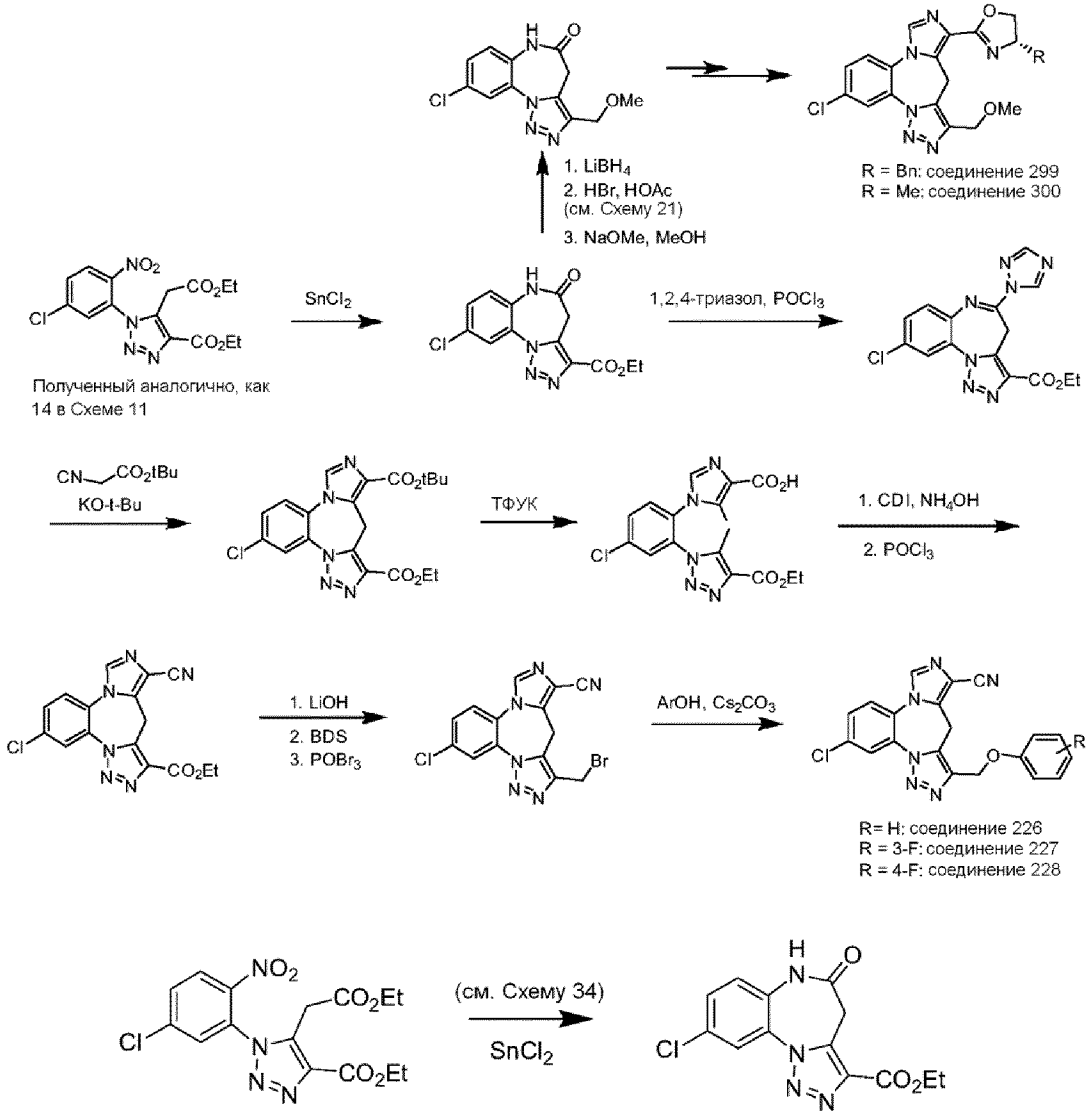
Вышеуказанный неочищенный бромид (27,0 мг, 0,0727 ммоль) обрабатывали 4-фторфенолом (65,2 мг, 0,585 ммоль) и карбонатом цезия (47,4 мг, 0,145 ммоль) при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ отфильтрованного концентрата с использованием 5% MeOH в ДХМ/EtOAc (1:1) предоставляла 1,2 мг **Соединения 222** в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 403.

[0594] **Соединение 223** получали аналогично соединению 222, как показано в **Схеме 33**. МС: [M+1] = 403.

[0595] **Соединение 224** получали аналогично соединению 222, как показано в **Схеме 33**. МС: [M+1] = 385.

[0596] **Соединение 225** получали аналогично соединению 222, как показано в **Схеме 33**. МС: [M+1] = 464.

Схема 34

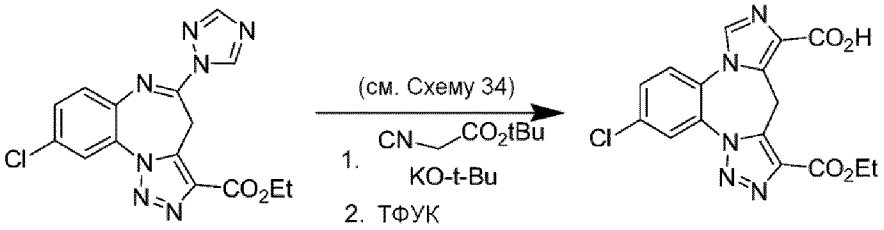


[0597] Этил-1-(5-хлор-2-нитрофенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (21,2 г; полученный аналогично 14 в Схеме 11) обрабатывали гидратом хлорида олова (II) (60 г) в смеси растворителей EtOAc/EtOH (1:2, 300 мл) при 70°C в течение 3 ч. Добавляли HCl (40 мл; 37%) и нагревание продолжали в течение 3 дней. Добавляли еще гидрат хлорида олова (II) (25 г) и HCl (15 мл) и нагревание продолжали в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали при пониженном давлении до коричневатого масла, разбавляли EtOAc (250 мл) и осторожно подщелачивали до pH 8-9 раствором карбоната натрия. Водн. слой отделяли и несколько раз экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя с последующей перекристаллизацией в MeOH предоставляло 3,3 г (51%) циклизованного моноэфира в виде желтоватого твердого вещества. MC: [M+1] = 307.

Получение трет-бутилизоцианоацетата:

[0598] К суспензии гидрохлорида *трет*-бутилглицината (10,0 г, 60 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли EDC.HCl (14,9 г, 78 ммоль) и триэтиламин (12,5 мл, 89,8 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -50°C, медленно добавляли муравьиную кислоту (3,4 мл, 89,8 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение одного часа, затем при 4°C в течение 3 ч. Добавляли воду (150 мл). После 30 мин перемешивания водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (3x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении предоставляло 10 г (100%) формиламида в виде прозрачного вязкого масла. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,23 (1H, с), 6,17 (1H, уш.с), 3,98 (2H, д, J= 5,5 Гц) и 1,48 (9H, с).

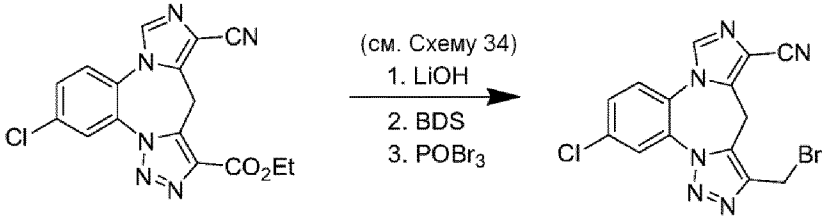
[0599] К раствору формиламида (10,5 г, 66 ммоль) в ДХМ (180 мл) добавляли триэтиламин (36,8 мл, 264 ммоль). Раствор охлаждали на бане с ледяной солью и медленно добавляли $POCl_3$ (7,4 мл, 79,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на холодной бане в течение одного часа. Затем к холодной реакционной смеси добавляли карбонат натрия (7,7 г, 72,6 ммоль) в воде (90 мл). Через 15 мин холодную баню удаляли и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение одного часа. Водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (3x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении предоставляло 7,9 г (84%) *трет*-бутилизоцианоацетата в виде темно-коричневой жидкости. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,12 (2H, с) и 1,51 (9H, с).



[0600] Раствор *трет*-бутилизоцианоацетата (1,51 г, 10,7 ммоль) в ДМФ (43 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли *трет*-бутоксид калия (1,05 г, 9,4 ммоль; мелко прессованный). После перемешивания в течение одного часа при -50°C интермедиат 1,2,4-триазола (2,32 г, 6,48 ммоль; полученный аналогично соединению 20 в **Схеме 11**) добавляли в полученный красноватый прозрачный раствор и реакционную смесь перемешивали

до температуры окружающей среды в течение ночи. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл) и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (5x), промывали солевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Хроматография на силикагеле отфильтрованного концентрата с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гексане предоставляла 2,5 г (89%) продукта *трет*-бутилового эфира имидазола в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1-*t*Bu] = 374.

[0601] Вышеуказанный *трет*-бутиловый эфир имидазола (1,1 г, 2,56 ммоль) обрабатывали трифторуксусной кислотой (13 мл) в ДХМ (13 мл) в течение 3 ч или до полного гидролиза всего исходного *трет*-бутилового эфира. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаточную ТФУК удаляли при повторном добавлении и испарении толуола. Кислотный продукт получали в виде темно-коричневого вязкого маслянистого материала и использовали без дополнительной очистки. МС: [M+1] = 374.

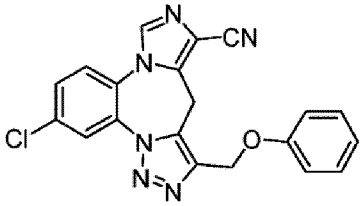


[0602] Этил-16-хлор-9-циано-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-5-карбоксилат (477 мг, 1,34 ммоль); (полученный аналогично, как этил-9-циано-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-5-карбоксилат в **Схеме 27**) обрабатывали гидроксидом лития (80,5 мг, 3,36 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (6 мл), воды (5 мл) и MeOH (1 мл) при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли до pH 3-4 разб. HCl и охлаждали до 0°C. Осадок собирали фильтрованием, промывали небольшим количеством воды и дополнительно высушивали с получением 396,2 мг неочищенного продукта триазолокарбоновой кислоты, МС: [M+1] = 327.

[0603] К суспензии вышеуказанной неочищенной кислоты (396,2 мг) в безводном ТГФ (7 мл) при 0°C по каплям добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10,9 мл; 2 М ТГФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи и охлаждали до 0°C, затем медленно гасили MeOH. После 30-

минутного перемешивания реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*. Полученную суспензию обрабатывали MeOH, который впоследствии удаляли *под вакуумом*. Данный процесс повторяли несколько раз. Полученный остаток затем обрабатывали 5% MeOH в ДХМ и промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой экстрагировали ДХМ (3x), объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло смесь неочищенного спиртового продукта ([M+1] = 313) и соответствующего первичного амида вследствие гидролиза цианогруппы ([M+1] = 331). Получали 388,8 мг данной неочищенной смеси и ее использовали без дополнительной очистки.

[0604] Вышеуказанную смесь спирта (388,8 мг) обрабатывали оксибромидом фосфора (2,02 г) в 1,4-диоксане (10 мл) при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл). После 20-минутного перемешивания реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3x), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении предоставляло неочищенный бромид в виде вязкой пасты, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.



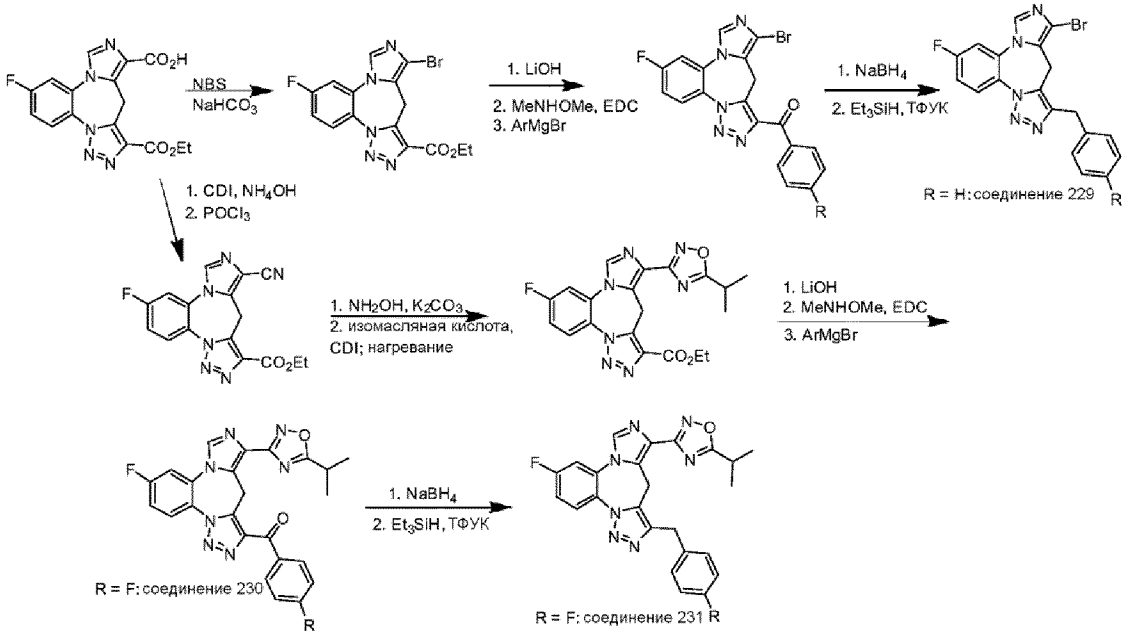
Соединение 226

[0605] **Соединение 226** получали аналогично Соединению 222 в **Схеме 33** с использованием бромида, полученного выше. МС: [M+1] = 389.

[0606] **Соединение 227** получали аналогичным образом, как Соединение 226, изображенное в **Схеме 34**. МС: [M+1] = 407.

[0607] **Соединение 228** получали аналогичным образом, как Соединение 226, изображенное в **Схеме 34**. МС: [M+1] = 407.

Схема 35



Синтез Соединения 229:

[0608] Бензильный аналог 229, показанный в **Схеме 35**, получали аналогично бензильному соединению 220 в **Схеме 32**. МС: [M+1] = 411.

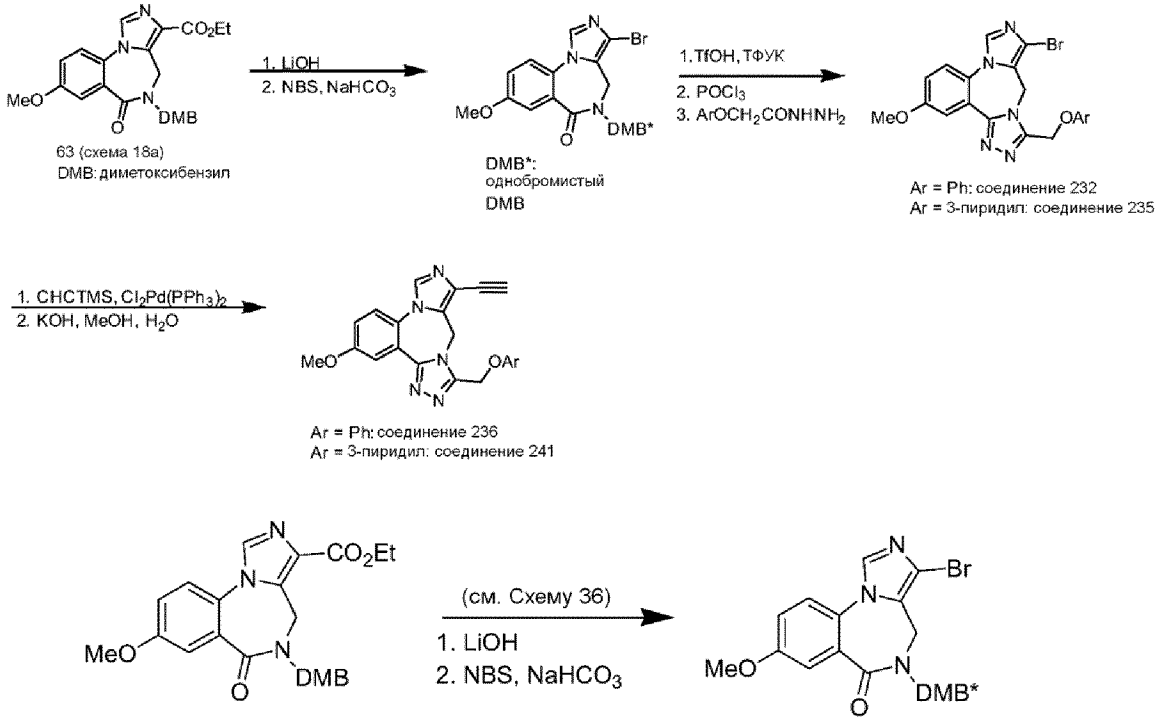
Синтез Соединения 230:

[0609] Аналог кетона 230, показанный в **Схеме 35**, получали аналогично кетону 218 в **Схеме 32**. МС: [M+1] = 474.

Синтез Соединения 231:

[0610] Бензильный аналог 231, показанный в **Схеме 35**, получали аналогично бензильному соединению 220 в **Схеме 32**. МС: [M+1] = 460.

Схема 36



[0611] Соединение 63 (0,805 г, 1,78 ммоль; из **Схемы 18a**) обрабатывали гидроксидом лития (0,128 г, 5,34 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (6 мл), воды (5 мл) и MeOH (1 мл) при кт в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, подкисляли до pH 3-4 разб. HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 0,638 г кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 424.

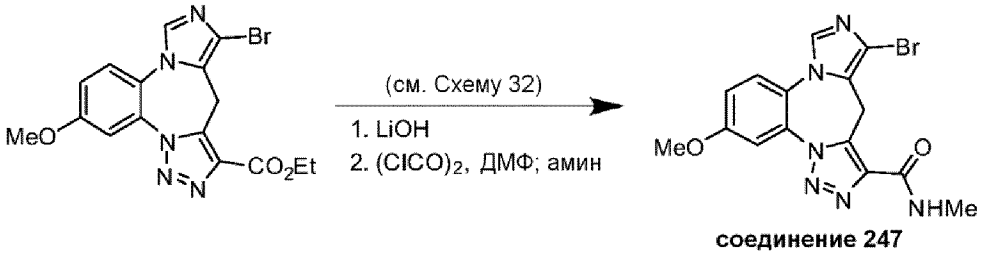
Вышеуказанную кислоту (0,638 г, 1,5 ммоль) обрабатывали NBS (1,61 г, 9 ммоль) и $NaHCO_3$ (1,51 г, 18 ммоль) при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно и медленно добавляли насыщ. тиосульфат натрия (водн.). Данную смесь экстрагировали EtOAc (2x), промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Хроматография на силикагеле отфильтрованного концентрата с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гексане предоставляла 0,580 г (72%) дибромного продукта в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 538.

[0612] **Соединение 232** получали аналогично Соединению 55 в **Схеме 18a** с использованием бромида, полученного выше. МС: [M+1] = 439.

[0613] **Соединение 235** получали аналогично Соединению 55 в **Схеме 18a** с использованием бромида, полученного выше. МС: [M+1] = 440.

[0614] **Соединение 236.** Алкиновый фрагмент получали аналогично Соединению 161 в **Схеме 21.** МС: [M+1] = 384.

[0615] **Соединение 241.** Алкиновый фрагмент получали аналогично Соединению 161 в **Схеме 21.** МС: [М+1] = 385.



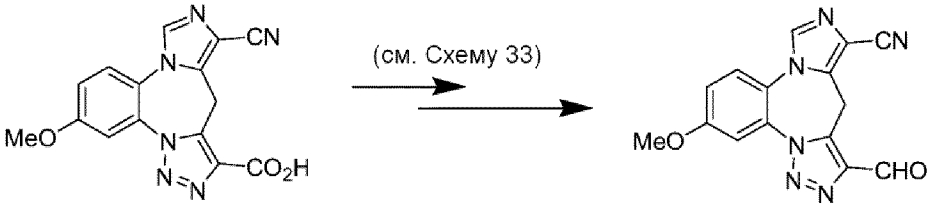
соединение 247

Синтез Соединения 247:

[0616] Сложный эфир бромида (13,9 мг, 0,0344 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (10 мг) в смеси растворителей ТГФ (0,3 мл), воды (0,25 мл) и МеОН (0,05 мл) при кт в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, подкисляли до pH 3-4 разб. HCl и охлаждали до 0°C. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 9,5 мг (74%) кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: [М+1] = 377.

К вышеуказанной кислоте (5,1 мг, 0,0136 ммоль) при перемешивании в ДХМ (0,15 мл) добавляли оксалилхлорид (8,6 мг, 0,0678 ммоль) и ДМФ (5 мкл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель и избыток реагента удаляли *под вакуумом*. Полученный остаток повторно суспендировали в ДХМ (0,15 мл), охлаждали на бане с ледяной солью и по каплям добавляли этанольный метиламин (100 мкл; 33%). После 20-минутного перемешивания реакционную смесь наносили на преп. ТСХ-пластину и продукт выделяли с использованием 5% МеОН в ДХМ в качестве элюента. 4,3 мг (81%) Соединения 247 получали в виде белого твердого вещества. МС: [М+1] = 390.

[0617] **Соединение 248** получали аналогично Соединению 247, как показано в **Схеме 32.** МС: [М+1] = 430.



[0618] К кислоте (108,0 мг, 0,335 ммоль), суспендированной в ДХМ (2 мл), при 0°C медленно добавляли оксалилхлорид (170,1 мг, 1,34 ммоль) с последующим добавлением ДМФ (20 мкл). После прекращения образования пузырьков ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться при кт в течение 2 ч.

Растворитель и избыток реагента удаляли *под вакуумом*. Полученное светло-коричневое твердое вещество охлаждали до 0°C. Добавляли раствор $NaBH_4$ (2,2 мл; 1,5 М в метоксиэтоксиэтане). Через 30 мин реакцию гасили 1 N HCl (0,2 мл) и перемешивание продолжали до прекращения образования пузырьков. Добавляли EtOAc (10 мл) и насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение ночи. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3x); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 97,0 мг (94%) спирта в виде желтоватого твердого вещества. МС: [М+1] = 309.

[0619] Вышеуказанный спирт (97,0 мг, 0,315 ммоль) обрабатывали периодинаном Десса-Мартина (266,9 мг, 0,629 ммоль) в ДХМ (2 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой отделяли и экстрагировали ДХМ (3x), объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении предоставляло количественный выход неочищенного альдегида в виде коричневатого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

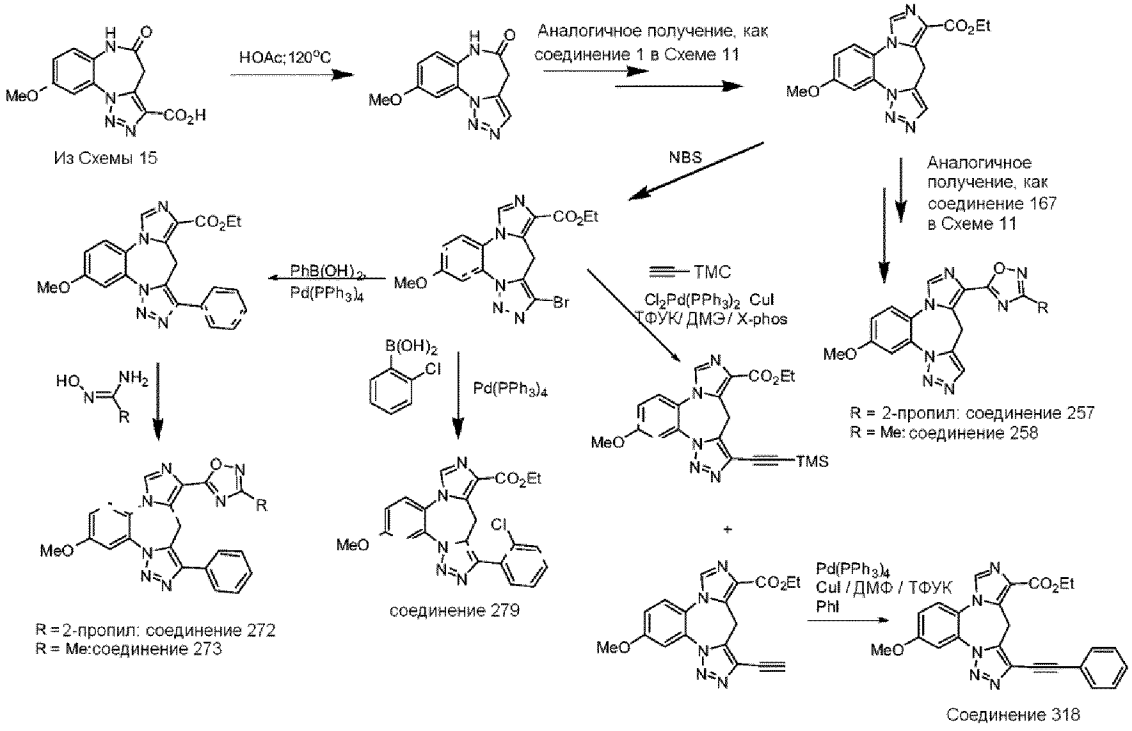
[0620] **Соединение 250** получали аналогично соединению 48 в **Схеме 16** с использованием вышеуказанного альдегида, как показано в **Схеме 33**. МС: [М+1] = 362.

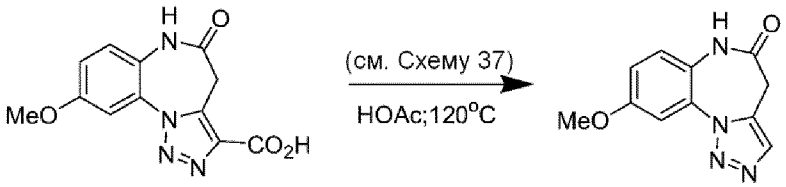
[0621] **Соединение 251** получали аналогично соединению 250, как показано в **Схеме 33**. МС: [М+1] = 376.

[0622] **Соединение 252** получали аналогично соединению 250, как показано в **Схеме 33**. МС: [М+1] = 364.

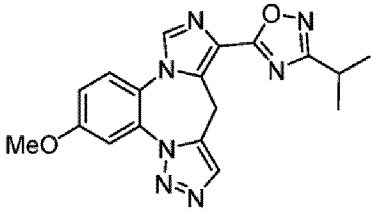
[0623] **Соединение 253** получали аналогично соединению 250, как показано в **Схеме 33**. МС: [М+1] = 452.

Схема 37





[0624] Кислоту (**16** в **Схеме 15**, X=OMe; 258,1 мг, 0,941 ммоль) обрабатывали уксусной кислотой (2 мл) при 120°C в течение 5 ч. Затем растворитель удаляли *под вакуумом*. Твердый остаток обрабатывали в воде (7 мл) ультразвуком, отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 158,4 мг (73%) декарбоксилированного продукта в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 231.

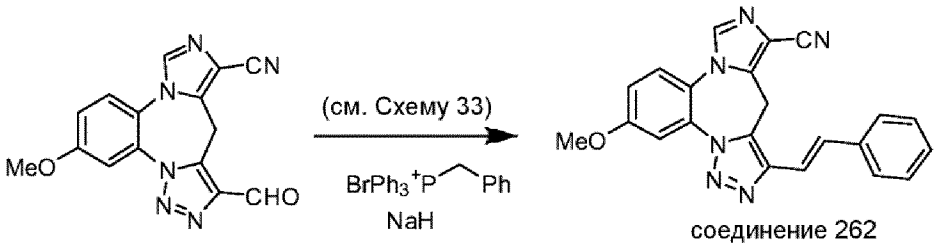


соединение 257

[0625] **Соединение 257** получали аналогично соединению 167 в **Схеме 11.** МС: [M+1] = 364.

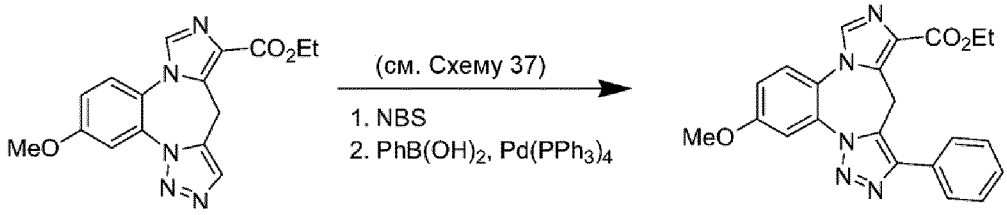
[0626] **Соединение 258** получали аналогично соединению 167 в **Схеме 11.** МС: [M+1] = 336.

Синтез Соединения 262:



соединение 262

[0627] Бромид бензилтрифенилфосфония (29,0 мг, 0,0669 ммоль) перемешивали в ТГФ (0,5 мл), охлажденном на бане с ледяной солью. Добавляли гидрид натрия (4,12 мг, 0,103 ммоль; 60% масляная суспензия). После 20-минутного перемешивания добавляли альдегид (15,8 мг, 0,0515 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до кт в течение четырех часов, затем гасили насыщ. NH_4Cl, экстрагировали EtOAc (3x), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Соединение 262 выделяли с помощью повторной преп. ТСХ с использованием 2% MeOH в ДХМ. 1,1 мг выделяли в виде белого твердого вещества. МС: [M+1] = 381.



[0628] Исходный эфир (76,4 мг, 0,235 ммоль) обрабатывали N-бромсукцинамидом (83,6 мг, 0,470 ммоль) в ацетонитриле (2,3 мл) при кт в течение трех дней. К реакционной смеси добавляли насыщ. тиосульфат натрия. После 15 мин перемешивания водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Бромидный продукт выделяли с помощью преп. ТСХ с использованием гексан:EtOAc=1:3 в качестве элюирующего растворителя. 50,2 мг (52%) получали в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. МС: [M+1] = 405.

[0629] К вышеуказанному бромиду (24,1 мг, 0,0596 ммоль) в атм. азота добавляли фенилбороновую кислоту (10,3 мг, 0,083 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (6,9 мг, 0,006 ммоль), диметоксиэтан (0,69 мл; дегазированный) и водн. раствор Na_2CO_3 (77 мкл; 2 М). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч, охлаждали до кт, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ с гексан:EtOAc=1:3 предоставляла 17,2 мг (72%) продукта сочетания Сузуки в виде желтоватого аморфного материала. МС: [M+1] = 402.

Синтезы Соединений 272, 273 и 277:

[0630] **Соединение 272** получали аналогично соединению 167 в **Схеме 11**, исходя из вышеуказанного сложного эфира имидазола. МС: [M+1] = 440.

[0631] **Соединение 273** получали аналогично соединению 167 в **Схеме 11**, исходя из вышеуказанного сложного эфира имидазола. МС: [M+1] = 412.

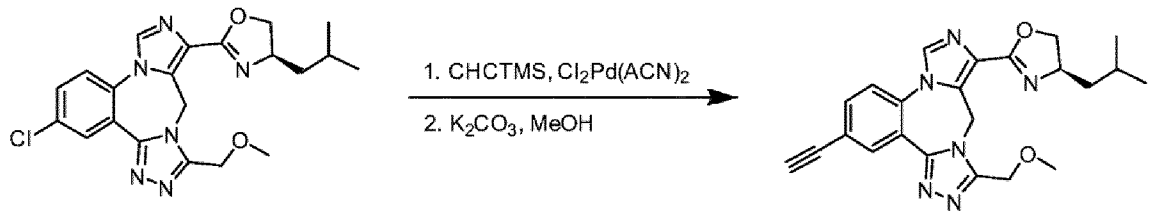
[0632] **Соединение 277** получали аналогично соединению 167 в **Схеме 11.** МС: [M+1] = 378.

[0633] **Соединение 279** получали с помощью сочетания Сузуки способом, аналогичным путем синтеза, как описано выше (см. **Схему 37**). МС: [M+1] = 436.

Синтез Соединения 318

[0634] Стадия 1. Бромидный исходный материал 5-бром-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбоксилат (35,4 мг, 0,088 ммоль), полученный в **Схеме 37**, обрабатывали CuI (13,3 мг, 0,07 ммоль), X-Phos (35,9 мг, 0,088 ммоль) в ДМЭ (0,55 мл) и ТФУК (0,122 мл). Колбу продували N_2 и к данной смеси добавляли $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (30,7 мг, 0,0438 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч, охлаждали и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, также как десилилированного материала, этил-5-этинил-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбоксилата. Два соединения разделяли с помощью преп. ТСХ (гексан/EtOAc 1:2).

[0635] Стадия 2. Этил-5-этинил-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбоксилат (6,2 мг, 0,0177 ммоль) из Стадии 1 растворяли в ДМФ (0,2 мл). К раствору добавляли йодбензол (10,9 мг, 0,0532 ммоль), ТЭА (12,5 мкл), CuI (0,7 мг, 0,0035 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (10,2 мг, 0,009 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали 3 раза EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали. Превращение предоставляло 9,7 мг чистого Соединения 318.



соединение 267 соединение 280

Синтез Соединения 280:

[0636] К соединению 267 (11,7 мг, 0,0274 ммоль) в атмосфере азота добавляли дициклогексил[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (7,8 мг, 0,0164 ммоль), карбонат цезия (22,3 мг, 0,0685 ммоль) и ацетонитрил (0,30 мл). Реакционную колбу продували газообразным азотом и добавляли дихлорбис(ацетонитрил)палладий (II) (1,42 мг, 0,0055 моль). После перемешивания при кт в течение 30 мин добавляли триметилсилилацетилен (80,7 мг, 0,822 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч, охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$. Водн. слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2x), объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ отфильтрованного концентрата с использованием 5% MeOH в ДХМ/EtOAc (1:1) предоставляла 4,1 мг производного триметилсилилацетилена в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 489.

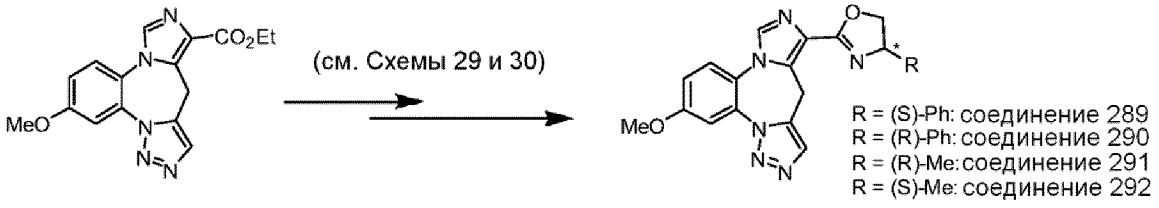
[0637] Вышеуказанный триметилсилилацетилен (4,1 мг, 0,0084 ммоль) обрабатывали карбонатом калия (1,2 мг, 0,0084 ммоль) в метаноле (0,2 мл) при кт в течение 3 ч. Преп. ТСХ с использованием 7% MeOH в ДХМ/EtOAc (1:1) в качестве элюирующего растворителя предоставляла 1,6 мг Соединения 280 в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 417.

Синтезы Соединений 284, 301 и 302:

[0638] **Соединение 284** получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 240. МС: [M+1] = 403.

[0639] **Соединение 301** получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 264. МС: [M+1] = 437.

[0640] **Соединение 302** получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 245. МС: [M+1] = 435.



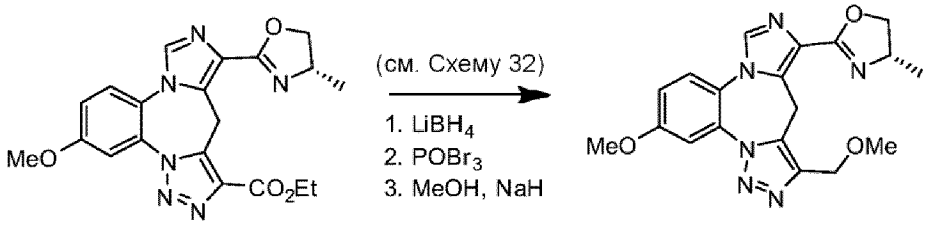
Синтезы Соединений 289, 290, 291 и 292:

[0641] **Соединение 289** получали аналогично соединению 263, как показано в **Схеме 30**. МС: [М+1] = 399.

[0642] **Соединение 290** получали аналогично соединению 263, как показано в **Схеме 30**. МС: [М+1] = 399.

[0643] **Соединение 291** получали аналогично соединению 243, как показано в **Схеме 29**. МС: [М+1] = 337.

[0644] **Соединение 292** получали аналогично соединению 243, как показано в **Схеме 29**. МС: [М+1] = 337.

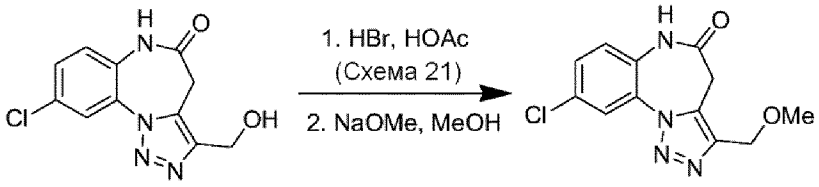


соединение 298

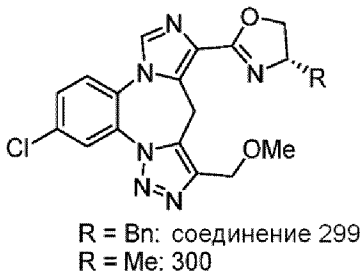
Синтез Соединения 298:

[0645] Сложный эфир (107,9 мг, 0,264 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) обрабатывали раствором боргидрида лития (0,264 мл; 2 М ТГФ) при 0°С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды более 4 ч, затем медленно гасили насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (4х), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 77,3 мг (86%) спирта в виде желтоватого твердого вещества.

[0646] Вышеуказанный спирт (16,4 мг, 0,0448 ммоль) обрабатывали оксибромидом фосфора (25,7 мг, 0,0895 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 95°С в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°С, гасили насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл) в течение 20 мин и экстрагировали EtOAc (3х), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и высушивание предоставляло 16,6 мг желтоватого твердого вещества, которое растворяли в безводном MeOH (18 мкл) и ТГФ (0,35 мл). Данную смесь охлаждали до 0°С и добавляли NaH (9,2 мг; 60% суспензия). После перемешивания в течение 2 ч при 0°С реакцию гасили насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (3х), промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Преп. ТСХ с использованием 10% MeOH в ДХМ предоставляла 0,8 мг Соединения 298 в виде желтоватого твердого вещества. МС: [М+1] = 381.



[0647] Исходный спирт (616 мг) превращали в соответствующий бромид, как описано ранее (см. **Схему 21**). Полученный неочищенный бромид растворяли в безводном метаноле (23 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли порциями NaH (932 мг; 60% суспензия). После прекращения образования пузырьков реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до кт и обрабатывали 2 N HCl (11 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и желаемый метиловый эфир выделяли с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование от 0 до 10% MeOH в ДХМ. 217 мг собирали в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 279.

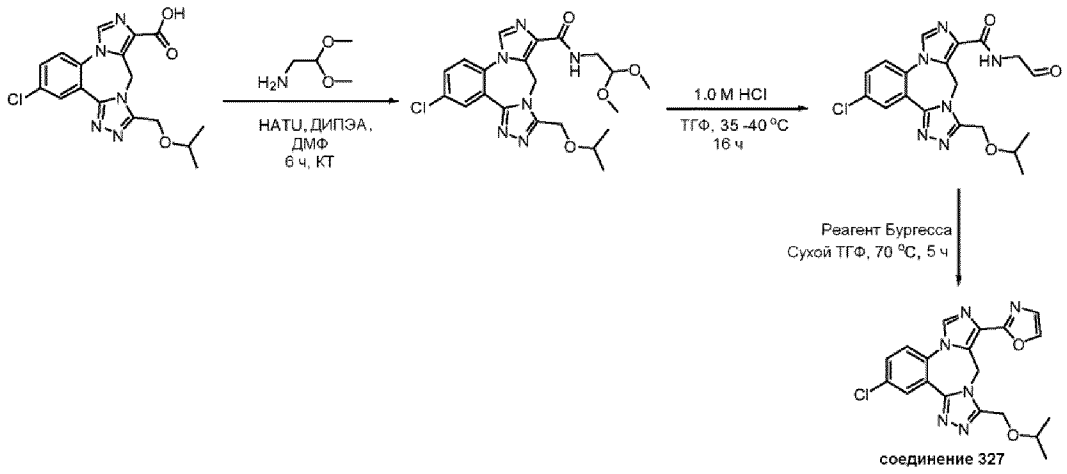


Синтезы Соединений 299 и 300

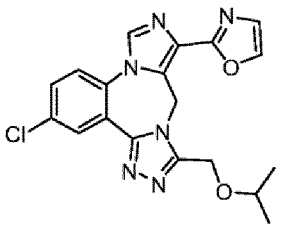
[0648] **Соединение 299** получали аналогично Соединению 289 с использованием вышеуказанного интермедиата метилового эфира. МС: [M+1] = 461.

[0649] **Соединение 300** получали аналогично Соединению 289 с использованием вышеуказанного интермедиата метилового эфира. МС: [M+1] = 385.

Схема 38



Синтез Соединения 327:



соединение 327

[0650] Стадия 1. Изопропоксианалог (15-хлор-9-[(пропан-2-илокси)метил]-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоновой кислоты) Интермедиата B получали аналогичным образом, используя такую же последовательность реакций, как показано в **Схеме 28.** Данное соединение (0,05 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2,5 мл). К реакционной смеси добавляли HATU (0,061 г, 0,16 ммоль) и аминоацетальдегид диметилацеталь (0,029 мл, 0,27 ммоль) с последующим добавлением 0,047 мл (0,26 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХМС показала образование продукта m/z 461,3 и небольшое количество исходного материала. Дополнительные 0,030 г (0,08 ммоль) HATU и 0,029 мл (0,27 ммоль) аминоацетальдегид диметилацеталя добавляли к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали этилацетатом (15,0 мл × 3). Объединенные этилацетатные слои промывали солевым раствором, отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение органического слоя предоставляло неочищенный продукт 15-хлор-N-(2,2-диметоксиэтил)-9-[(пропан-2-илокси)метил]-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксамид (62 мг, 100%); *m/z* вычислено для $C_{21}H_{25}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$: 461; найдено: 461,3.

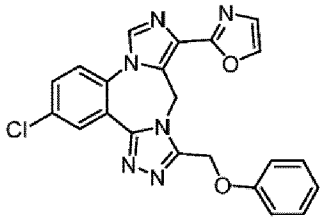
[0651] Стадия 2. Ацетальный фрагмент удаляли путем перемешивания вышеуказанного соединения (0,062 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) с 1,3 мл (1,3 ммоль) 1,0 М раствора HCl при температуре 35-40°C в течение 16 ч. ЖХМС показала альдегид со снятой защитой *m/z* 415,3. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом 30,0 мл и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение

растворителя предоставляло неочищенный продукт (15-хлор-N-(2-оксоэтил)-9-[(пропан-2-илокси)метил]-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоксамид (55 мг, 100%); *m/z* вычислено для $C_{19}H_{19}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ 415, найдено 415,3.

[0652] Стадия 3. Вышеуказанный альдегид (0,055 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (5,0 мл). Добавляли реагент Бургесса (0,064 г, 0,26 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. ЖХМС показала смесь исходного материала *m/z* 415 и продукта; *m/z* 397,2. Дополнительно добавляли дополнительное количество реагента Бургесса (0,032 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 397,2. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30,0 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой отделяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Испарение растворителя предоставляло неочищенный продукт. Очистку неочищенного продукта проводили с помощью преп. ТСХ-пластины: подвижная фаза: EtOAc:MeOH, 96:04 об./об. мл. Получали 13,5 мг твердого Соединения 327 (выход 25,4%); *m/z* вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ 397, найдено 397,2.

[0653] **Соединение 341** получали аналогично Соединению 327, как показано в **Схеме 38.**

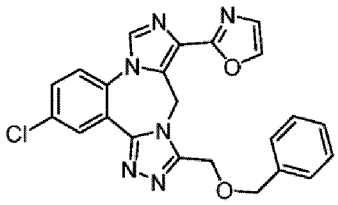
Синтез Соединения 349:



соединение 349

[0654] Интермедиат C (полученный в **Схеме 28**) превращали в соответствующую карбоновую кислоту (15-хлор-9-(феноксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбоновую кислоту аналогично превращению Интермедиата A в Интермедиат B. Затем соединение превращали в Соединение 349 в трехстадийной последовательности аналогично соединению 327, показанному в **Схеме 38**, с использованием соответствующих реагентов.

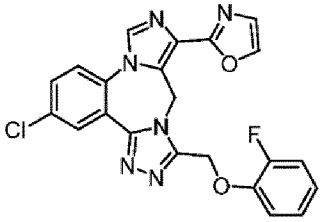
Синтез Соединения 350:



соединение 350

[0655] Соединение 350 синтезировали аналогичным образом, как показано для соединения 349, с использованием соответствующих исходных материалов и таких же реакций, изображенных в Схеме 38.

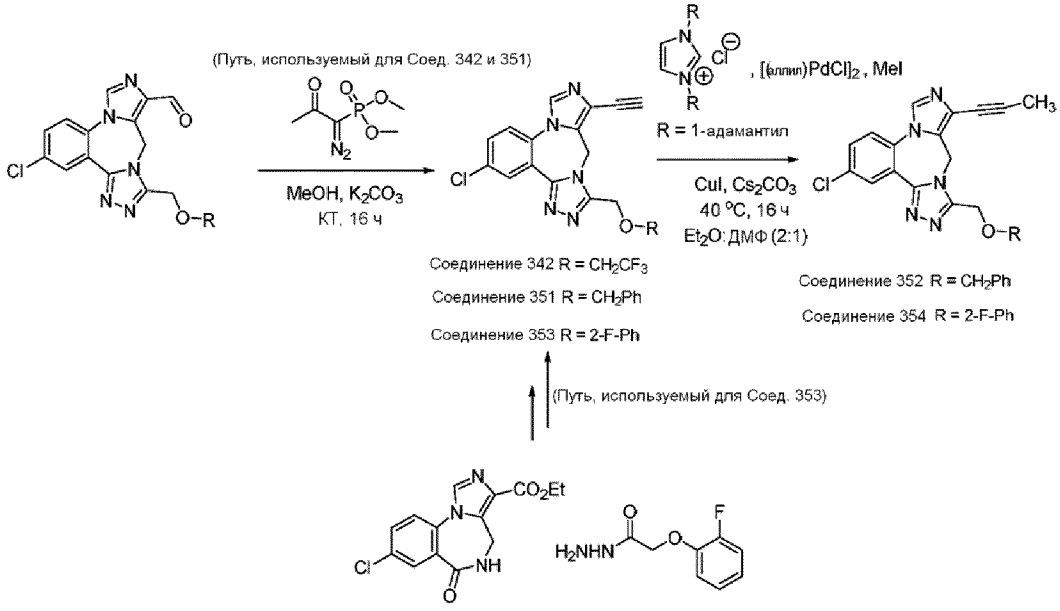
Синтез Соединения 355:



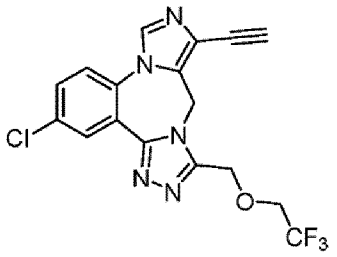
соединение 355

[0656] Соединение 355 синтезировали аналогичным образом, как показано для соединения 349, с использованием соответствующих исходных материалов и таких же реакций, изображенных в Схеме 38.

Схема 39



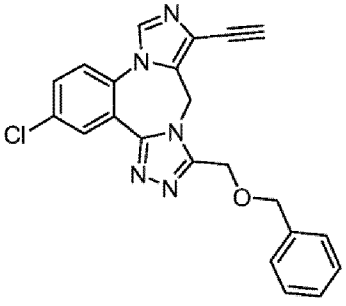
Синтез Соединения 342:



Соединение 342

[0657] Вышеуказанный альдегид, R=CH_2CF_3, (15-хлор-9-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегид) получали аналогично альдегиду, показанному в **Схеме 29**, (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегиду). Данное соединение (0,04 г, 0,1 ммоль) растворяли в 3,0 мл сухого MeOH и добавляли K_2CO_3 (0,028 г, 0,2 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли по каплям реагент Охиры-Бестманна (0,02 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала образование продукта *m/z* 394,2. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли 20,0 мл водн. раствора бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывали и промывали деионизированной водой с получением 34,0 мг твердого вещества после высушивания (выход 85,9%); *m/z* вычислено для $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O$ $[M+H]^+$: 394; найдено: 394.

Синтез Соединения 351:



Соединение 351

[0658] Вышеуказанный альдегид, R=CH_2Ph, 9-[(бензилокси)метил]-15-хлор-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегид получали аналогично альдегиду, показанному в **Схеме 29**, (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегиду). Его превращали в

соединение 351 аналогично соединению 342, как показано в **Схеме 39.**

Синтез Соединения 353:

[0659] Вышеуказанное производное ацетилена соединение 353 (15-хлор-5-этинил-9-(2-фторфеноксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен) получали из этил-12-хлор-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8.4.0.$0^{2,6}$]тетрадека-1(10),3,5,11,13-пентаен-5-карбоксилата и 2-(2-фторфенокси)ацетогидразида с последовательностями, аналогичными последовательностям, описанным в Схеме 28.

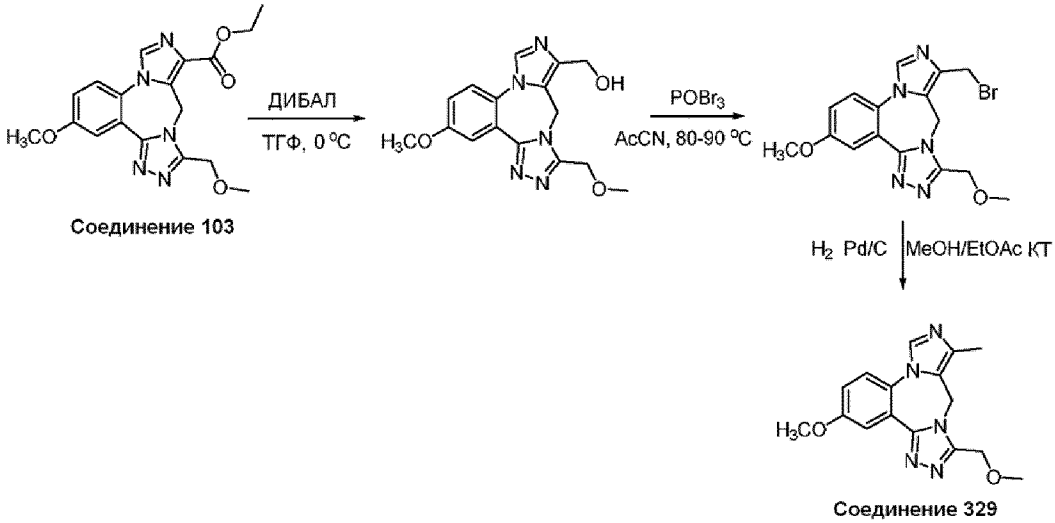
Синтез Соединения 328:

[0660] Альдегид (15-метокси-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегид) получали аналогично, как было описано в **Схеме 29** для 15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-карбальдегида. Данное соединение превращали в Соединение 328 аналогично, как показано в **Схеме 39** для Соединения 342, с получением 5-этинил-15-метокси-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаена (Соединение 328).

Синтезы Соединений 352 и 354:

[0661] Соединения 352 и 354 получали соответственно из соединений 351 и 353 способом, аналогичным описанному в Схеме 29 для соединения 339.

Схема 40



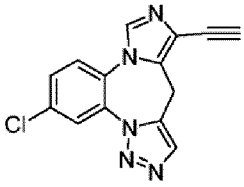
Синтез Соединения 329:

[0662] **Стадия 1:** Соединение 103 (описанное в **Схеме 18a**) (107 мг, 0,29 ммоль) перемешивали в ТГФ (1,5 мл) при 0°C и добавляли ДИБАЛ (0,73 мл, 1 М золь в гексане, 0,73 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 0,5 экв. ДИБАЛ, чтобы довести реакцию до завершения. Через 30 мин смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3x). Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ (10% MeOH/ДХМ) с получением 57 мг (61%) [15-метокси-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанола.

[0663] **Стадия 2:** Вышеуказанный спирт (18,9 мг, 0,0577 ммоль) перемешивали в AcCN (1 мл) и добавляли $POBr_3$ (50 мг, 0,173 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали, разбавляли EtOAc и обрабатывали насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно в следующей реакции.

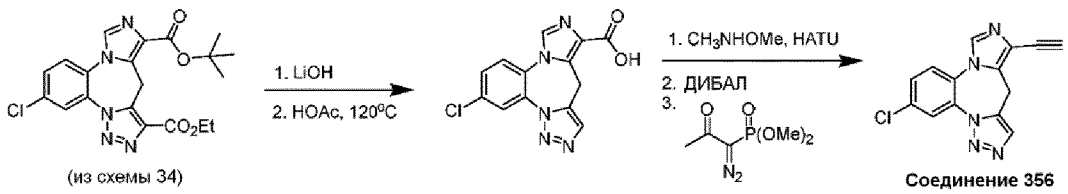
[0664] **Стадия 3:** Вышеуказанный неочищенный бромид перемешивали с 10% Pd/C (каталитическое колич.) в 8 мл 1:1 MeOH/EtOAc под заполненным H_2 баллоном в течение 48 ч. Смесь отфильтровывали через целит. Концентрирование предоставляло неочищенный продукт, который очищали с помощью преп. ТСХ (15% MeOH/ДХМ) с получением 11,3 мг соединения 329 в виде белого твердого вещества.

Синтез Соединения 356:



Соединение 356

Схема 41



[0665] 9-Трет-бутил-5-этил-16-хлор-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-5,9-дикарбоксилат (полученный в Схеме 34) (100,7 мг, 0,234 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (28,1 мг, 1,17 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (0,6 мл), вода (0,5 мл) и MeOH (0,1 мл) в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали путем удаления большего количества органических растворителей при пониженном давлении, повторно суспендировали в уксусной кислоте (3 мл) и нагревали при 120°C в течение 20 ч. Полученный коричневатый прозрачный раствор затем добавляли по каплям в 30 мл холодной воды при перемешивании. Затем раствор охлаждали на ледяной бане более 30 мин. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и дополнительно высушивали с получением 45,4 мг (64% за две стадии) 16-хлор-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбоновой кислоты в виде коричневатого твердого вещества. МС: [M+1] = 302.

[0666] К вышеуказанной монокислоте (45,3 мг, 0,150 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (22,0 мг, 0,225 ммоль), HATU (62,7 мг, 0,165 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (58,2 мг, 0,450 ммоль). После двухчасового перемешивания реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 0,5 N HCl, насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование с последующим удалением растворителя *под вакуумом* предоставляло 40,8 мг (79%) амида Вайнреба в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 345.

[0667] К вышеуказанному амиду (40,8 мг, 0,118 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) при -78°C добавляли раствор гидрида диизобутилалюминия (0,5 мл; 1 М в гексане). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до -10°C и снова охлаждали до -78°C. Добавляли насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (5 мл) и перемешивали в течение 60 мин. Раствор экстрагировали EtOAc (4x), промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло 18,7 мг (55%) 16-хлор-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11.4.0.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$]гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептаен-9-карбальдегида в виде желтоватого твердого вещества. МС: [M+1] = 286.

[0668] К вышеуказанному альдегиду (18,7 мг, 0,0655 ммоль) при перемешивании в MeOH (1 мл) при кт добавляли карбонат калия

(18,1 мг, 0,131 ммоль) и диметил-1-диазо-2-оксопропилфосфонат (21,4 мг, 0,111 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, водн. слой отделяли и дважды экстрагировали EtOAc; объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрование и удаление растворителя предоставляло неочищенную смесь, из которой желаемое алкиновое соединение 356 выделяли с помощью преп. ТСХ с использованием 5% MeOH в EtOAc/дихлорметане (1:1) в качестве элюента. 8,7 мг Соединения 356 получали в виде светло-желтого твердого вещества. МС: [M+1] = 282.

[0669] **Соединения 357–375, 382, 383, 385–398, 399–412, 414, 416 и 425–428** получали способом, аналогичным описанному в **Схемах 29, 30** и **34**, с использованием соответствующих исходных материалов. Для **Соединения 398** использовали трифторэтилиодид в реакции Соногаширы.

[0670] **Соединения 376–381** получали, как показано в **Схеме 21**, перед введением оксазолинового фрагмента.

[0671] **Соединение 384** получали аналогично Соединению 280 после введения оксазолинового фрагмента.

[0672] **Соединение 413** получали, как показано в **Схеме 39**, с использованием бензилбромида вместо метилиодида.

[0673] **Соединение 415** получали аналогично Соединению 280, исходя из соединения 452 и 3-метил-1-бутина. В данной реакционной смеси образовывались два дополнительных соединения – соединение 453 (бис-алкиновый продукт) и соединение 454 (атом Cl A-кольца, замещенный алкиновым фрагментом).

[0674] **Соединения 417–423** получали, как показано в **Схеме 39**, с использованием подходящего замещенного бензилбромида вместо метилиодида.

[0675] **Соединение 424** получали аналогично Соединению 280, используя бромид в качестве исходного материала.

[0676] **Соединение 429** получали с помощью реакции Мицунобу между фенолом и имидазоилметиловым спиртом (см. **Схему 15** и последующие примеры условий реакции).

[0677] **Соединение 430** получали, как показано в **Схеме 29**, путем алкилирования имидазоилметилового спирта с помощью BnBr с использованием NaH в ТГФ в качестве основной среды.

[0678] **Соединения 431–432** получали, как показано в **Схеме 29**, путем алкилирования имидазоилметилового спирта

соответствующим образом замещенным бензилбромидом с использованием NaH в ТГФ в качестве основной среды.

[0679] **Соединения 433-435** получали аналогично Соединению 429 с использованием соответственно замещенного фенола.

[0680] **Соединение 436** получали аналогично Соединению 430 путем алкилирования соответствующего исходного спирта 2-F-бензилбромидом в таких же основных условиях.

[0681] **Соединение 437** получали аналогично Соединению 430 путем алкилирования соответствующего исходного спирта 3-F-бензилбромидом в таких же основных условиях.

[0682] **Соединение 438** получали аналогично Соединению 430 путем алкилирования соответствующего исходного спирта 3-Cl-бензилбромидом в таких же основных условиях.

[0683] **Соединение 439** получали аналогично Соединению 430 путем алкилирования соответствующего исходного спирта 2-Cl-бензилбромидом в таких же основных условиях.

[0684] **Соединения 440-443** получали аналогично Соединению 429 с помощью реакции Мицунобу между фенолом и соответствующим первичным спиртом.

[0685] **Соединения 444-445** получали аналогично Соединениям 274 и 215, как показано в **Схеме 29**, путем алкилирования имидазоилметилового спирта соответственно замещенным бензилбромидом с использованием NaH в ТГФ в качестве основной среды.

[0686] **Соединения 446-447:** Исходя из подобного альдегида, как показано в **Схеме 39**, данные соединения получали аналогично, используя условия олефинирования, как показано в **Схеме 33.**

[0687] **Соединения 448** получали, исходя из соединения 356 и аналогично условию в **Схеме 29**, реакцию Соногаширы проводили с использованием бензоилхлорида вместо Ph-I при катализе $PdCl_2(PPh_3)_2$.

[0688] **Соединение 449** получали, исходя из соединения 403, бензилирование проводили с использованием BnBr в качестве алкилирующего агента и NaH в ТГФ в качестве основного условия, нагревая в случае необходимости.

[0689] **Соединение 450** получали, исходя из соединения 403, бензилирование проводили с использованием 3-F-BnBr в качестве алкилирующего агента и NaH в ТГФ в качестве основного условия, нагревая в случае необходимости.

[0690] **Соединение 451** получали, исходя из соединения 403, бензилирование проводили с использованием 2-F-BnBr в качестве алкилирующего агента и NaH в ТГФ в качестве основного условия, нагревая в случае необходимости.

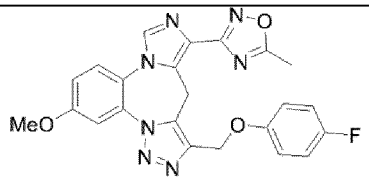
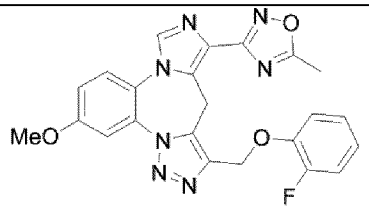
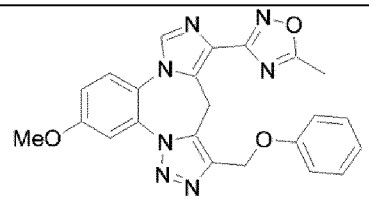
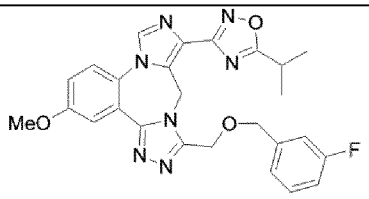
[0691] **Соединение 455** получали, исходя из соединения 256 и аналогично условию в **Схеме 29**, реакцию Соногаширы проводили с использованием бензоилхлорида вместо Ph-I при катализе $PdCl_2(PPh_3)_2$.

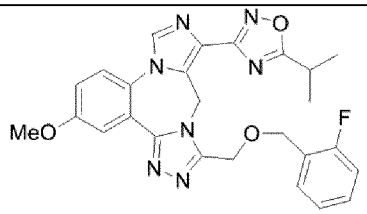
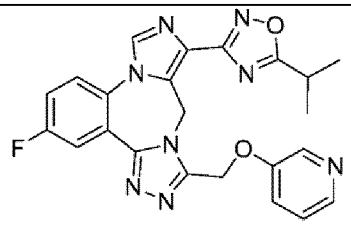
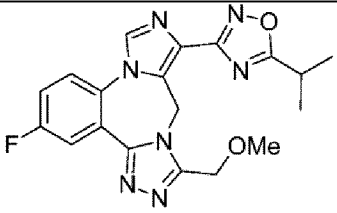
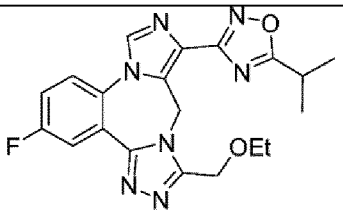
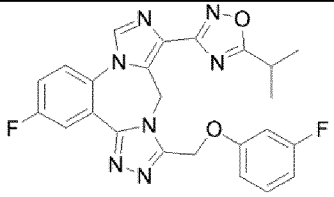
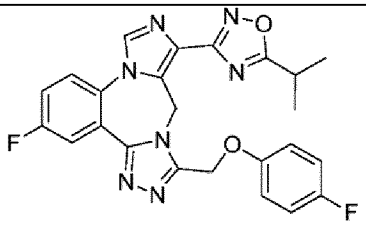
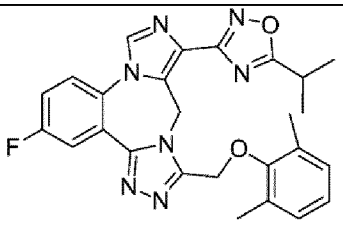
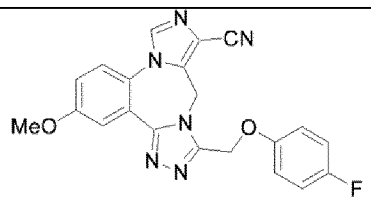
[0692] **Соединения 452-454** синтезировали при тех же условиях, что и соединение 280, исходя из соединения 452 и 3-метил-1-бутина.

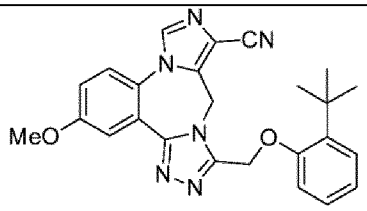
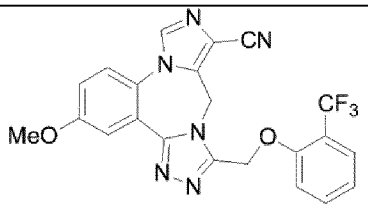
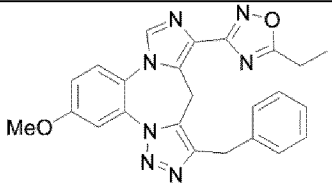
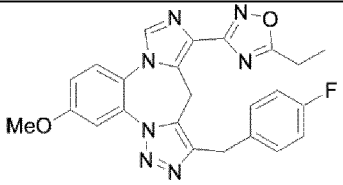
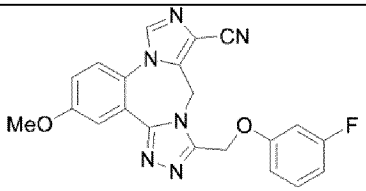
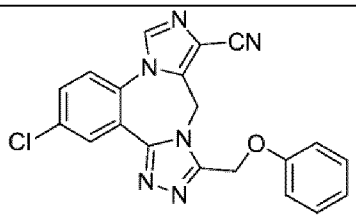
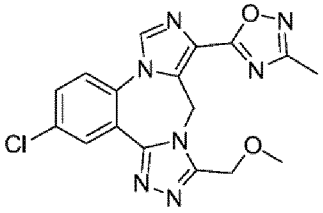
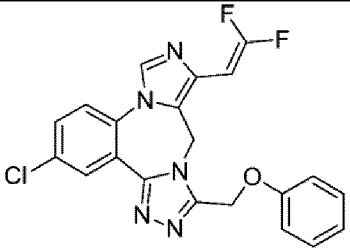
[0693] **Соединения 456-471** получали способом, аналогичным описанному в **Схемах 28** и **29**; используя соответствующие исходные материалы. NaH замещал KO^tBu с образованием имидазольного кольца.

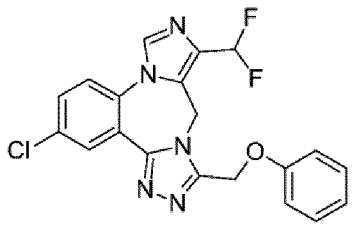
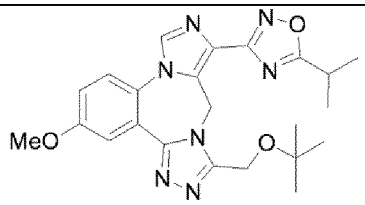
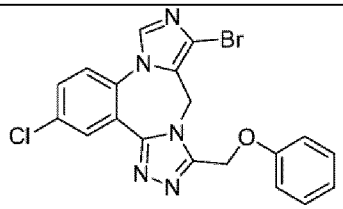
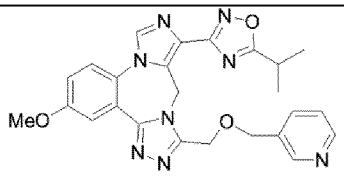
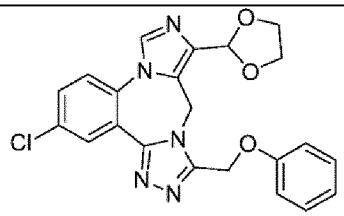
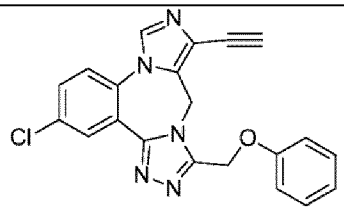
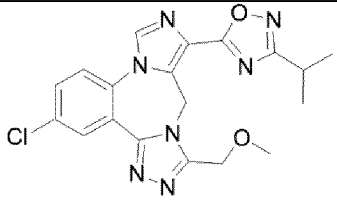
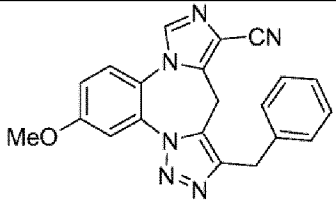
[0694] **Соединения 180-471 характеризовали** с помощью МС и ^1H ЯМР. Характеристика МС приведена ниже в **Таблице 5.**

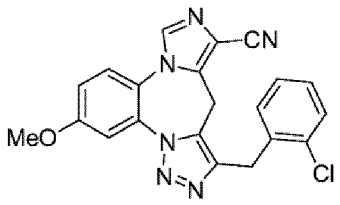
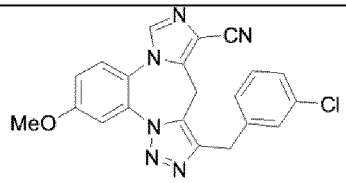
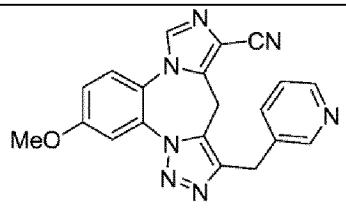
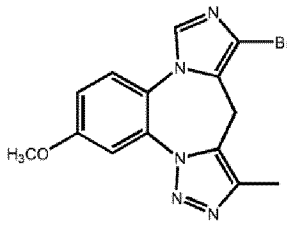
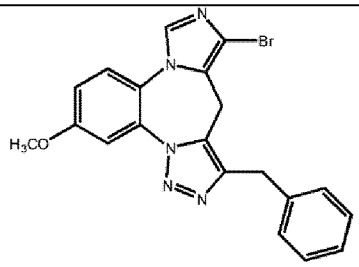
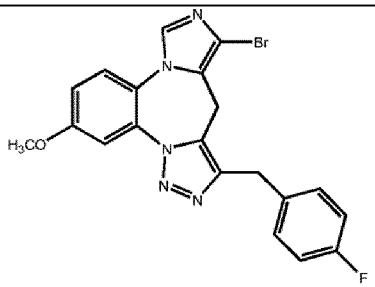
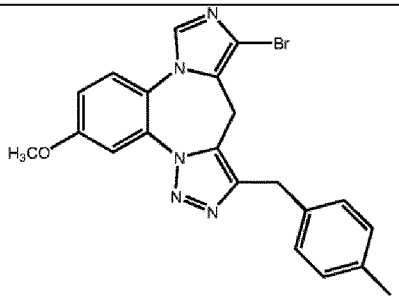
Таблица 5. Характеристика МС **Соединений 180-471:**

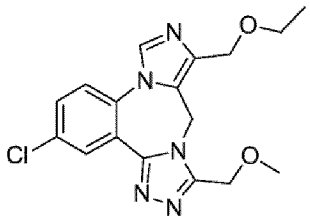
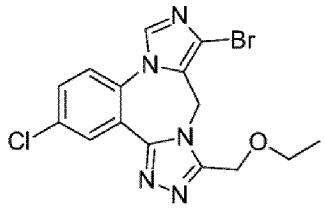
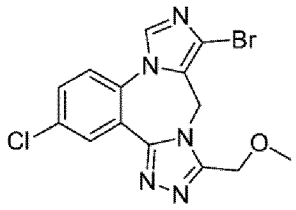
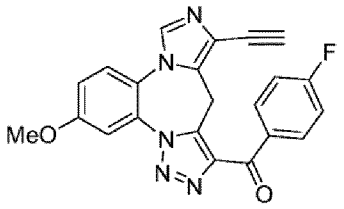
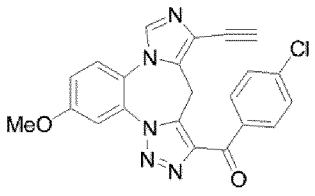
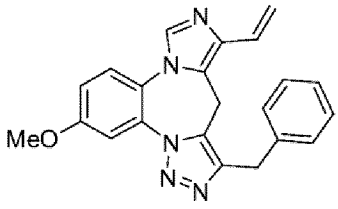
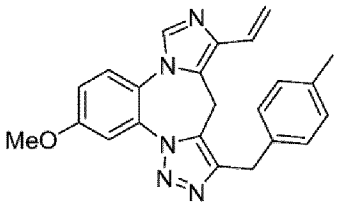
Соед. №	**Структура**	**НаблюдаемыйМС (M+1)**
180		460
181		460
182		442
183		502

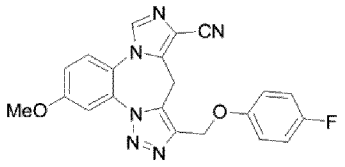
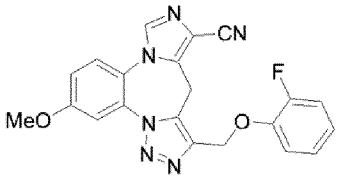
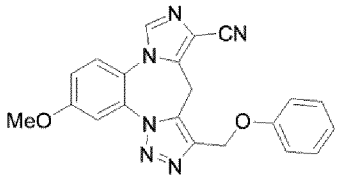
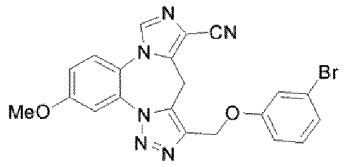
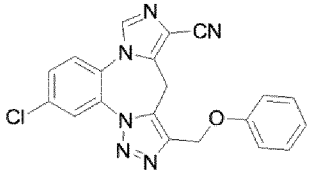
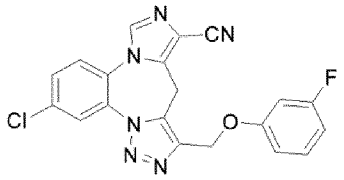
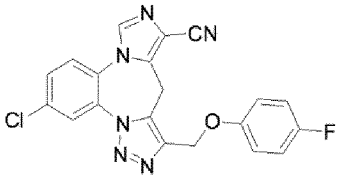
184		502
185		459
186		396
187		410
188		476
189		476
190		486
191		403

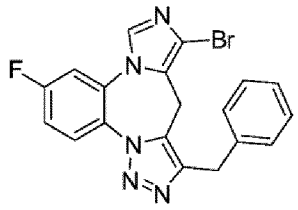
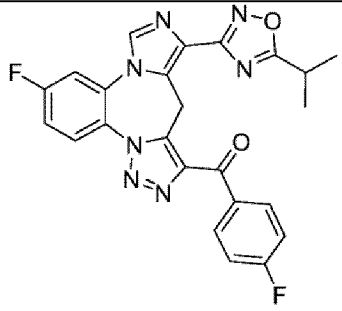
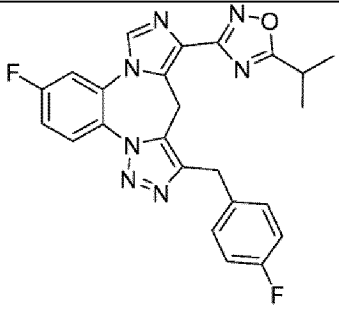
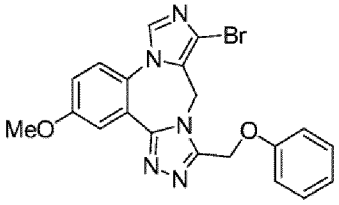
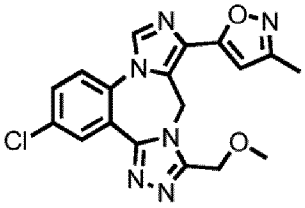
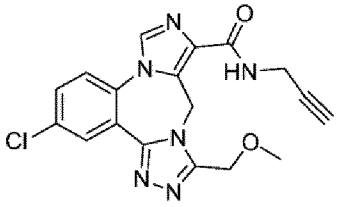
192		441
193		453
194		440
195		458
196		403
197		389
198		384
199		426

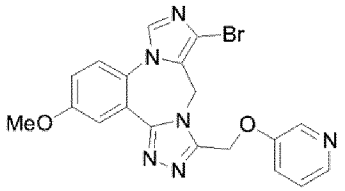
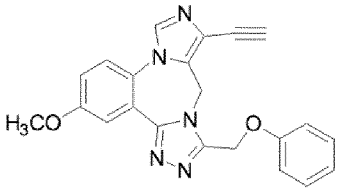
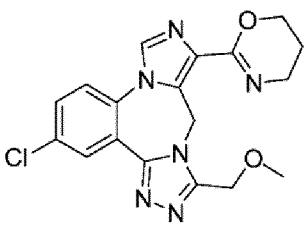
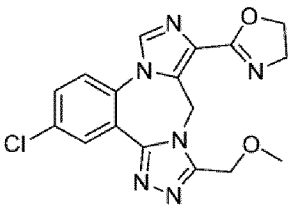
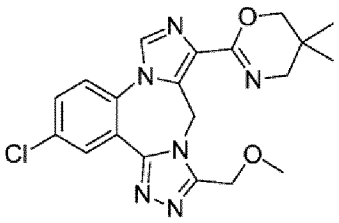
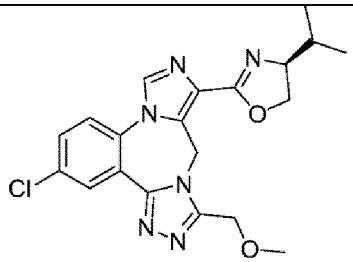
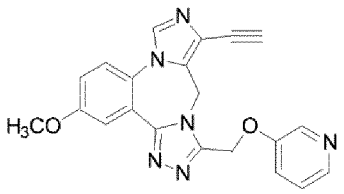
200		414
201		450
202		443
203		485
204		436
205		388
206		412
207		369

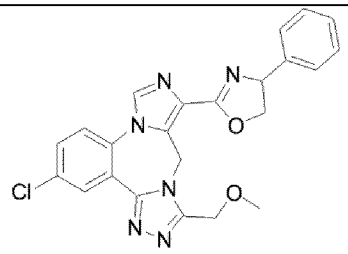
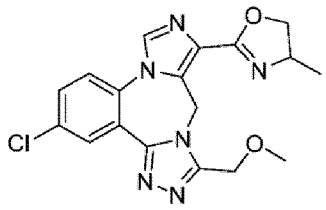
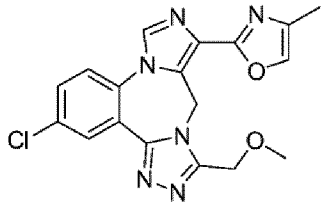
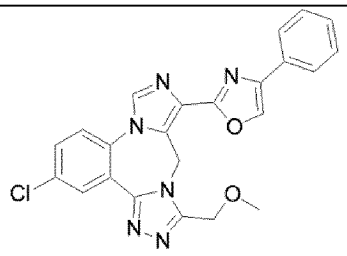
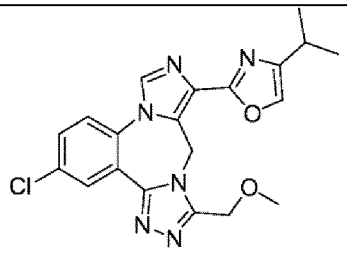
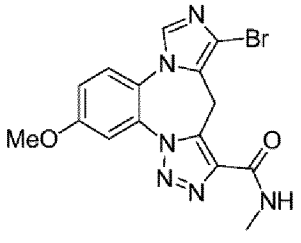
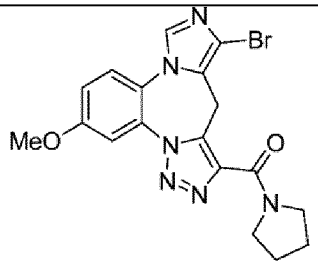
208		403
209		403
210		370
211		347
212		423
213		441
214		437

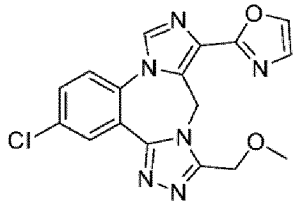
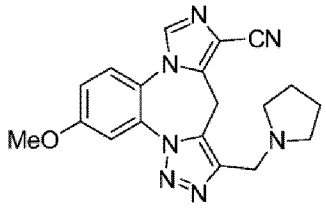
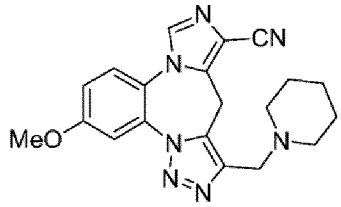
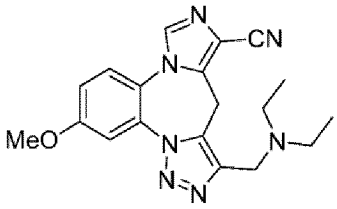
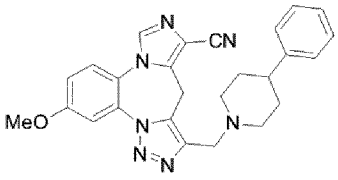
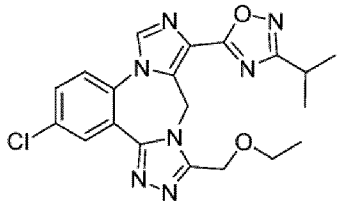
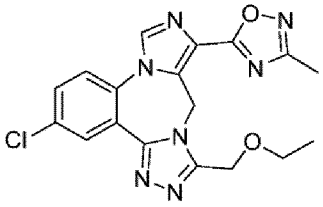
215		360
216		395
217		381
218		400
219		416
220		370
221		384

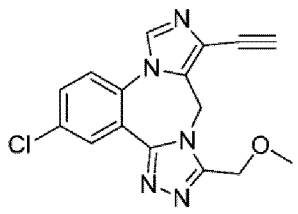
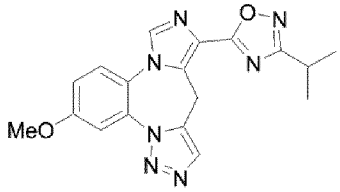
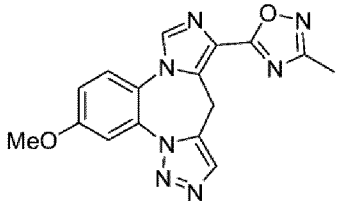
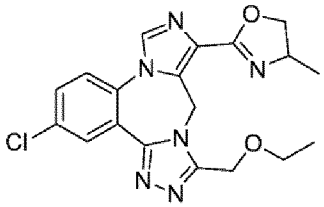
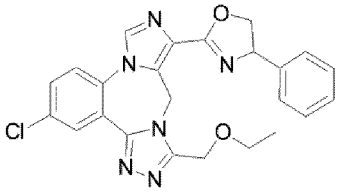
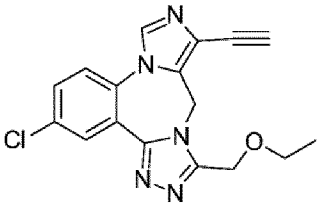
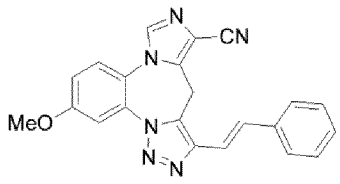
222		403
223		403
224		385
225		464
226		389
227		407
228		407

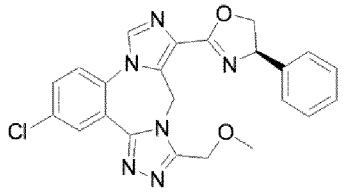
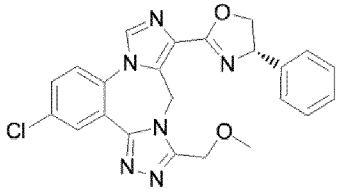
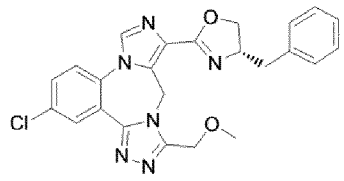
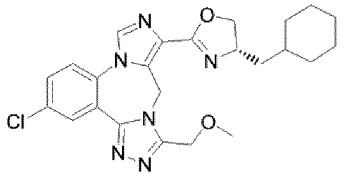
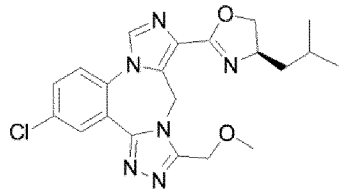
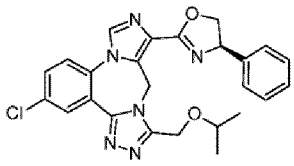
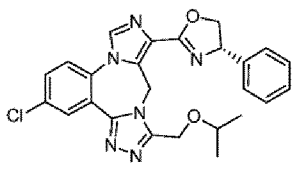
229		411
230		474
231		460
232		439
233		383
234		383

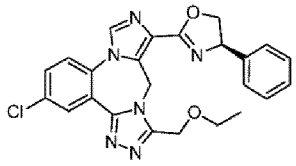
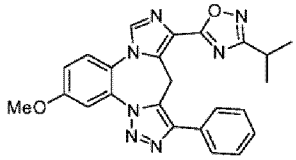
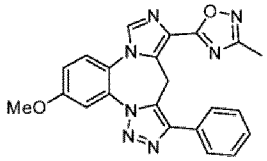
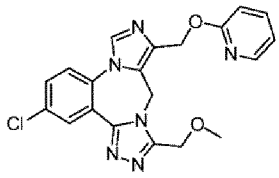
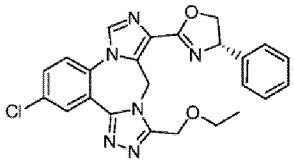
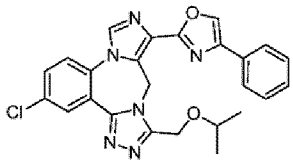
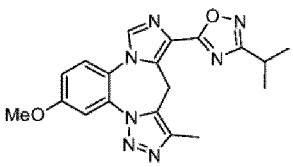
235		440
236		384
237		385
238		371
239		413
240		413
241		385

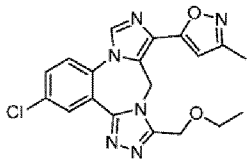
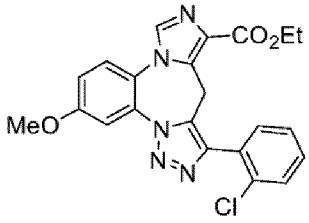
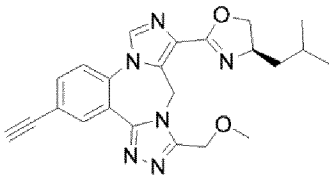
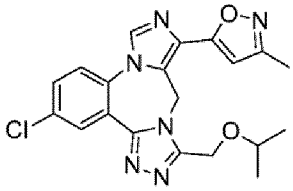
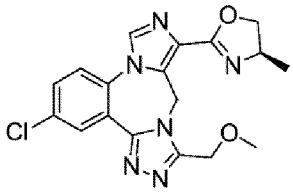
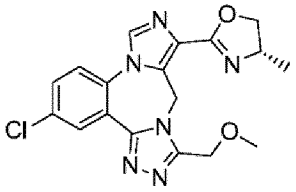
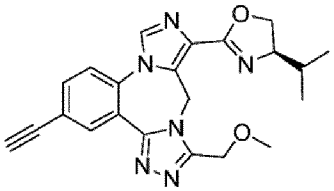
242		447
243		385
244		383
245		445
246		411
247		390
248		430

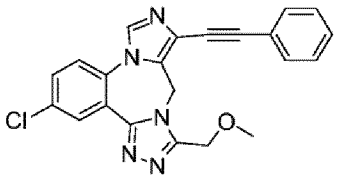
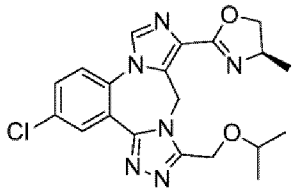
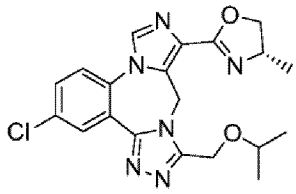
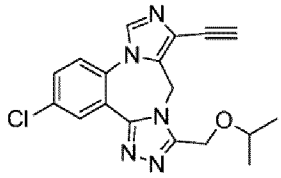
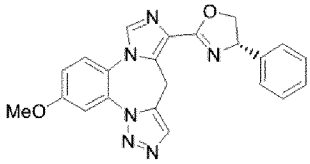
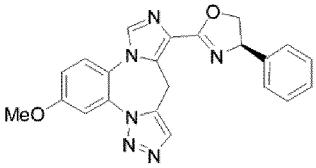
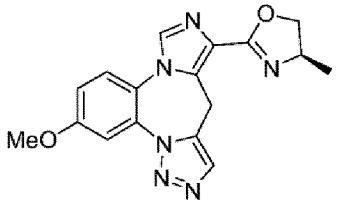
249		369
250		362
251		376
252		364
253		452
254		426
255		398

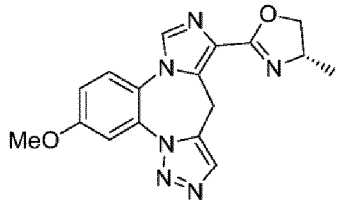
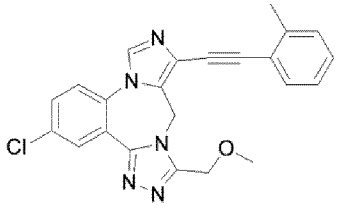
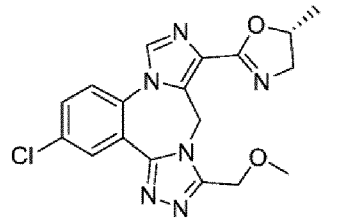
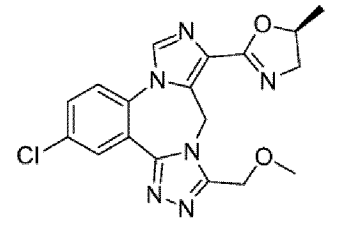
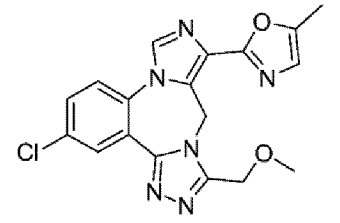
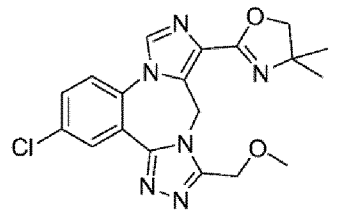
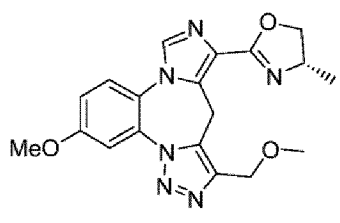
256		326
257		364
258		336
259		399
260		461
261		340
262		381

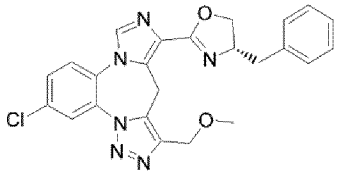
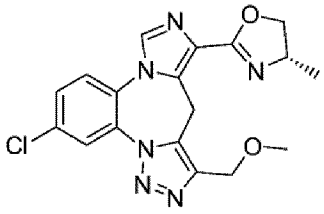
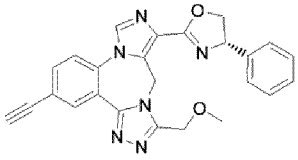
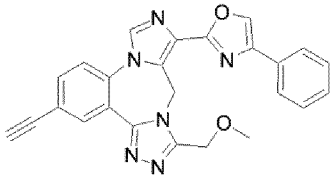
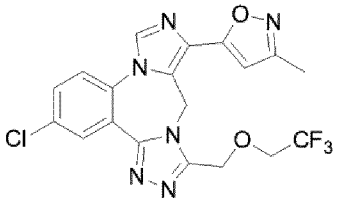
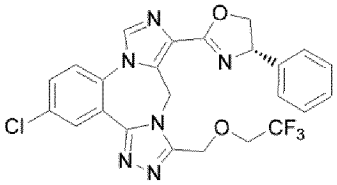
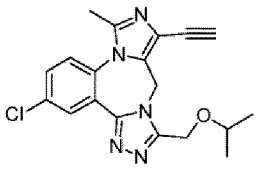
263		447
264		447
265		461
266		467
267		427
268		475
270		475

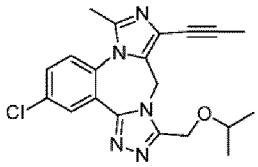
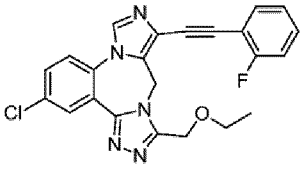
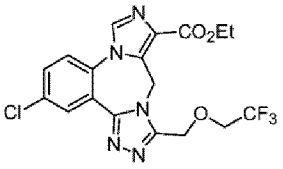
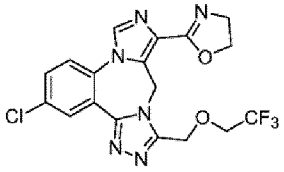
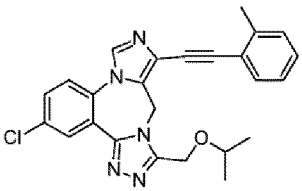
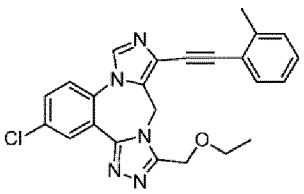
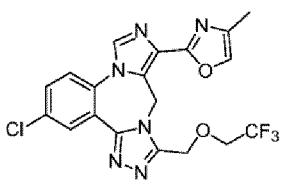
271		461
272		440
273		412
274		409
275		461
276		473
277		378

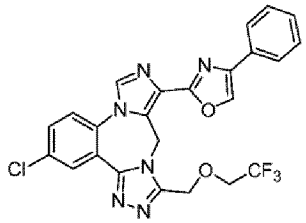
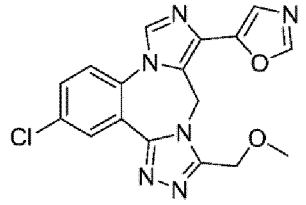
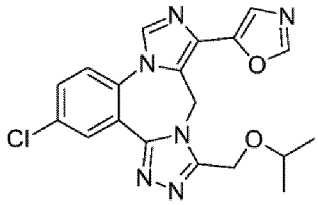
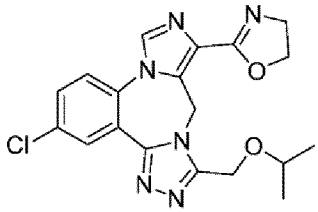
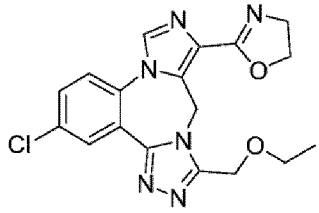
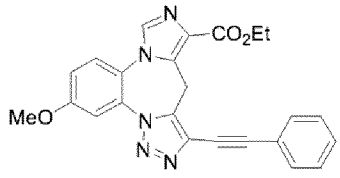
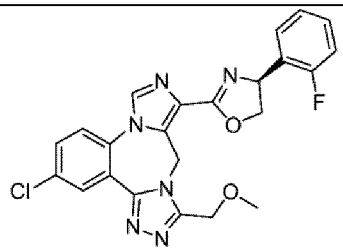
278		397
279		436
280		417
281		411
282		385
283		385
284		403

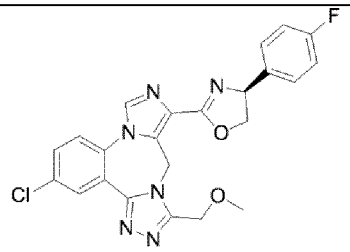
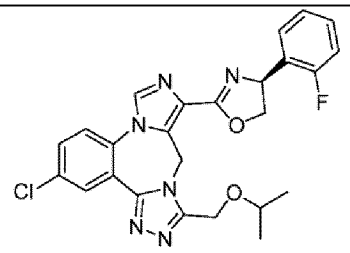
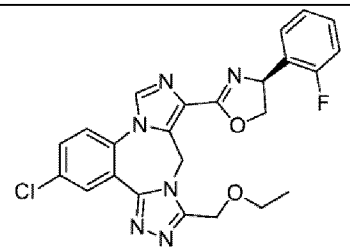
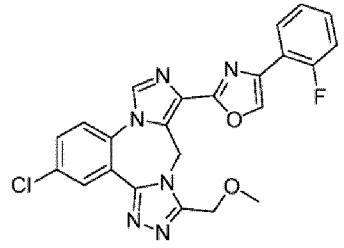
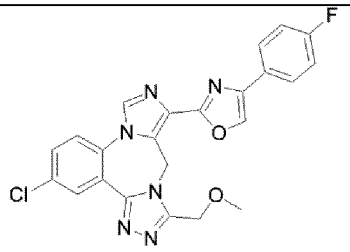
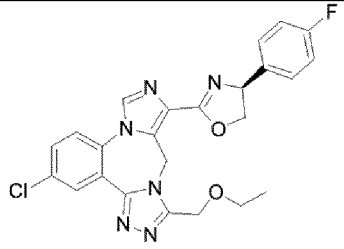
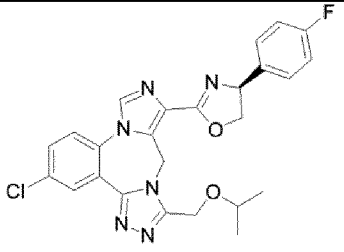
285		402
286		413
287		413
288		354
289		399
290		399
291		337

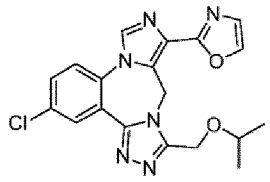
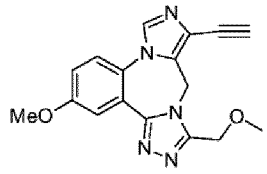
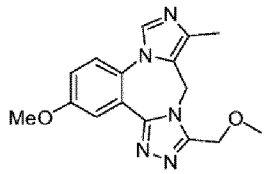
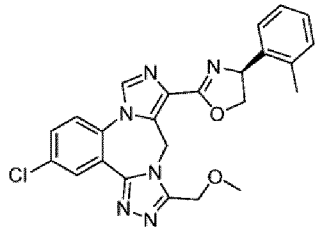
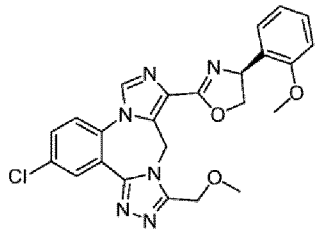
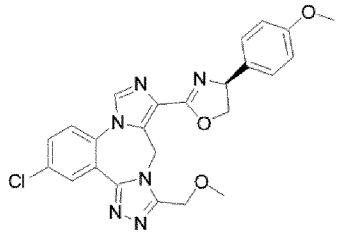
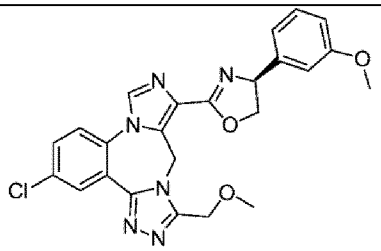
292		337
293		416
294		385
295		385
296		383
297		399
298		381

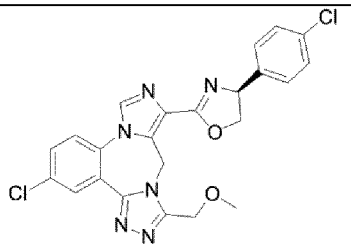
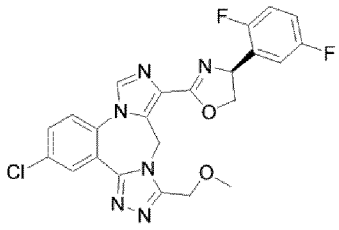
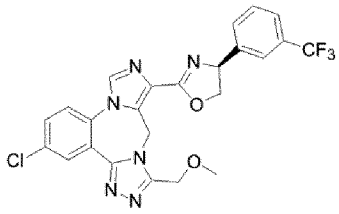
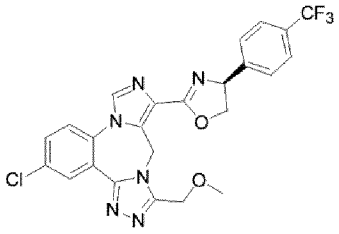
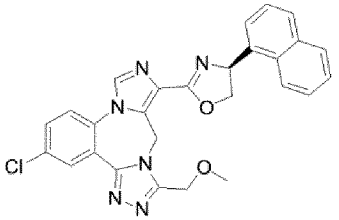
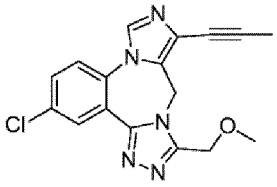
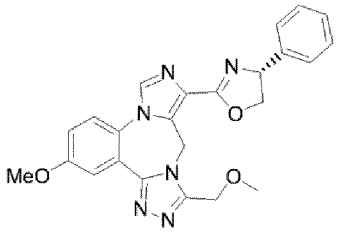
299		461
300		385
301		437
302		435
303		451
304		515
305		368

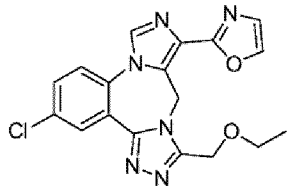
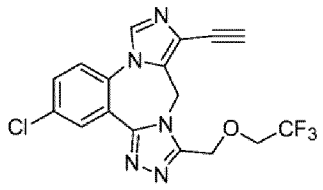
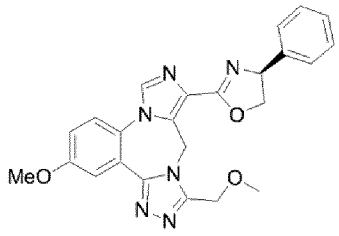
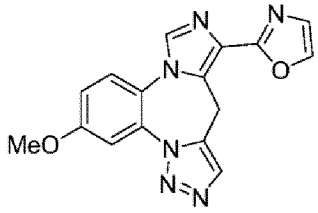
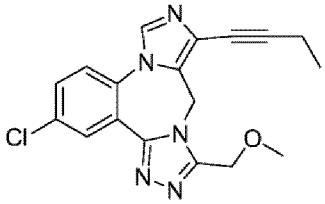
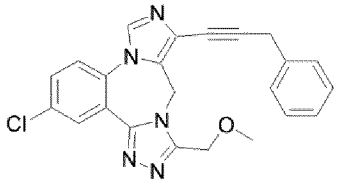
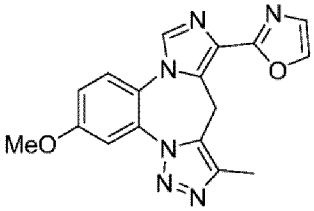
306		382
307		434
308		442
309		439
310		444
311		430
312		451

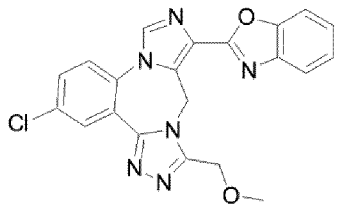
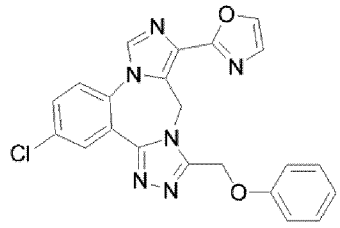
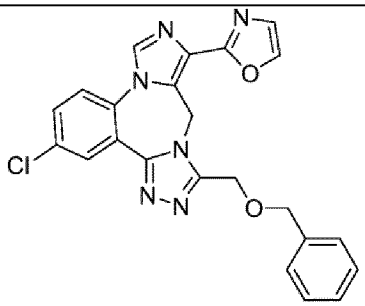
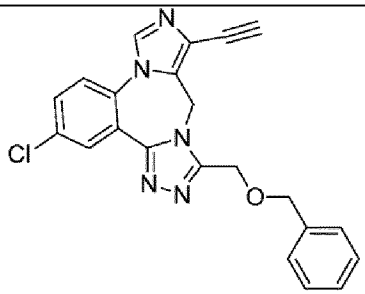
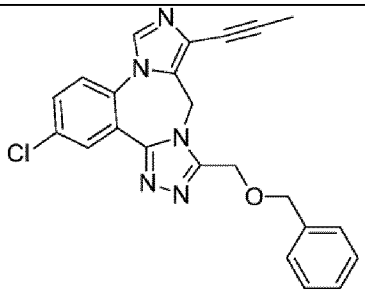
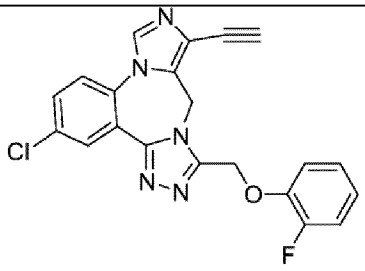
313		513
314		369
315		397
316		399
317		385
318		426
319		465

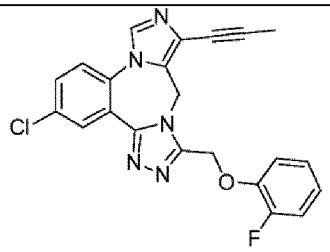
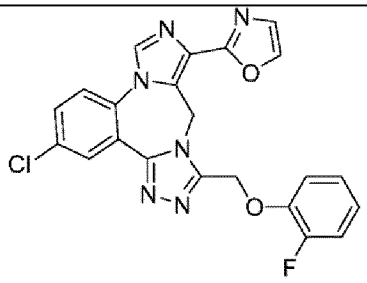
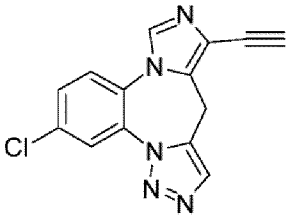
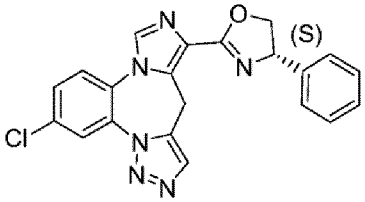
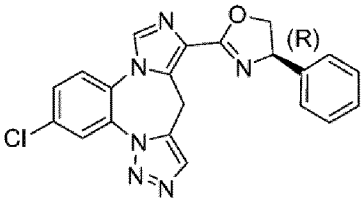
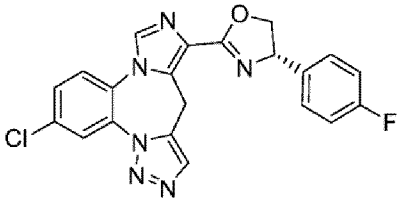
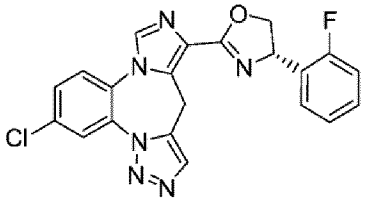
320		465
321		493
322		479
323		463
324		463
325		479
326		493

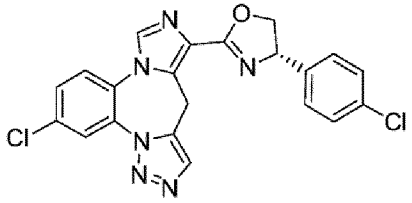
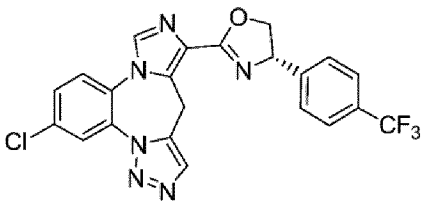
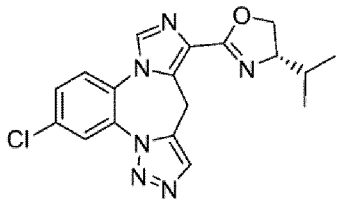
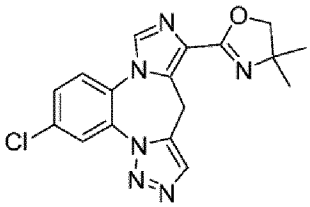
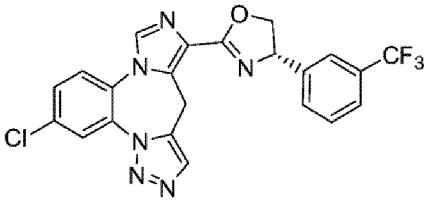
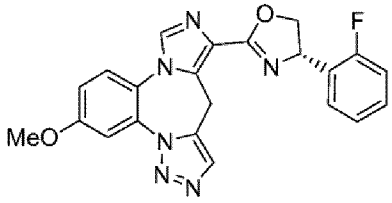
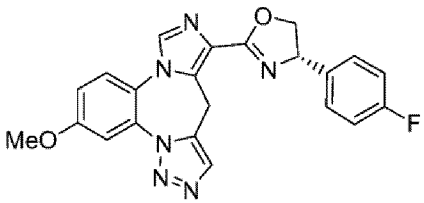
327		397
328		322
329		312
330		461
331		477
332		477
333		477

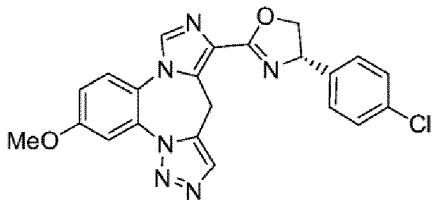
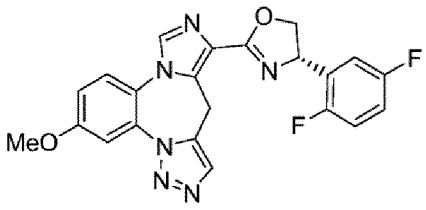
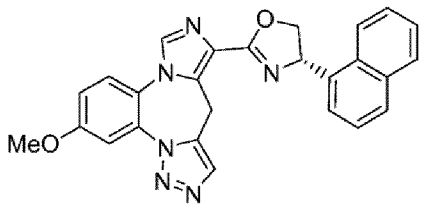
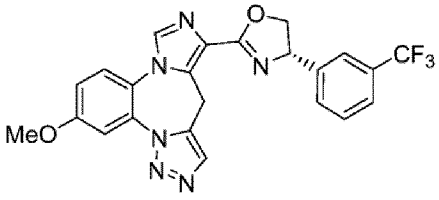
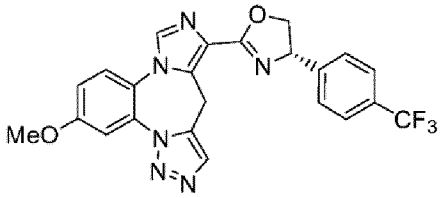
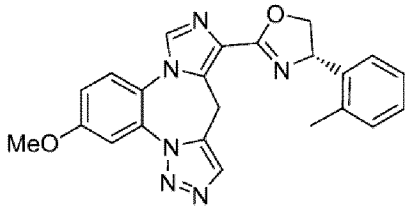
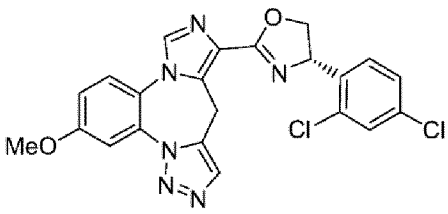
334		482
335		483
336		515
337		515
338		497
339		340
340		443

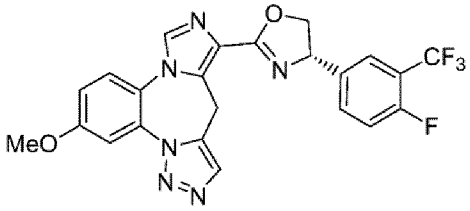
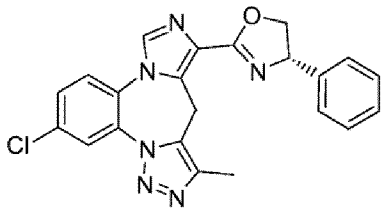
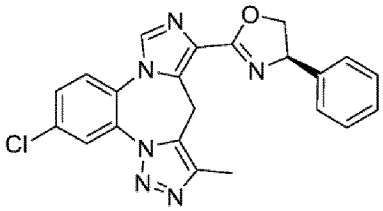
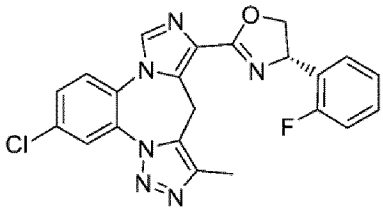
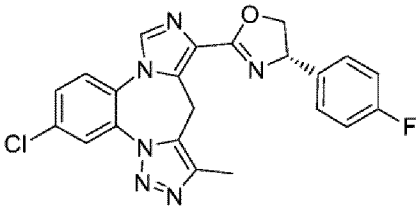
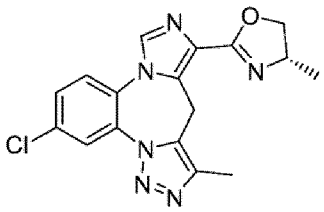
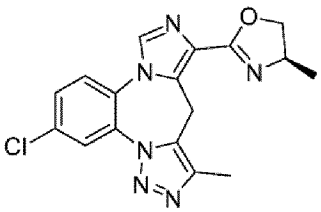
341		383
342		394
343		443
344		321
345		354
346		416
347		335

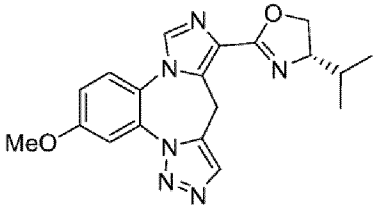
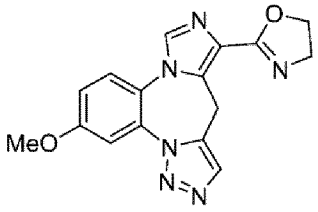
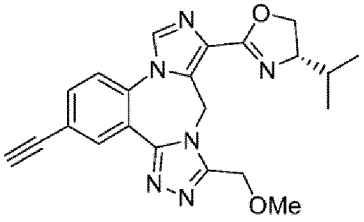
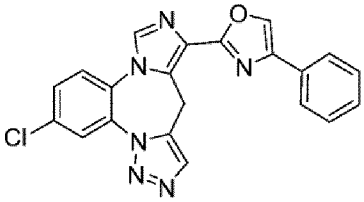
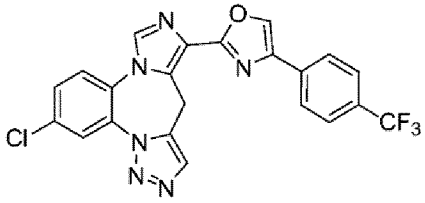
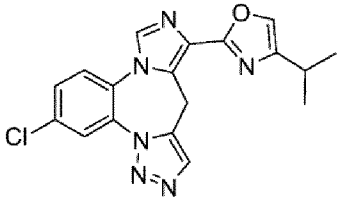
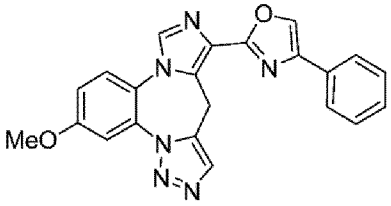
348		419
349		431
350		445
351		402
352		416
353		406

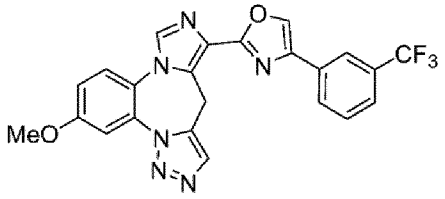
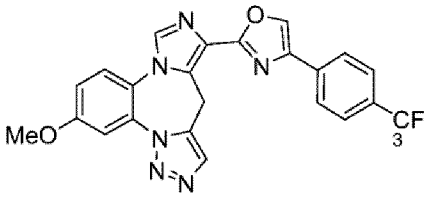
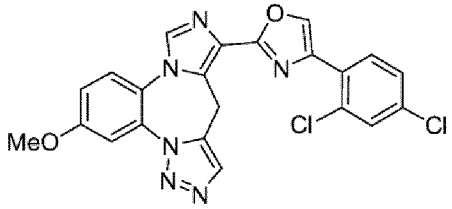
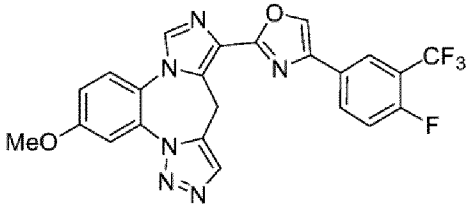
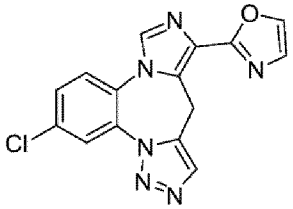
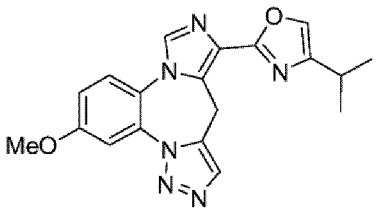
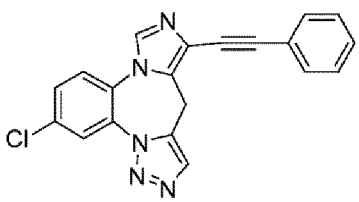
354		420
355		449
356		282
357		403
358		403
359		421
360		421

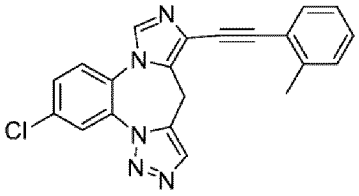
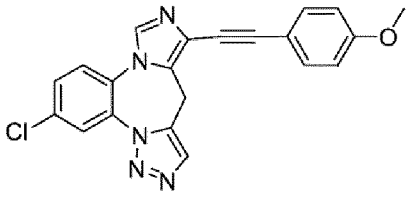
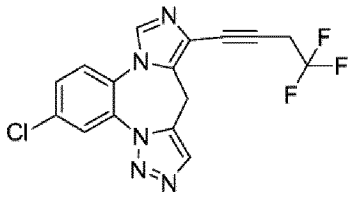
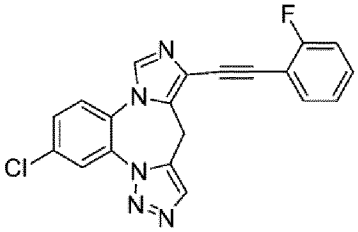
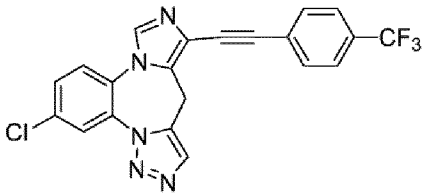
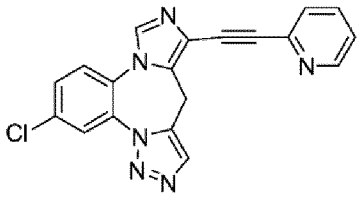
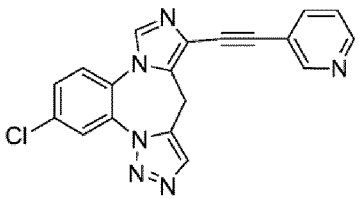
361		438
362		471
363		369
364		355
365		471
366		417
367		417

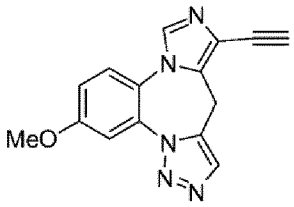
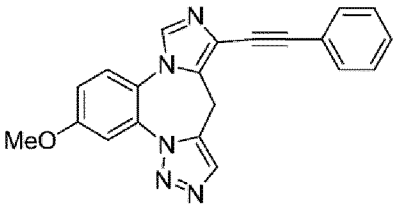
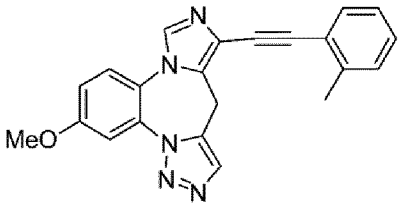
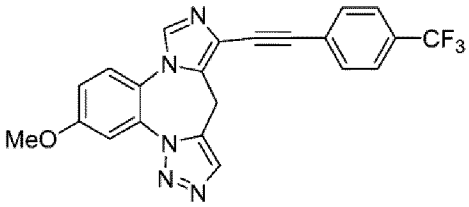
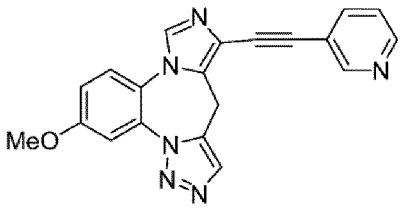
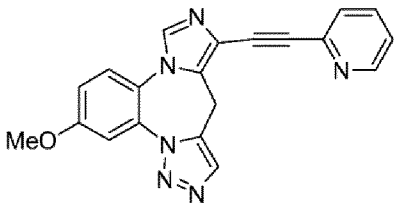
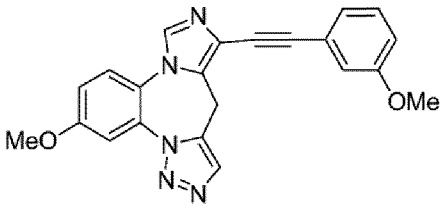
368		433
369		435
370		449
371		467
372		467
373		413
374		468

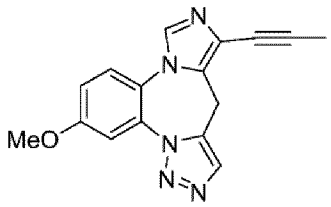
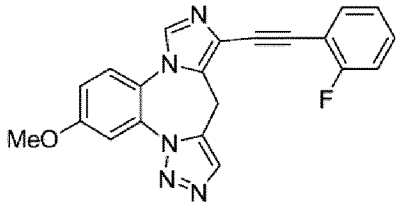
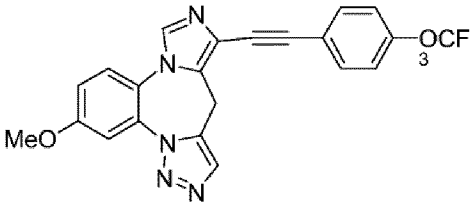
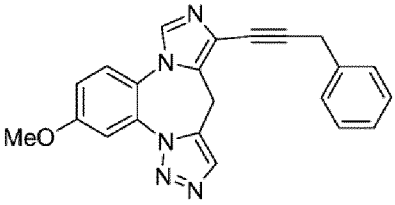
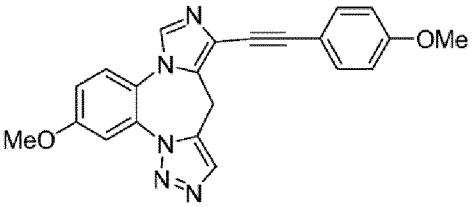
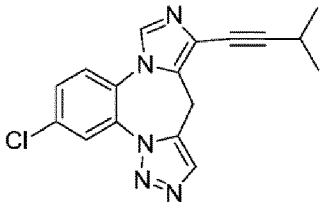
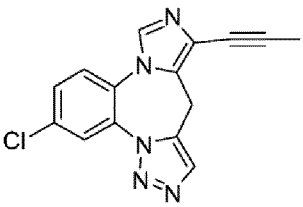
375		485
376		417
377		417
378		435
379		435
380		355
381		355

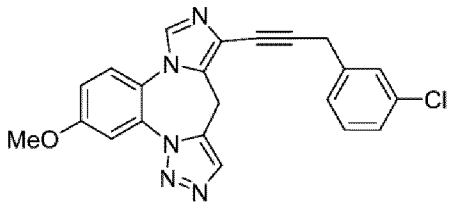
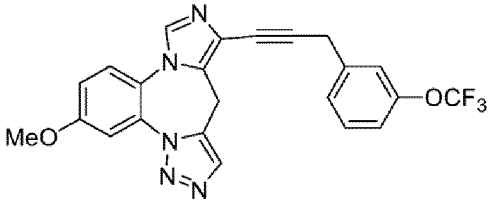
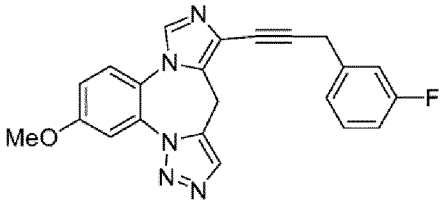
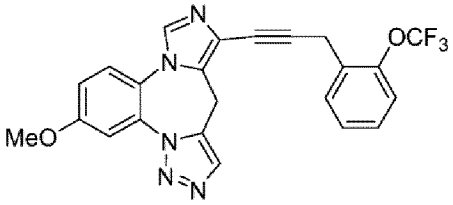
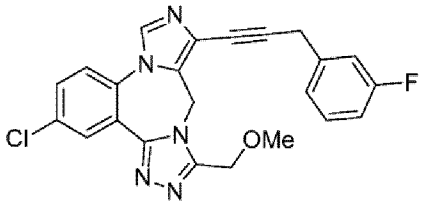
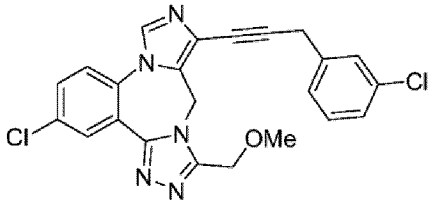
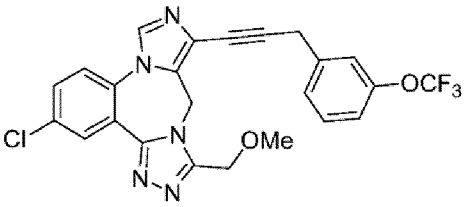
382		365
383		323
384		403
385		401
386		469
387		467
388		397

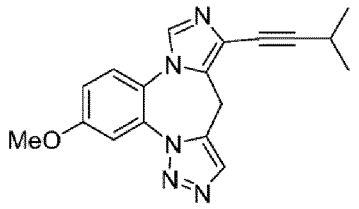
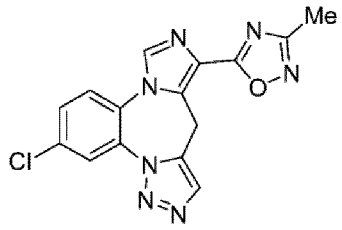
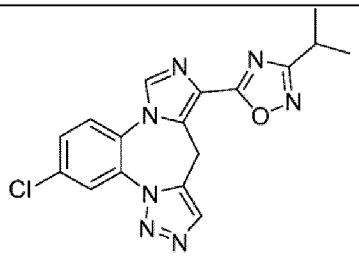
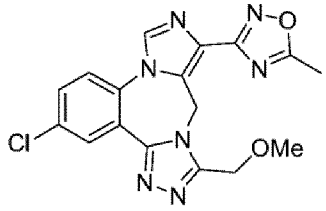
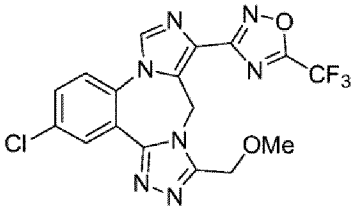
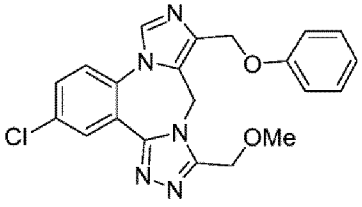
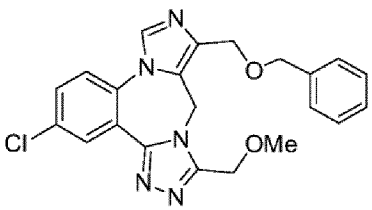
389		465
390		465
391		466
392		483
393		325
394		363
395		358

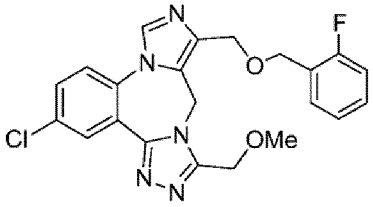
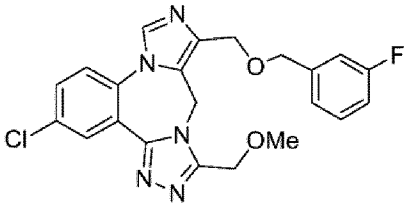
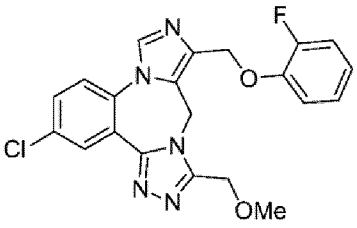
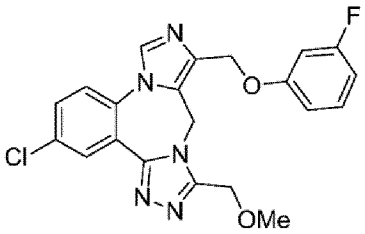
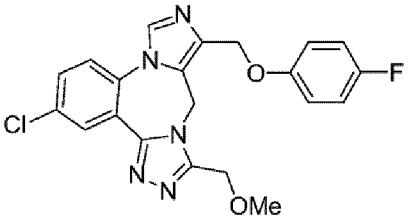
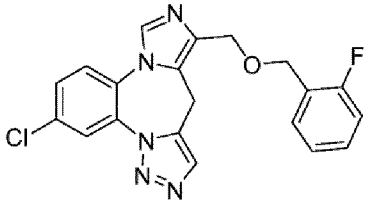
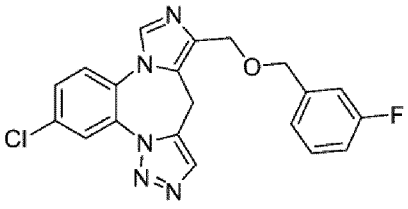
396		372
397		388
398		364
399		376
400		426
401		359
402		359

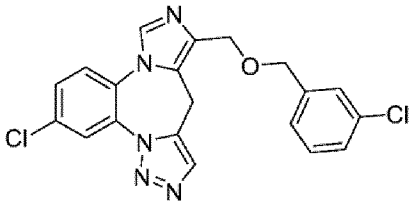
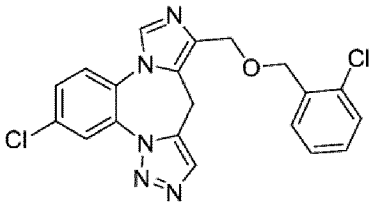
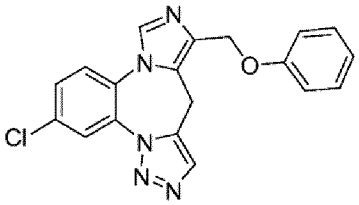
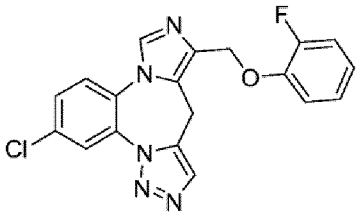
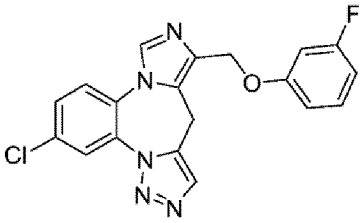
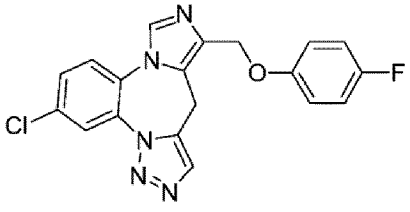
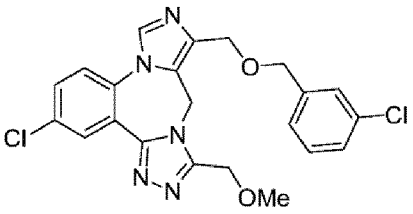
403		278
404		354
405		368
406		422
407		355
408		355
409		384

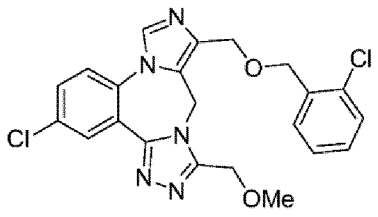
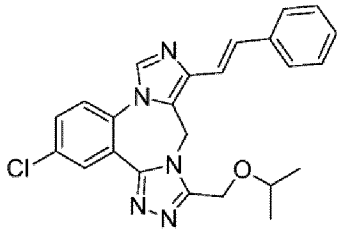
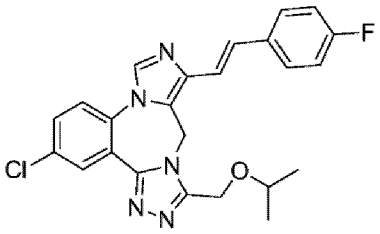
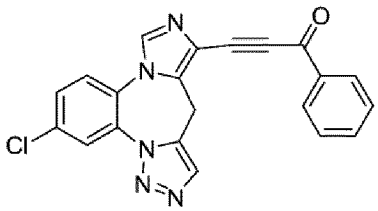
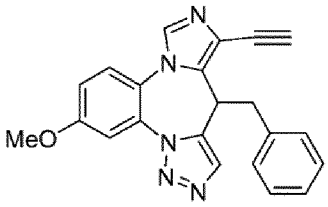
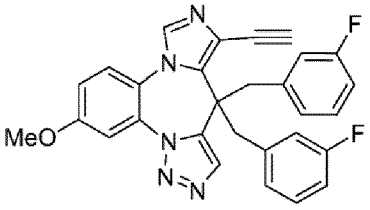
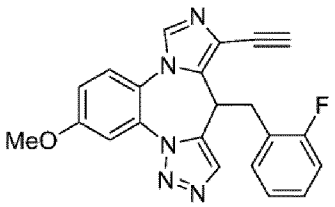
410		292
411		372
412		438
413		368
414		384
415		324
416		296

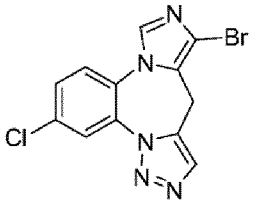
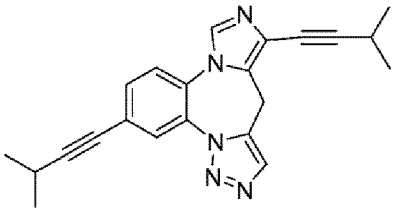
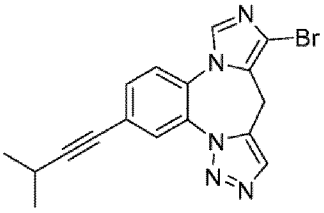
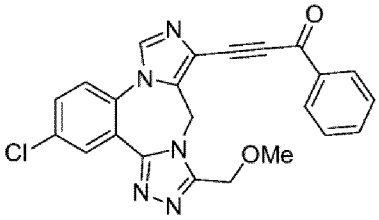
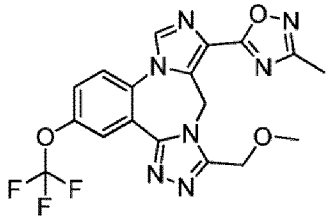
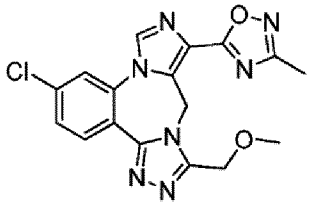
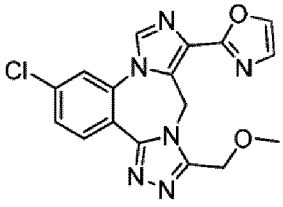
417		402
418		452
419		386
420		452
421		434
422		451
423		500

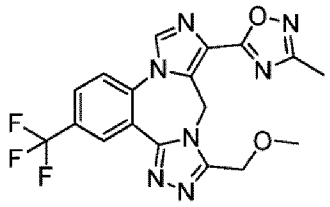
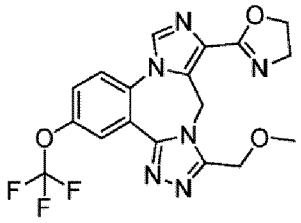
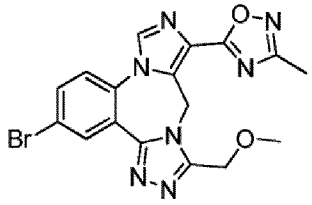
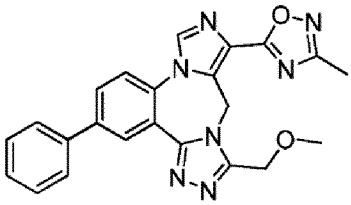
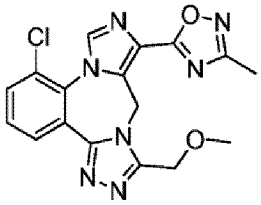
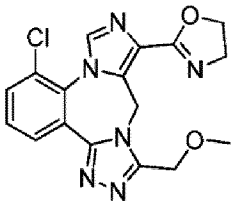
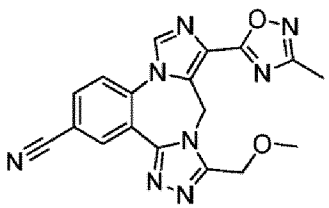
424		320
425		340
426		368
427		384
428		438
429		408
430		422

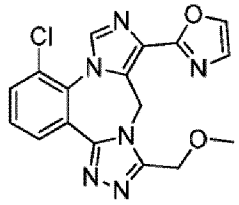
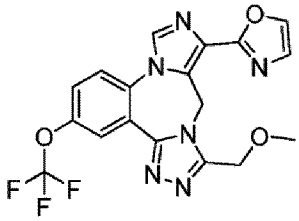
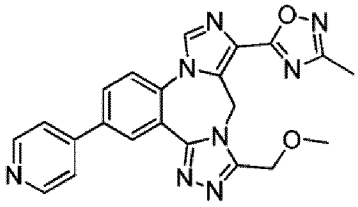
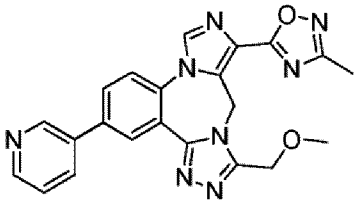
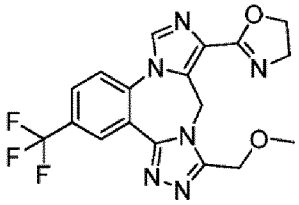
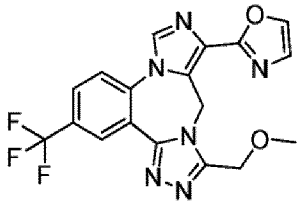
431		440
432		440
433		426
434		426
435		426
436		396
437		396

438		413
439		413
440		364
441		382
442		382
443		382
444		457

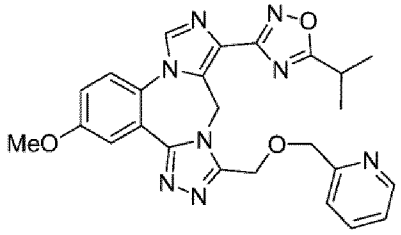
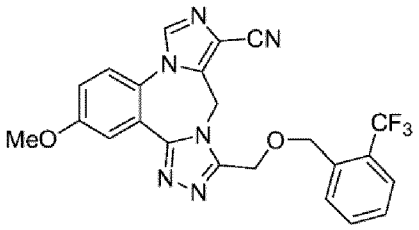
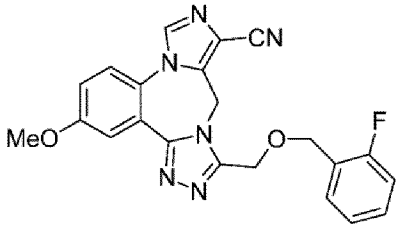
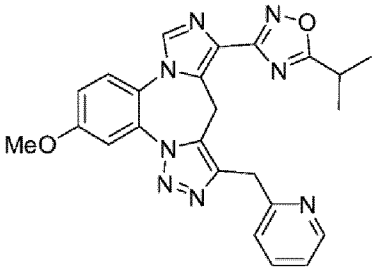
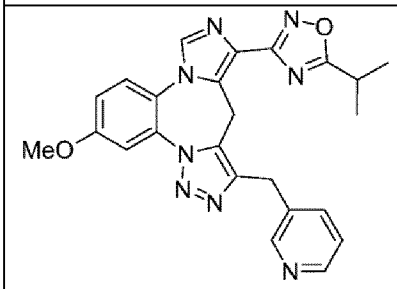
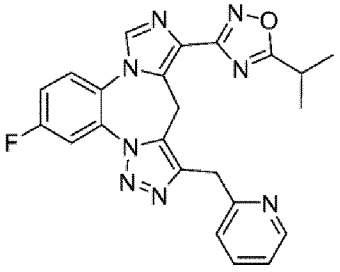
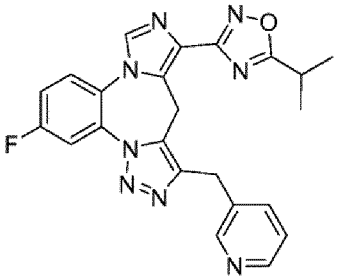
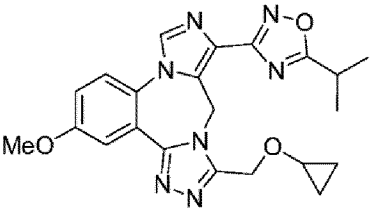
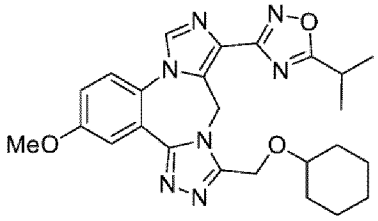
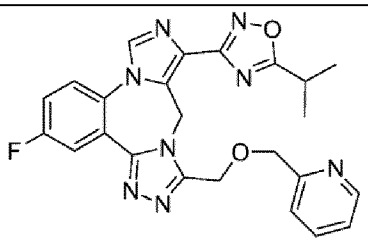
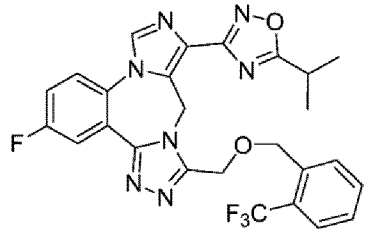
445		457
446		432
447		450
448		386
449		368
450		494
451		386

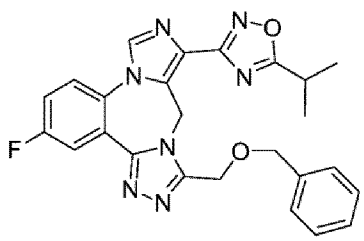
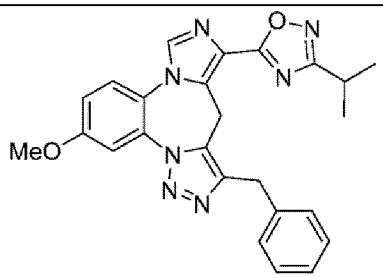
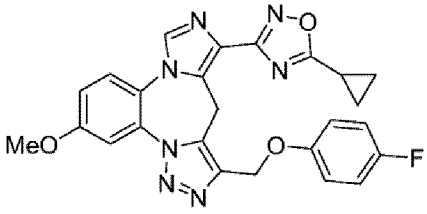
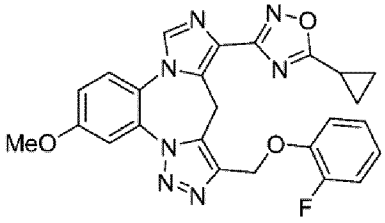
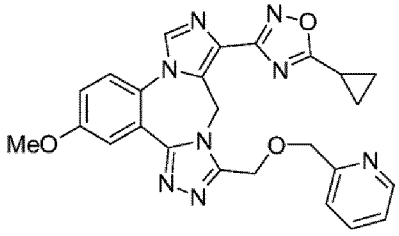
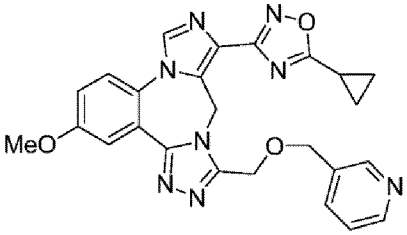
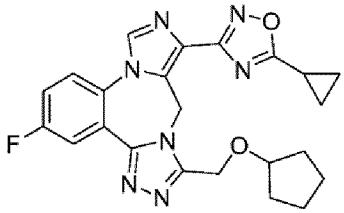
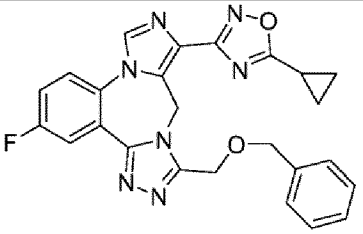
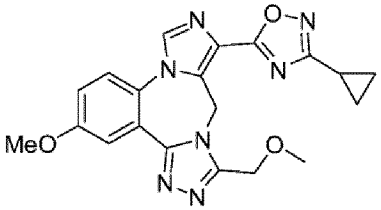
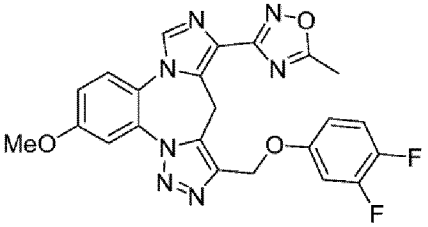
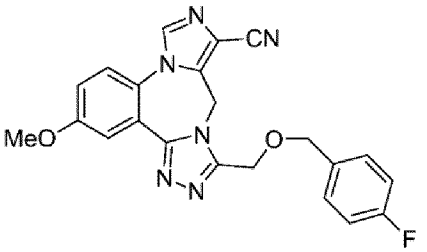
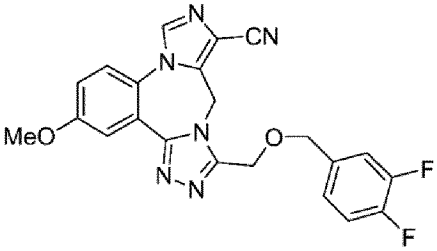
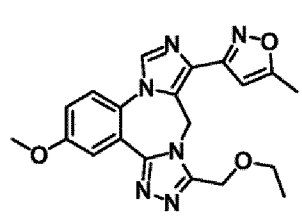
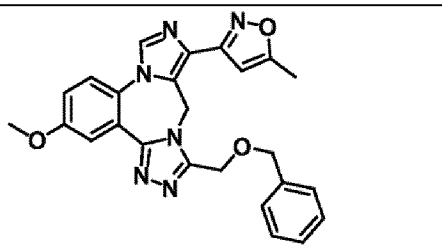
452		337
453		356
454		369
455		430
456		434
457		384
458		369

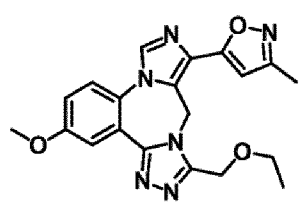
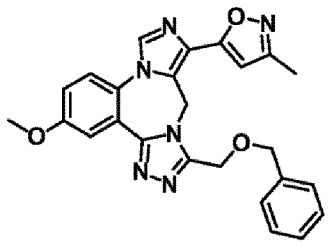
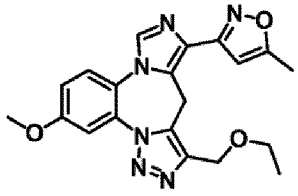
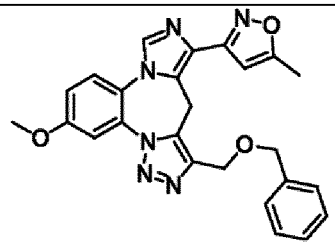
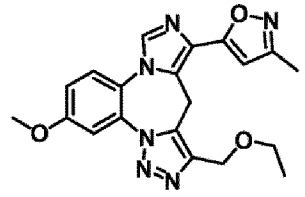
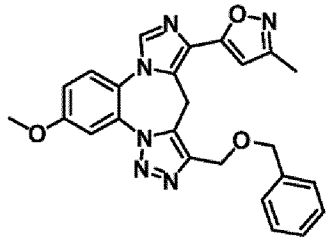
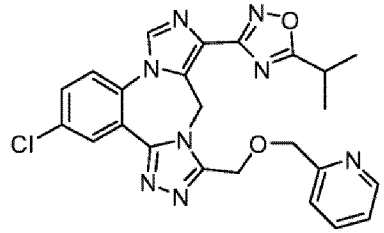
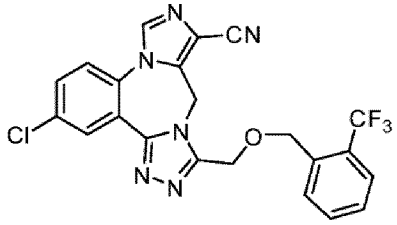
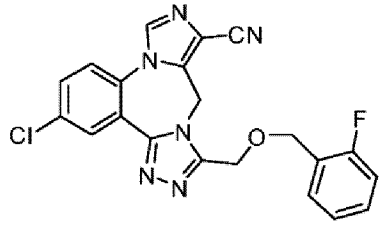
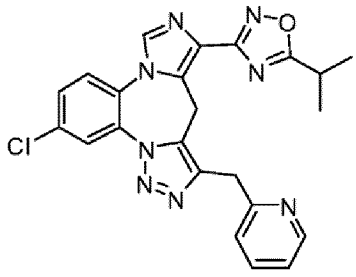
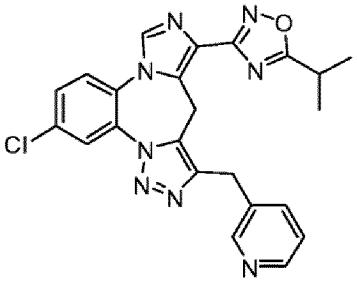
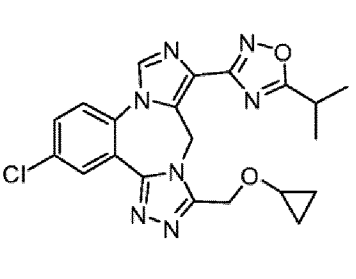
459		418
460		421
461		428
462		426
463		384
464		371
465		375

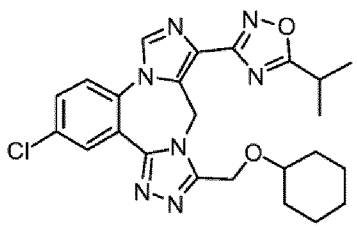
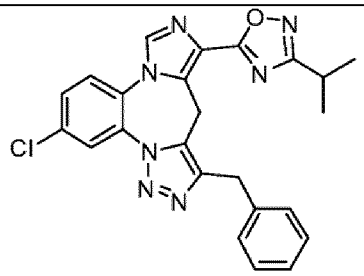
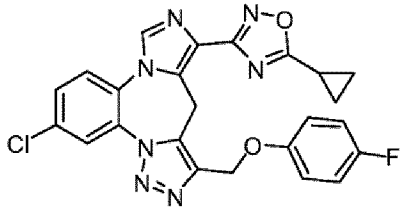
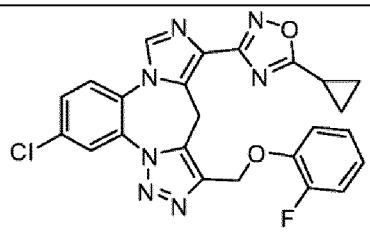
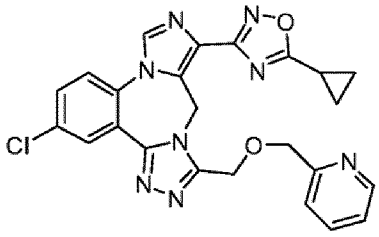
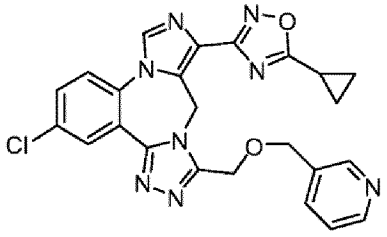
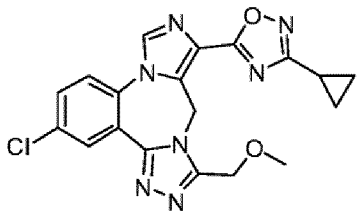
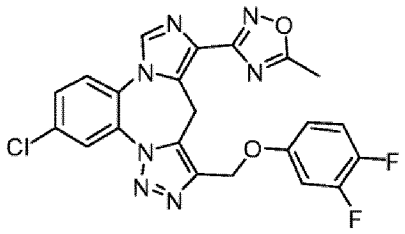
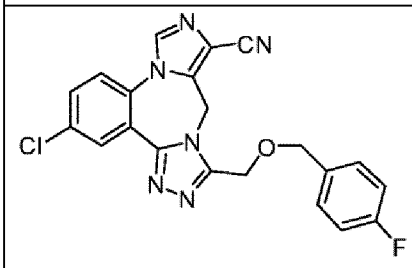
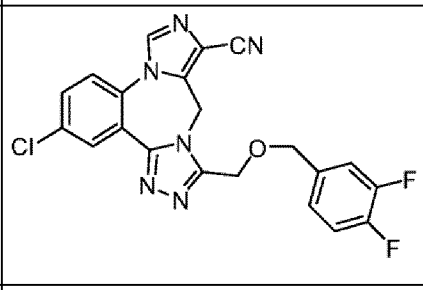
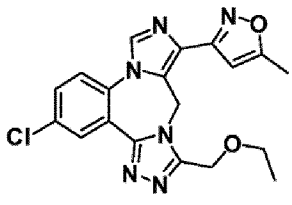
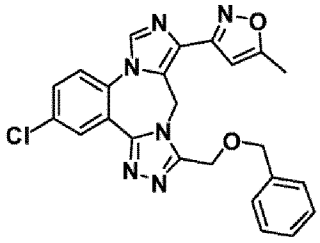
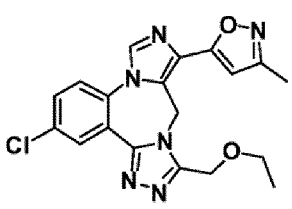
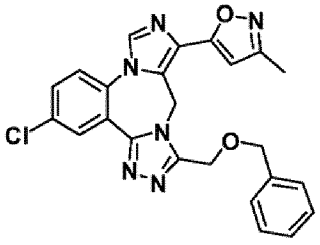
466		369
467		419
468		427
469		427
470		405
471		403

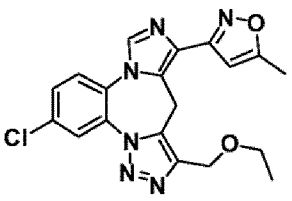
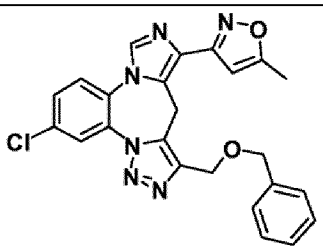
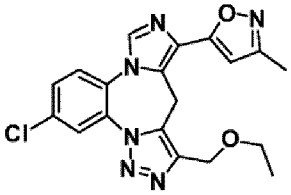
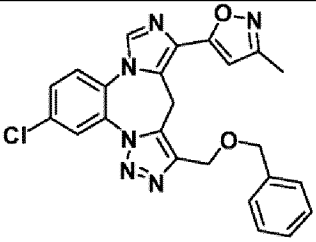
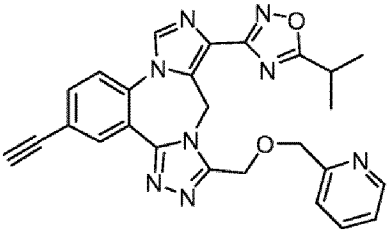
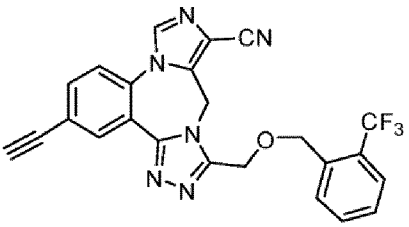
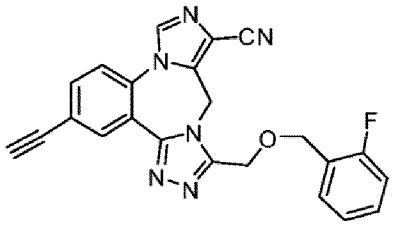
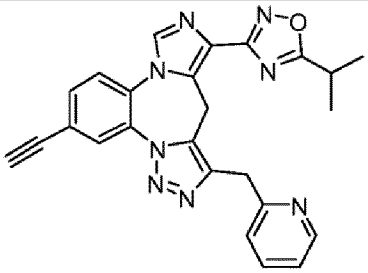
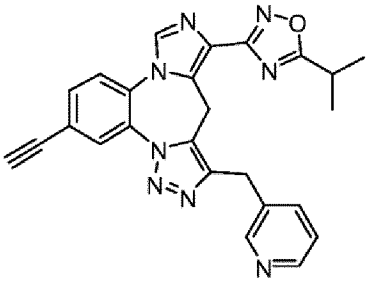
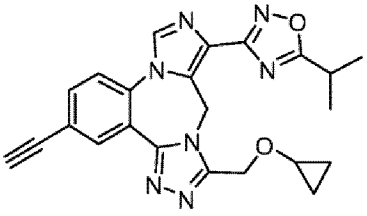
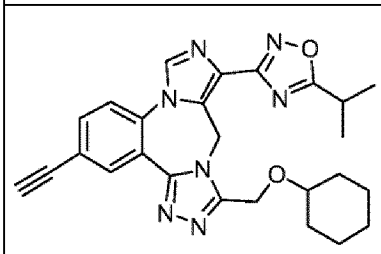
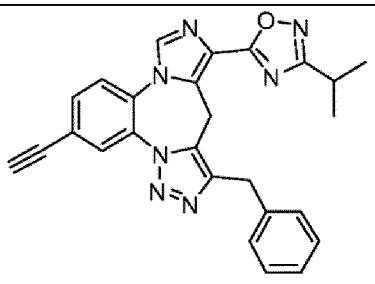
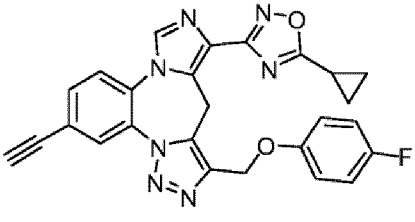
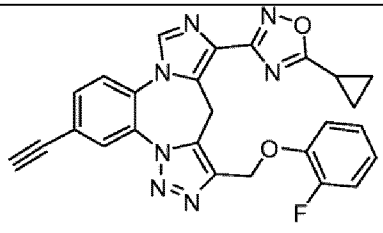
[0695] Проводя реакции, подобные и аналогичные тем, которые показаны в **Схемах 1–37**, следующие соединения также определенно рассматриваются в данной заявке.

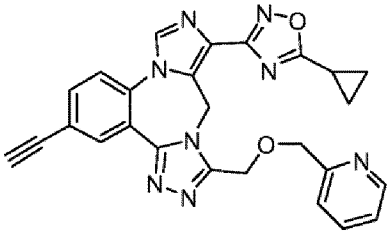
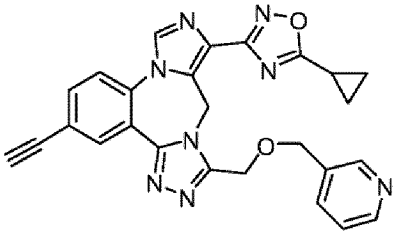
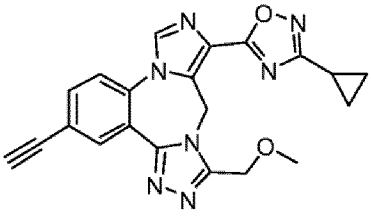
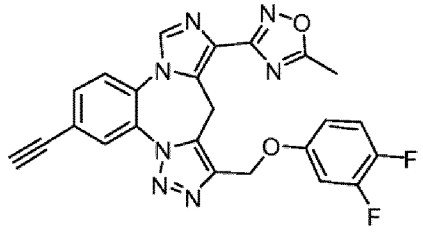
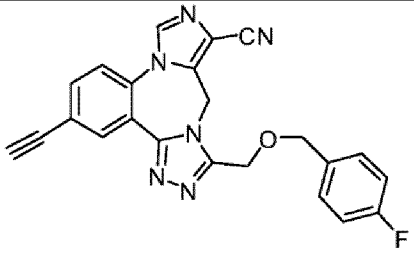
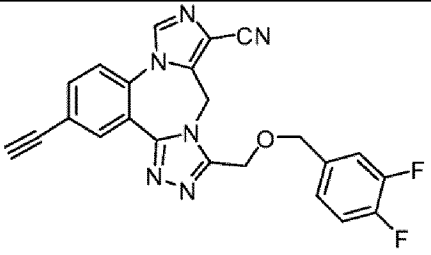
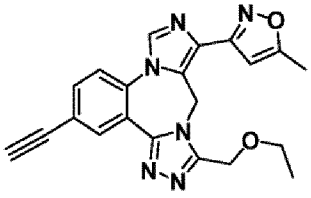
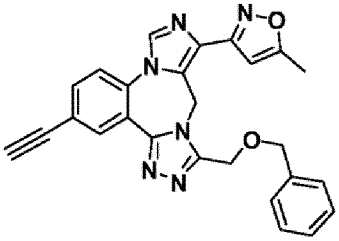
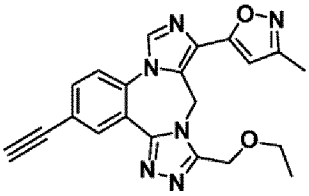
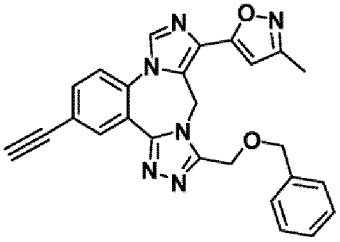
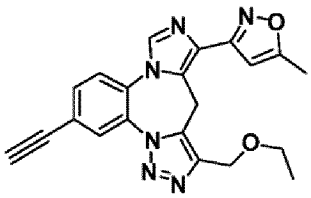
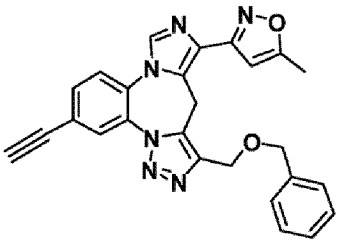
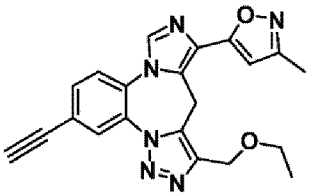
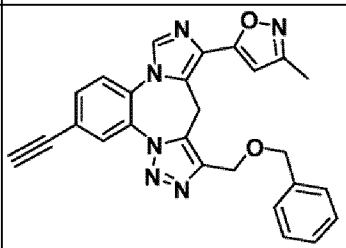
	
	
	
	
	
	

Пример 105: Оценка активности положительного аллостерического модулятора α5-содержащего ГАМК$_A$-рецептора (ГАМК$_A$Р)

[0696] *Стадия 1: Создание клонов субъединиц ГАМК$_A$Р (α5, β3, γ2, α1, α2 и α3) и получение соответствующих кРНК*: Клоны человека ГАМК$_A$-Р α5, β3, γ2, α1, α2 и α3 субъединиц получают от коммерческих источников (*например*, OriGene, http://www.origene.com и Genescript, http://www.genescript.com). Эти клоны конструируются в pRC, pCDM, pcDNA и pBluescript KSM вектор (для экспрессии ооцитов) или другие эквивалентные экспрессионные векторы. Стандартные трансфекционные агенты (*например*, FuGene, Lipofectamine 2000 или другие) используют для временной трансфекции клеток-хозяев.

[0697] *Стадия 2: Функциональный анализ ГАМК$_A$Р для α5β3γ2, α1β3γ2, α2β3γ2 и α3β3γ2 подтипов в системе экспрессии ооцитов Xenopus*: кРНК, кодирующие α5, β3, γ2, α1, α2 и α3 субъединицы, транскрибировали *in vitro*, используя T3 mMESSAGE mMACHINE Kit (Ambion), и вводили (в соотношении α:β:γ = 2:2:1 или других оптимизированных условиях) в ооциты, свежеприготовленные из Xenopus laevis. После двух дней культивирования ГАМК-зависимые Cl- каналы от ооцитов представляли с использованием TEVC устройства (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA) . ГАМК, бензодиазепин и диазепам используют в качестве эталонных соединений для проверки системы.

[0698] *Стадия 3: Оценка исследуемых соединений в отношении активности положительного аллостерического модулятора α5β3γ2 подтипа и исследуемой нецелевой активности α1 до α3 связанных β3γ2 подтипов, когда достигнута EC50=5 мкМ пороговая селективность*: ГАМК-зависимые Cl- каналы от ооцитов измеряют в TEVC установке в присутствии исследуемых соединений. Активность положительного аллостерического модулятора каждого из исследуемых соединений проверяют в 5-балльном анализе доза-ответ. Исследуемые соединения включают некоторые контрольные соединения (литературные значения EC50 для α5β3γ2подтипа находятся в диапазоне 3-10 мкМ). EC50 в α5β3γ2подтипе получают для каждого соединения. Если EC50 в α5β3γ2 составляет ≤5 мкМ, тогда EC50 из трех других подтипов (α1β2γ2, α2β3γ2 и α3β3γ2) дополнительно определяют индивидуально для исследования селективности соединений в α5β3γ2 подтипе по сравнению с другими подтипами.

[0699] *Стадия 4: Оценка дополнительных исследуемых соединений на α5β3γ2 подтипе и исследуемой нецелевой активности, когда достигнута EC50=0,5 мкМ пороговая селективность*: Вторую партию исследуемых соединений проверяют с помощью той же стратегии, но с более низкой пороговой EC50 (0,5 мкМ). Снова определяют EC50 α5β3γ2 подтипа для каждого из соединений. α1–α3 связанные β3γ2 подтипы исследуют, только если EC50 для α5-содержащего рецептора составляет < 0,5 мкм.

Пример 106: Оценка Соединений в отношении связывания и активности положительного аллостерического модулятора на ГАМК$_A$ α5-рецепторах

(A) Связывающая активность исследуемых соединений на ГАМК$_A$Р

[0700] Получение культуры тканей и мембраны: Связывание проводили на клетках Ltk, стабильно экспрессирующих рецепторы ГАМК$_A$: α1β1γ2, α2β3γ2, α3β3γ2 и α5β3γ2 (предоставлено Merck Co., NJ, USA). Клетки высевали в 100 мм культуральные планшеты в среде DMEM/F12, содержащей 10% сыворотки и антибиотики в 5% CO_2, и давали возможность расти в течение 1–2 дней. Затем экспрессию ГАМК$_A$ индуцировали дексаметазоном следующим образом: 0,5 мкМ в течение 1 дня для α5-содержащих и 2 мкМ в течение 3 дней для α1, α2 и α3-содержащих ГАМК$_A$Р. После индукции клетки собирали путем соскабливания в фосфатно-солевой буфер Дульбекко (DPBS, pH 7,4, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и центрифугировали при 150 × g в течение 10 мин. Осадок дважды промывали путем повторного суспендирования и центрифугирования. Клеточные осадки, по меньшей мере, из 5 различных получений объединяли, суспендировали в буфере для анализа связывания (50 мМ KH2PO4; 1 мМ ЭДТА; 0,2 М KCl, pH 7,4) и мембраны получали с помощью ультразвука (3–5 раз, 30 с) с использованием Branson Sonifier 150 (G.Heinmann, Germany). Содержание белка определяли с использованием БЦК-метода (Bio-Rad Labs, Reinach, Switzerland) с бычьим сывороточным альбумином (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) в качестве стандарта. Аликвоты готовили и хранили при –20°C для дальнейшего использования в анализах связывания.

[0701] Связывание лиганда: Кривые связывания насыщения получали путем инкубирования мембран с возрастающими концентрациями (0,01–8 нМ) [^{3}H]Ro15-1788 (Флумазенил, 75–85 ки/ммоль, PerkinElmer, MA, USA) с неспецифическим связыванием, измеренным в присутствии 10 мкМ диазепама. Ингибирование связывания [^{3}H]Ro15-1788 исследуемых соединений проводили при

концентрациях радиолиганда, равных или меньших значений K_d для α1, α2, α3 и α5-содержащих $ГАМК_АР$, определенных по кривым насыщения.

[0702] Все анализы связывания проводили в течение 1 ч при 4°C в буфере для анализа. Общий объем для анализа составлял 0,5 мл, содержащий 0,2 мг/мл белка для α5 и 0,4 мг/мл для α1, α2 и α3-содержащих $ГАМК_АР$ мембран. Инкубирование прекращали с помощью фильтрования через фильтры GF/B с использованием 24-клеточного харвестера (Brandel, Gaithersburg, MD, USA) с последующими 3 промываниями ледяным буфером для анализа. Фильтры переносили в сцинтилляционные флаконы, добавляли 5 мл сцинтилляционной жидкости, перемешивали на вортексе и хранили в темноте. На следующий день радиоактивность получали с использованием сцинтилляционного счетчика (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Все анализы проводили в трех повторностях.

[0703] Анализ данных: Кривые насыщения и ингибирования получали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA, USA). Равновесные константы диссоциации (значения K_i) немеченого лиганда определяли с использованием уравнения Ченга-Прусоффа $K_i=IC_{50}/(1+S/K_d)$, в котором IC_{50} представляет собой концентрацию немеченого лиганда, которая ингибирует 50% связывания [^{3}H]лиганда, S представляет собой концентрацию радиолиганда и K_d представляет собой равновесную константу диссоциации радиоактивного лиганда. Логарифмический диапазон соединений (1 нМ – 10 мкМ) использовали для определения значений K_i, которые представлены как среднее ± SD из трехкратных анализов.

(B) Активность положительного аллостерического модулятора исследуемых соединений на α5β2γ2 подтипе $ГАМК_АР$

[0704] Соединения настоящего изобретения первоначально подвергали скринингу при 100 нМ в отношении их способности усиливать EC_{20} концентрацию ГАМК в ооцитах, содержащих $ГАМК_А$-рецепторы (α5β2γ2), с использованием протокола, по существу аналогичного протоколу, представленному выше.

[0705] В 1-й день 1 нг/32 нл $ГАМК_А$ α5β2γ2 кДНК инъецировали в один ооцит. Исследование начиналось во 2-й день. кДНК, инъецированная в ооциты, представляла собой смесь альфа, бета и гамма, их соотношение составляло 1:1:10 (по массе), и общая масса смешанных 3 субъединиц, которую нужно инъецировать в один ооцит, составляла 1 нг в объеме 32 нл. Инъецированные ооциты

также можно исследовать в 3-й день. В этом случае количество кДНК, инъецированной в ооциты, следует уменьшить на 20%.

[0706] Соединения настоящего изобретения исследовали с использованием следующих методик.

[0707] ГАМК доза-ответ

1) 8 ооцитов помещали в 8 камер OpusXpress и увлажняли модифицированным солевым раствором Барта (MBS) при 3 мл/мин. Использовали стеклянные электроды, заполненные 3М KCl (0,5-3 мегаом). Мембранный потенциал ооцитов имел фиксацию напряжения при -60 мВ.

2) Среднее значение EC_{20} ГАМК, полученное из предыдущих исследований, применяли пять-шесть раз для стабилизации ооцитов. Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин между каждым применением ГАМК.

3) Проводили ГАМК доза-ответ для получения значения EC_{20} ГАМК.

[0708] Контрольное исследование (диазепам или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат)

1) Новые ооциты использовали для проведения нового исследования.

2) EC_{20} ГАМК применяли пять-шесть раз для стабилизации ооцитов. Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин между каждым применением ГАМК.

3) EC_{20} ГАМК применяли для получения тока ($I_{ГАМК}$). Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин.

4) 1 мкМ диазепама или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата предварительно наносили в течение 40 сек с последующим совместным применением 1 мкМ диазепама или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата и EC_{20} ГАМК для получения $I_{иссл.}$. $I_{иссл.}$ разделяли на $I_{ГАМК}$ для получения потенцирования (%).

[0709] Исследуемые соединения в многократных дозах

1) Повторите вышеуказанные стадии 1), 2) и 3) в контрольном исследовании.

2) Первую концентрацию исследуемого соединения предварительно наносили в течение 40 сек с последующим совместным применением исследуемого соединения той же концентрации и EC_{20} ГАМК для получения $I_{иссл.}$ Разделите $I_{иссл}$ на $I_{ГАМК}$ для получения потенцирования (%).

3) Удалите все исследованные ооциты, новые ооциты использовали и вышеуказанные стадии 1) и 2) повторяли для

исследуемой второй концентрации того же соединения. Каждый ооцит использовали только для одного исследования концентрации для одного исследуемого соединения. Стадии повторяли для других исследуемых соединений.

[0710] В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки имеют аффинность связывания (как представлено с помощью K_i) с α5-содержащими $ГАМК_АР$ менее 200 нМ, менее 180 нМ, менее 150 нМ или менее 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки имеют аффинность связывания (как представлено с помощью K_i) с α5-содержащими $ГАМК_АР$ менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки имеют аффинность связывания (как представлено с помощью K_i) с α5-содержащими $ГАМК_АР$ менее 10 нМ.

[0711] В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки являются селективными в отношении α5-содержащих $ГАМК_АР$ по сравнению с α1-содержащими $ГАМК_АР$. В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки являются селективными более чем в 50 раз, более чем в 100 раз, более чем в 500 раз или более чем в 1000 раз в отношении α5-содержащих $ГАМК_АР$ по сравнению с α1-содержащими $ГАМК_АР$.

[0712] В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки имеют EC_{50} для α5-содержащих $ГАМК_АР$ менее 500 нМ, менее 100 нМ или менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки имеют EC_{50} для α5-содержащих $ГАМК_АР$ менее 25 нМ.

[0713] В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки потенцируют α5-содержащие $ГАМК_АР$ более чем на 10%, более чем на 25%, более чем на 50% или более чем на 75% при 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения данной заявки потенцируют α5-содержащие $ГАМК_АР$ более чем на 10%, более чем на 25%, более чем на 50% или более чем на 75% при 1000 нМ.

[0714] Результаты скрининга исследований связывания и функциональной активности ПАМ суммированы в Таблицах 1 и 2 ниже.

[0715] Следующая Таблица 1 иллюстрирует диапазоны Ki связывания ГАМК α5, связанных с соединениями данного изобретения: **Таблица 1**

Значения Ki связывания ГАМК α5 (нМ)		
< 100 нМ	100–1000 нМ	> 1000 нМ
Соединения 1, 2, 3,	**Соединения 50, 110,**	**Соединения 116,**

4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 44, 55, 101, 103, 105, 107, 108, 114, 128, 153, 158, 162, 163, 164, 166, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 179, 5, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 102, 104, 106, 111, 112, 118, 120, 126, 127, 130, 133, 137, 145, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 178, 45, 46, 109, 122, 129, 132, 150, 151, 159, 161, 167, 176, 180–190, 194–199, 202, 203, 205–210, 216, 217, 218, 222, 223–227, 230, 232, 233, 235, 236, 238, 241–245, 249, 254–261, 263, 264, 268–271, 275–278, 280, 282, 285, 288–291, 293–296, 301, 302, 304, 307, 308, 310, 311, 313, 317, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344,	113, 115, 119, 124, 125, 134, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 170, 191, 200, 201, 219, 220, 237, 240, 246, 247, 248, 265–267, 273, 274, 281, 283, 284, 286, 287, 292, 297–300, 303, 305, 309, 312, 314, 316, 318, 321, 336, 347, 348, 352, 363, 370, 371, 374, 376, 378, 379, 382, 384, 392, 453, 460, 469, 470	117, 121, 123, 131, 135, 140, 142, 143, 152, 154, 192, 193, 204, 221, 229, 231, 234, 239, 250–253, 262, 272, 279, 306, 315, 329, 386, 389, 390, 429–435, 446, 447, 449, 450, 457, 458, 463, 466, 468

345, 346, 349-351, 353-62, 364, 366, 367-369, 372, 373, 375, 377, 383, 385, 387, 388, 393, 394-399, 401-427, 448, 451, 452, 454-456, 459, 461, 462, 465, 467, 471		

[0716] Следующая Таблица 2 иллюстрирует диапазоны функционального потенцирования ГАМК α5, связанного с соединениями данного изобретения:

Таблица 2

Функциональные данные ГАМК α5		
5-20% @ 100 нМ	20-50% @ 100 нМ	> 50% @ 100 нМ
10, 50, 51, 104, 112, 118, 121, 122, 133, 164, 166, 168, 190, 200, 206, 211, 215, 217, 223, 227, 229, 232, 233, 236, 241, 242, 244, 245, 254-257, 268, 285, 301, 302, 304, 308, 310, 311, 328, 331-333, 335, 341, 349, 359, 367, 368, 385, 395, 396, 401, 404, 405, 407-409, 413, 417, 420, 423, 454	**Соединения** 1, 2, 9, 11, 48, 45, 55, 109, 110, 111, 118, 120, 126, 127, 128, 130, 132, 137, 147, 148, 153, 155, 158, 162, 163, 175, 180-184, 187-189, 191, 195, 196, 198, 199, 202, 203, 205, 207, 210, 212, 213, 222, 224, 225, 226, 238, 243, 249, 254-257, 264, 290, 293, 313, 319, 320, 323-326, 330, 334, 337, 339, 340, 343, 345, 346, 351, 354, 355, 357, 358, 360, 361, 362, 397, 398, 399, 400, 387,	**Соединения** 113, 114, 145, 149, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 185, 186, 194, 271, 350, 353, 356

	402, 406, 414, 415, 418, 419, 421, 422	

[0717] Выбранные соединения данного изобретения демонстрируют > 10-кратную селективность связывания для ГАМК α5 по сравнению с ГАМК α1, ГАМК α2 или ГАМК α3. Некоторые соединения данной заявки демонстрируют более чем 20-кратную, 50-кратную или 100-кратную селективность связывания для ГАМК α5 по сравнению с ГАМК α1, ГАМК α2 или ГАМК α3.

[0718] Следующая Таблица 6 иллюстрирует диапазоны селективности связывания соединений настоящей заявки для ГАМК α5 по сравнению с ГАМК α1, ГАМК α2 или ГАМК α3:

Таблица 6

Селективность связывания для ГАМК α5 по сравнению с ГАМК α1, ГАМК α2 или ГАМК α3		
от 20- до 50-кратная	от 50- до 100-кратная	> 100-кратная
323, 324, 344, 127, 130, 148, 162, 169, 184, 206, 209, 222, 223, 254, 255, 261, 350, 353, 354, 403-405, 408, 409, 411, 459	147, 158, 164, 165, 171, 173, 176, 183, 198, 205, 242, 244, 245, 256-258, 293, 319, 320, 323, 326, 330, 339, 340, 343, 351, 354, 355, 366, 367, 373, 387, 388, 419, 426, 427, 448, 452, 455, 456	128, 163, 166, 168, 172, 174, 175, 177-182, 194, 195, 202, 203, 207, 210, 212, 217, 218, 232, 233, 236, 243, 249, 260, 264, 268, 270, 271, 275, 276, 285, 289, 290, 301, 302, 304, 313, 320, 324-326, 332, 334, 335, 337, 340, 344-346, 357-362, 368, 372, 385, 393, 395-399, 401, 402, 414, 415, 417, 418, 420-425, 454

Пример 107: Влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями (ВН)

[0719] Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат, соответствующий соединению номер **6** в van Niel et al. *J. Med. Chem.* **48**:6004-6011 (2005), представляет собой селективный агонист α5-содержащего $ГАМК_A$ Р. Он обладает *in vitro* α5 эффективностью +27 (EC_{20}). Влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями изучали с использованием задачи РВЛ. Кроме того, также изучали оккупацию рецепторов метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом в α5-содержащем $ГАМК_A$-рецепторе.

(А) Влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческой задачи радиального восьмирукавного лабиринта (РВЛ)

[0720] Влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата *in vivo* на сохранение пространственной памяти у крыс с возрастными нарушениями (ВН) оценивали в поведенческой задаче радиального восьмирукавного лабиринта (РВЛ), используя контрольный наполнитель и четыре различных уровня дозировки метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг, в/б). Поведенческие задачи РВЛ проводили на восьми крысах с ВН. Все пять условий обработки (наполнитель и четыре уровня дозировки) исследовали на всех восьми крысах.

[0721] Используемое устройство РВЛ состояло из восьми расположенных на одинаковом расстоянии рукавов. Приподнятый рукав лабиринта (7 см ширина × 75 см длина) проектировался от каждой грани восьмиугольной центральной платформы (30 см диаметр, 51,5 см высота). Прозрачные боковые стенки на рукавах составляли 10 см в высоту и были наклонены под углом 65° для образования углубления. Пищевые лунки (4 см диаметр, 2 см глубина) располагали на дистальном конце каждого рукава. Froot Loops™ (Kellogg Company) использовали в качестве вознаграждения. Блоки, изготовленные из Plexiglas™ (30 см высота × 12 см ширина), могут быть установлены для предотвращения входа в любой рукав. Многочисленные дополнительные стимулы лабиринта, окружающие устройство, также были предоставлены.

[0722] Крыс с ВН первоначально подвергали тесту на предварительную подготовку (Chappell *et al. Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Тест на предварительную подготовку состоял из этапа привыкания (4 дня), этапа обучения на стандартных смещенных к победе задачах (18 дней) и другого этапа обучения (14 дней), в котором была введена небольшая отсрочка между

представлением подмножества рукавов, определяемых экспериментатором (*например*, 5 рукавов доступные и 3 рукава заблокированные), и завершением восьмирукавной смещенной к победе задаче (*т. е.* со всеми восемью рукавами доступными).

[0723] На этапе привыкания крысы были ознакомлены с лабиринтом в течение 8-минутного сеанса в течение четырех последующих дней. В каждом из данных сеансов пищевые вознаграждения рассеивали по РВЛ, первоначально на центральной платформе и рукавах, а затем постепенно ограничивали до рукавов. После данного этапа привыкания использовали стандартный протокол испытания, в котором пищевая гранула была расположена в конце каждого рукава. Крысы получали одно испытание каждый день в течение 18 дней. Каждое ежедневное испытание прекращалось, когда все восемь пищевых гранул были получены или когда 16 выборов было сделано или прошло 15 минут. После завершения данного этапа обучения проводили второй этап обучения, в котором требования к памяти увеличивались с помощью наложения небольшой отсрочки в течение испытания. В начале каждого испытания три рукава из восьмирукавного лабиринта были заблокированы. Крысам позволяли получать еду из пяти рукавов, доступ к которым был разрешен в течение этого первоначального «этапа сбора информации» испытания. Крыс затем удаляли из лабиринта на 60 секунд, в течение которых барьеры на лабиринте удаляли, таким образом предоставляя доступ ко всем восьми рукавам. Крыс затем помещали обратно на центральную платформу и позволяли получать остальные пищевые вознаграждения в течение этого этапа «теста ретенции» испытания. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов различалась в разных испытаниях.

[0724] Число «ошибок», сделанных крысами с ВН во время этапа теста ретенции, отслеживали. Ошибка происходила в ходе испытания, если крысы входили в рукав, из которого пища уже была получена в компоненте предварительной отсрочки испытания, или если крыса повторно посещала рукав в сессии после отсрочки, который она уже посещала.

[0725] После завершения теста предварительного испытания крысы подвергались испытаниям с более длительными интервалами отсрочки, *т.е.* двухчасовой отсрочкой между информационным этапом (представление некоторых заблокированных рукавов) и тестом ретенции (представление всех рукавов). В течение интервала отсрочки крысы оставались в стороне от лабиринта в комнате для

испытания, на тележках в их индивидуальных клетках. Крыс с ВН предварительно обрабатывали за 30-40 мин до ежедневных испытаний с помощью одноразового впрыскивания при следующих пяти условиях: 1) контрольный наполнитель - 5% диметилсульфоксид, 25% полиэтиленгликоль 300 и 70% дистиллированная вода; 2) метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат при 0,1 мг/кг; 3) метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат при 0,3 мг/кг; 4) метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат при 1 мг/кг и 5) метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат при 3 мг/кг с помощью внутрибрюшинной (в/б) инъекции. Инъекции проводили через день с промежуточными днями промывания. Каждую крысу с ВН обрабатывали при всех пяти условиях в период тестирования. В противовес любому напряжению смещения действие лекарственного средства оценивали с помощью восходящей-нисходящей серии доз, *т.е.* серию доз давали сначала в порядке возрастания и затем повторяли в порядке убывания. Следовательно, каждая доза имела два результата определения.

[0726] Параметрическую статистику (парный t-критерий) использовали для сравнения производительности теста ретенции у крыс с ВН в версии задачи РВЛ с двухчасовой отсрочкой в контексте различных доз метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата и контрольного наполнителя (*см.* **Фигуру 1**). Среднее число ошибок, возникших в испытаниях, было значительно меньше при обработке метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом 3 мг/кг (среднее число ошибок±среднеквадратическая ошибка среднего значения (SEM)=1,31±0,40), чем при использовании контрольного наполнителя (среднее число ошибок±SEM=3,13±0,62). Относительно обработки контрольным наполнителем метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат значительно улучшал производительность памяти в дозе 3 мг/кг ($t(7)=4,233$, $p=0,004$).

[0727] Терапевтическая доза 3 мг/кг становилась неэффективной, когда крыс с ВН одновременно обрабатывали 0,3 мг/кг TB21007, обратным агонистом α5-содержащего $ГАМК_АР$. Среднее число ошибок, совершенных крысами с комбинированной обработкой TB21007/метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом (0,3 мг/кг TB21007 с 3 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата), составляло 2,88±1,32 и ничем не отличалось от крыс, получавших контрольный носитель (3,13±1,17 среднее число ошибок). Таким образом, влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на

пространственную память представляет собой $ГАМК_A$ α5 рецептор-зависимый эффект (*см.* **Фигуру 1**).

(B) Влияние метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на оккупацию α5-содержащих $ГАМК_A$-рецепторов

Животные

[0728] Взрослых крыс-самцов линии Лонг-Эванс (265-295 г, Charles River, Portage, MI, n=4/группа) использовали для исследования оккупации $ГАМК_A$ α5 рецепторов. Крыс размещали индивидуально в вентилируемых стеллажах из нержавеющей стали с циклом 12:12 свет/темнота. Пища и вода были доступны без ограничений. В дополнительных исследованиях для оценки воздействия соединения при поведенчески активных дозах молодых или старых крыс линии Лонг-Эванс (n=2-4/группа) использовали для данных исследований.

Соединения

[0729] Ro 15-4513 использовали в качестве индикатора оккупации рецепторов (RO) для сайтов $ГАМК_A$ α5 рецепторов в гиппокампе и мозжечке. Ro 15-4513 был выбран в качестве индикатора на основании его селективности в отношении $ГАМК_A$ α5 рецепторов по сравнению с другими альфа-субъединицы содержащими $ГАМК_A$-рецепторами и поскольку он был успешно использован для исследований $ГАМК_A$ α5 RO на животных и людях (*см., например*, Lingford-Hughes et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**:878-89 (2002); Pym et al, *Br. J. Pharmacol.* **146**: 817-825 (2005); и Maeda et al., *Synapse* **47**: 200-208 (2003)). Ro 15-4513 (1 мкг/кг) растворяли в 25% гидроксил-пропил бета-циклодекстрине и вводили в/в за 20' до оценок RO. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,1-10 мг/кг) был синтезирован Nox Pharmaceuticals (Индия), и растворен в 25% гидроксил-пропил бета-циклодекстрине, и введен в/в за 15' перед введением индикатора. Соединения вводили в объеме 0,5 мл/кг за исключением наивысшей дозы метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (10 мг/кг), которую вводили в объеме 1 мл/кг вследствие ограничений растворимости.

Получение и анализ тканей

[0730] Крыс умерщвляли с помощью цервикальной дислокации через 20' после инъекции индикатора. Весь мозг быстро удаляли и слегка промывали стерильной водой. Кровь, слитую из туловища, собирали в покрытые ЭДТА пробирки Эппендорфа и хранили на мокром льду до завершения исследования. Гиппокамп и мозжечок рассекали и хранили в 1,5 мл пробирках Эппендорфа и помещали на мокрый лед

до удаления ткани. У не принимавших ранее данное лекарственное средство крыс шесть образцов кортикальных тканей мозга собирали для использования при создании бланка и образцов калибровочной кривой.

[0731] Ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты, добавляли к каждому образцу в объеме, в четыре раза превышающем массу образца ткани. Для образцов калибровочной кривой (0,1–30 нг/г) стандартный вычисленный объем уменьшал объем ацетонитрила. Образец гомогенизировали (FastPrep–24, Lysing Matrix D; 5,5 м/с, в течение 60 секунд или 7–8 Вт мощности с использованием дисмембратора акустического зонда; Fisher Scientific) и центрифугировали в течение 16 минут при 14000 об/мин. (100 мкл) раствора супернатанта разбавляли 300 мкл стерильной воды (pH 6,5). Данный раствор затем тщательно перемешивали и анализировали с помощью ЖХ/МС/МС для Ro 15–4513 (индикатор) и метил–3,5–дифенилпиридазин–4– карбоксилата.

[0732] Для содержания вещества в плазме крови образцы крови центрифугировали при 14000 об/мин в течение 16 минут. После центрифугирования 50 мкл супернатанта (плазма) из каждого образца добавляли к 200 мкл ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты. Для образцов калибровочной кривой (1–1000 нг/мл) стандартный вычисленный объем уменьшал объем ацетонитрила. Образцы подвергали ультразвуковой обработке в течение 5 минут в ультразвуковой водяной бане с последующим центрифугированием в течение 30 минут при 16000 об/мин. 100 мкл супернатанта удаляли из каждого флакона с образцом и помещали в новый стеклянный авто флакон с образцом с последующим добавлением 300 мкл стерильной воды (pH 6,5). Данный раствор затем тщательно перемешивали и анализировали с помощью ЖХ/МС/МС для метил–3,5–дифенилпиридазин–4–карбоксилата.

[0733] Оккупацию рецепторов определяли с помощью метода соотношения, который сравнивал оккупацию в гиппокампе (область высокой плотности $ГАМК_А$ α5–рецепторов) с оккупацией в мозжечке (область с низкой плотностью $ГАМК_А$ α5–рецепторов) и дополнительно с помощью высокой дозы $ГАМК_А$ α5 отрицательного аллостерического модулятора L–655708 (10 мг/кг, в/в) для определения полной оккупации.

[0734] Введение наполнителя с последующим введением индикатора 1 мкг/кг в/в Ro 15–4513 приводило к >5–кратному увеличению уровней Ro 15–4513 в гиппокампе (1,93±0,05 нг/г) по

сравнению с мозжечком (0,36±0,02 нг/г). Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, в/в) в зависимости от дозы уменьшал Ro 15-4513 связывание в гиппокампе, не затрагивая уровни Ro 15-4513 в мозжечке (**Фигура 2**) с дозой 10 мг/кг в/в, демонстрируя >90% оккупации (**Фигура 3**). Оба метода вычисления RO, обеспечивающие очень похожие результаты с величинами ED50 для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата как 1,8 мг/кг или 1,1 мг/кг, основывались на методе соотношения или с использованием L-755608 для определения оккупации.

[0735] Воздействие метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата представляло собой ниже предела количественного определения (BQL) при 0,01 мг/кг в/в как в плазме, так и в гиппокампе, но было детектируемое при низких уровнях в гиппокампе при 0,1 мг/кг в/в (*см.* **Таблицу 3**). Воздействие на гиппокамп было линейным, так 10-кратное увеличение дозы от 0,1 до 1 мг/кг в/в приводило к 12-кратному увеличению воздействия. Увеличение дозы от 1 до 10 мг/кг в/в только увеличило воздействие в □5 раз. Воздействие в плазме увеличивалось в 12 раз, как доза увеличивалась от 1 до 10 мг/кг в/в.

Таблица 3: % оккупации ГАМК$_A$ α5-рецепторов метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом (0,01-10 мг/кг, в/в). Воздействие метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на гиппокамп и плазму у экспериментальной группы молодых крыс линии Лонг Эванс.

Доза (мг/кг, в.в.)	**%RO (метод L-655708) (SEM)**	**%RO (метод соотношений) (SEM)**	**Плазма нг/мл (SEM)**	**Гиппокамп нг/г (SEM)**
0,01	19,2 (11,1)	15,7 (9,1)	BQL	BQL
0,1	16,4 (4,9)	13,4 (4,0)	BQL	14,6 (3,5)
1	38,5 (11,2)	31,5 (9,1)	62,8 (6,1)	180,0 (10,3)
10	110,0 (6,6)	90,2 (5,4)	763,5 (85,7)	947,2 (51,3)

[0736] Дополнительные исследования проводили у старых крыс линии Лонг-Эванс с целью определения воздействия при поведенчески соответствующих дозах в исследованиях когнитивных

функций. Воздействие на молодых крыс линии Лонг-Эванс также определяли для связывания с исследованиями оккупации рецепторов, которые проводили на молодых крысах линии Лонг-Эванс. Воздействие на молодых и старых крыс линии Лонг-Эванс было относительно похожим (**Таблица 4, Фигура 4**). Увеличение дозы в 3 раза от 1 до 3 мг/кг в/б приводило к большему, чем дозопропорциональному, увеличению воздействия на молодых и старых крыс как в гиппокампе, так и в плазме с увеличением в диапазоне от 4,5 до 6,6 раза.

Таблица 4: Воздействие метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на гиппокамп и плазму у экспериментальной группы молодых крыс линии Лонг Эванс

	Молодые	**Молодые**	**Старые**	**Старые**
Доза (мг/кг, в/б)	**Гиппокамп нг/г (SEM)**	**Плазма нг/мл (SEM)**	**Гиппокамп нг/г (SEM)**	**Плазма нг/мл (SEM)**
1	25,9 (1,7)	20,0 (1,4)	38,8 (21,7)	45,2 (29,6)
3	129,1 (22,4)	132,9 (19,5)	177,5 (19,5)	196 (18,2)

[0737] В исследованиях RO воздействие 180 нг/г на гиппокамп (1 мг/кг, в/в) представляло 32-39% оккупации рецепторов в зависимости от метода, используемого для определения RO. Данное воздействие сравнимо с воздействием, наблюдаемым у старых крыс при 3 мг/кг, в/б, предполагая, что 30-40% RO требуется для когнитивной эффективности в данной модели.

[0738] Данные исследования показали, что метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат производил дозозависимое увеличение при оккупации $ГАМК_A$ α5-рецепторов. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат также продемонстрировал положительное воздействие на мозг с соотношением мозг/плазма > 1. Исследования дополнительно показали, что метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат производил когнитивные увеличивающие эффекты с помощью положительной аллостерической модуляции $ГАМК_A$ α5 подтипа рецептора.

Пример 108: Влияние этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями (ВН)

[0739] Этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат,

соответствующий соединению номер **49** в Achermann et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**:5746-5752 (2009), представляет собой селективный агонист α5-содержащего $ГАМК_A$ Р.

[0740] Влияние этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата *in vivo* на ретенцию пространственной памяти у крыс с возрастными нарушениями (ВН) оценивали с помощью поведенческой задачи радиального восьмирукавного лабиринта (РВЛ), которая, по существу, аналогична задаче, описанной в Примере 107 (А), используя контрольный наполнитель (25% циклодекстрина, который был исследован 3 раза: в начале, середине и конце восходящей/нисходящей серии) и шесть различных уровней доз (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, каждая доза была исследована дважды) этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата. Вышеупомянутый эксперимент повторяли, используя тот же контрольный наполнитель и дозы этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата, в котором контрольный наполнитель исследовали 5 раз, дозу 3 мг/кг этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата исследовали 4 раза и другие дозы этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата исследовали два раза.

[0741] Параметрическую статистику (парный t-критерий) использовали для сравнения производительности теста ретенции у крыс с ВН в версии задачи РВЛ с четырехчасовой отсрочкой в контексте различных доз этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата и контрольного наполнителя (*см.* **Фигуру 5**). Относительно обработки контрольным наполнителем этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат значительно улучшал производительность памяти при 3 мг/кг ($t(7)=4,13$, $p=0,004$ или $t(7)=3,08$, $p=0,018$) и при 10 мг/кг ($t(7)=2,82$, $p=0,026$).

[0742] Влияние этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на оккупацию α5-содержащего $ГАМК_A$-рецептора также изучали с последующей методикой, которая по существу похожа на методику, как описано в Примере 107 (В) (*см.* выше). Данное

исследование показало, что этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, в/в) снижал Ro 15-4513 связывание в гиппокампе, не затрагивая уровни Ro 15-4513 в мозжечке (**Фигура 6**) с дозой 10 мг/кг, в/в, демонстрируя >90% оккупации (**Фигура 7**).

Пример 109: Влияние 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она на крыс с возрастными нарушениями, используя поведенческую задачу водного лабиринта Морриса

[0743] 6,6-Диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он, соответствующий соединению **44** в Chambers et al. *J. Med. Chem.* **46**:2227-2240 (2003), представляет собой селективный агонист α5-содержащего $ГАМК_A$ Р.

[0744] Влияние 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она *in vivo* на ретенцию пространственной памяти у крыс с возрастными нарушениями (ВН) оценивали с помощью поведенческой задачи водного лабиринта Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новой системой образов по отношению к лабиринту. Протокол испытаний для водного лабиринта может быть основан на модифицированной задаче водного лабиринта, которая, как было показано, является гиппокампзависимой (de Hoz *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999).

[0745] Крысам с возрастными когнитивными нарушениями имплантировали односторонне канюлю в боковой желудочек. Стереотаксические координаты представляли собой 1,0 мм назад от брегмы, 1,5 мм сбоку от средней линии и 3,5 мм вентрально относительно поверхности черепа. После приблизительно недели восстановления крыс предварительно тренировали в водном лабиринте в течение 2 дней (6 испытаний в день), чтобы определить местонахождение погруженной спасательной платформы под поверхностью бассейна, в котором расположение спасательной платформы изменяется с каждым днем. Никакую интрацеребровентрикулярную (ИЦВ) инфузию не проводили во время предварительной подготовки.

[0746] После предварительной подготовки крысы получали ИЦВ инфузию или 100 мкг 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она (n=6) в 5 мкл

ДМСО, или наполнителя ДМСО (n=5) за 40 мин до обучения в водном лабиринте и исследования. Обучение состояло из 8 испытаний в день в течение 2 дней, при которых спрятанная спасательная платформа оставалась в том же месте. Крысам давали 60 секунд для определения местоположения платформы с 60-секундными интервалами между попытками. Крысам давали испытание с помощью зонда (120 секунд) через 24 часа после окончания обучения, при котором спасательную платформу удаляли. В ходе обучения было 4 блока, в котором каждый блок имел 4 тренировочные серии испытаний.

[0747] Крысы, обработанные наполнителем и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, обнаруживали скрытую платформу приблизительно в одинаковое время в начале обучения (блок 1). В данном блоке обучения крыс обрабатывали наполнителем и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, обе затрачивали приблизительно 24 секунды для нахождения спасательной платформы. Тем не менее крысы, обработанные 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, смогли найти платформу более умело (т.е. быстрее) в конце обучения (блок 4), чем крысы, получавшие отдельно наполнитель. В блоке 4 крысы, обработанные 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, затрачивали приблизительно 9,6 секунд для нахождения спасательной платформы, в то время как крысы, обработанные наполнителем, тратили приблизительно 19,69 секунд. Данные результаты показывают, что 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он улучшил способность к обучению у крыс в водном лабиринте (см. **Фигуру 8(A)**).

[0748] Во время проверочного испытания через 24 часа после обучения спасательную платформу удаляли. Модель поиск/плавание у крыс использовали для измерения, помнят ли крысы, где была расположена спасательная платформа во время предварительного обучения, чтобы проверить долговременную память у крыс. В этом испытании «целевое кольцевое пространство» представляет собой обозначенную область, в 1,5 раза превышающую размер спасательной платформы вокруг области, в которой была расположена платформа во время предварительного обучения. «Противоположное кольцевое пространство» представляет собой контрольную область такого же размера, как размер целевого кольцевого пространства, которое

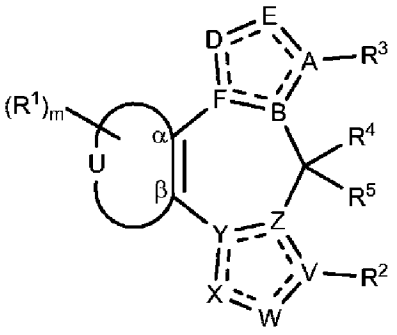
расположено напротив целевого кольцевого пространства в бассейне. Если крысы обладали хорошей долговременной памятью, они стремились искать в области, прилегающей к месту, где была расположена платформа во время предварительного обучения (то есть «целевое» кольцевое пространство; а не «противоположное» кольцевое пространство). «Время в кольцевом пространстве» представляет собой количество времени в секундах, которое крыса провела в целевом или противоположном кольцевом пространстве. «Число (#) пересечений» в кольцевом пространстве представляет собой число раз, которое крыса переплывала целевое или противоположное кольцевое пространство.

[0749] Крысы, получавшие наполнитель, проводили одинаковое количество времени в целевом кольцевом пространстве и противоположном кольцевом пространстве, указывая, что эти крысы, по-видимому, не помнили, где была расположена платформа во время предварительного обучения. В противоположность этому крысы, обработанные 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, проводили значительно больше времени в целевом кольцевом пространстве и пересекали «целевое кольцевое пространство» чаще по сравнению с временем, которое они проводили, или числом раз, которое они пересекали «противоположное кольцевое пространство». Данные результаты показывают, что 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен4(5H)-он улучшал долговременную память у крыс в задаче водного лабиринта (см. **Фигуры 8(B) и 8(C)**).

[0750] Соединения настоящего изобретения показали положительное аллостерическое модулирующее воздействие на $ГАМК_A$ α5-рецептор (*см., например*, Пример 106). Данные соединения будут усиливать влияние ГАМК на $ГАМК_A$ α5-рецептор. Следовательно, соединения настоящего изобретения должны производить когнитивное улучшающее воздействие на животных с возрастными нарушениями (таких как крысы) подобно эффектам, вызываемым другими селективными агонистами $ГАМК_A$ α5-рецепторов, такими как метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат, этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он (*см., например*, Примеры 28-30).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

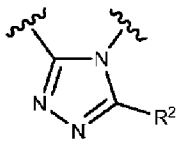
X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W,



представляет собой , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «---» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, –R, –OR, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, $–SiR_3$, $–N(R)_2$, –SR, –SOR, $–SO_2R$, $–SO_2N(R)_2$, $–SO_3R$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}R$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}OR$, –C(O)R, –C(O)C(O)R, $–C(O)CH_2C(O)R$, –C(S)R, –C(S)OR, –C(O)OR, –C(O)C(O)OR, $–C(O)C(O)N(R)_2$, –OC(O)R, $–C(O)N(R)_2$, $–OC(O)N(R)_2$, $–C(S)N(R)_2$, $–(CR_2)_{0–3}NHC(O)R$, –N(R)N(R)COR, –N(R)N(R)C(O)OR, $–N(R)N(R)CON(R)_2$, $–N(R)SO_2R$, $–N(R)SO_2N(R)_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(S)R, $–N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)C(S)N(R)_2$, –N(COR)COR, –N(OR)R, $–C(=NH)N(R)_2$, –C(O)N(OR)R, –C(=NOR)R, $–OP(O)(OR)_2$, $–P(O)(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$ и –P(O)(H)(OR);

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, –R, –OR, $–NO_2$, –NCS, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, $–SiR_3$, $–N(R)_2$, –SR, –SOR, $–SO_2R$, $–SO_2N(R)_2$, $–SO_3R$, $–(CR_2)_{1–3}R$, $–(CR_2)_{1–3}–OR$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}R$, $–(CR_2)_{0–3}–C(O)NR(CR_2)_{0–3}OR$, –C(O)R, –C(O)C(O)R, $–C(O)CH_2C(O)R$, –C(S)R, –C(S)OR, –C(O)OR, –C(O)C(O)OR, $–C(O)C(O)N(R)_2$, –OC(O)R, $–C(O)N(R)_2$, $–OC(O)N(R)_2$, $–C(S)N(R)_2$, $–(CR_2)_{0–3}NHC(O)R$, –N(R)N(R)COR, –N(R)N(R)C(O)OR, $–N(R)N(R)CON(R)_2$, $–N(R)SO_2R$, $–N(R)SO_2N(R)_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(S)R, $–N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)C(S)N(R)_2$, –N(COR)COR, –N(OR)R, $–C(=NH)N(R)_2$, –C(O)N(OR)R, –C(=NOR)R, $–OP(O)(OR)_2$, $–P(O)(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$ и –P(O)(H)(OR);

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой –(C1–C6)алкил, –(C3–C10)–циклоалкил, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0–5 R';

каждый R^{10} независимо представляет собой –(C3–C10)–циклоалкил, 3–10–членный гетероциклил–, (C6–C10)–арил или 5–10–членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0–5 R';

каждый R независимо выбран из:

H–,

(C1–C12)–алифатического–,

(C3–C10)–циклоалкила–,

(C3–C10)–циклоалкенила–,

[(C3–C10)–циклоалкил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3–C10)–циклоалкенил]–(C1–C12)–алифатического–,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

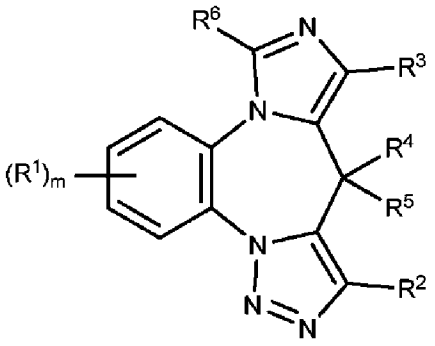
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, -C(O)OR°, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в

каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

2. Соединение формулы II:



II,

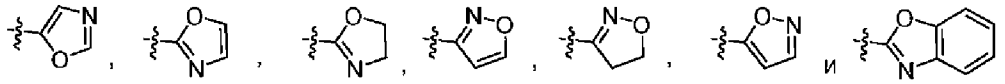
или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: -Cl, -F, -OMe и -C≡CH;

R^2 представляет собой галоген, $-(CR_2)_{1-3}-OR$ или $-(CR_2)_{1-3}-O(CR_2)_{1-3}-R$, в которой в каждом случае R независимо выбран из -H, -(C1-C6)алкила, (C6-C10)-арила- или 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-, и в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из: -CN, -C≡CH, -C≡C-(C1-C6)алкила, -C≡C-фенила, -COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкила,



в которой R^3 замещен 0-5 R';

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой -H или -(C1-C6)алкил;

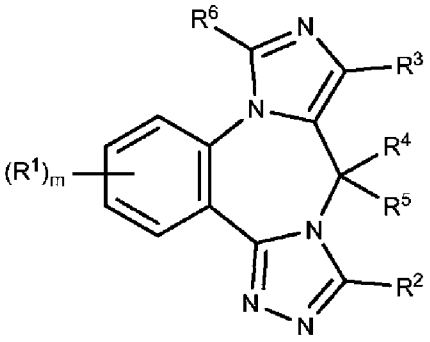
каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-

алкила- или (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 заместителями, выбранными из: галогена, $-R^{o}$, $-OR^{o}$, оксо, $-CH_2OR^{o}$, $-CH_2N(R^{o})_2$, $-C(O)N(R^{o})_2$, $-C(O)OR^{o}$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^{o})_2$, в которой в каждом случае R^{o} независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

3. Соединение формулы IV:



IV,

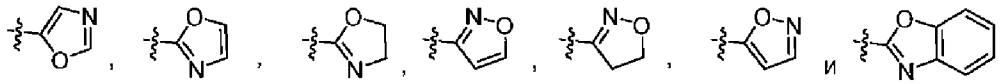
или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: -Cl, -F, -OMe и $-C\equiv CH$;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил- и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из: -CN, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C$-(C1-C6)алкила, $-C\equiv C$-фенила, -COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкила,



в которой R^3 замещен 0-5 R';

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой -H или -(C1-C6)алкил;

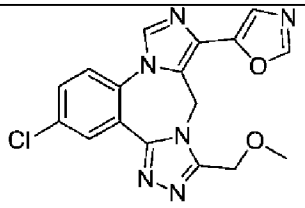
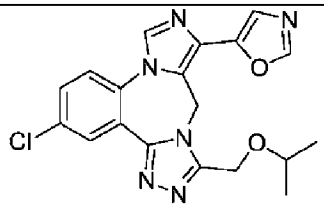
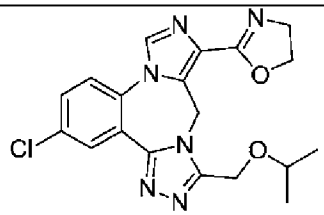
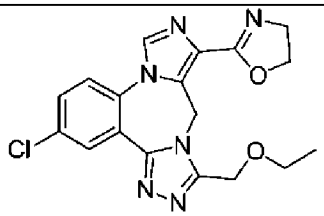
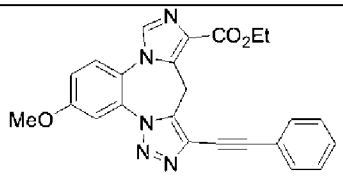
каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

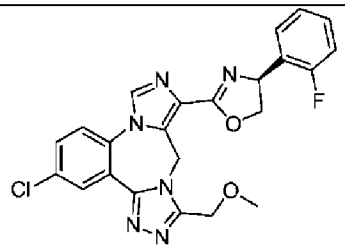
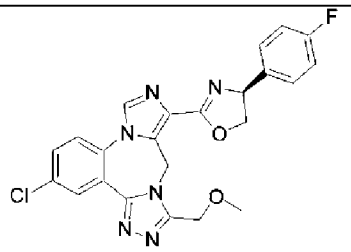
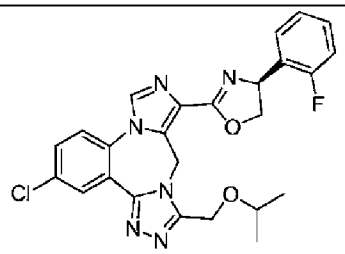
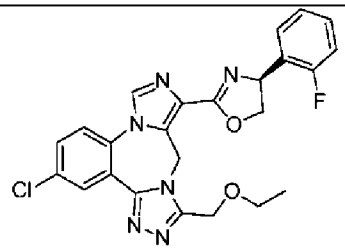
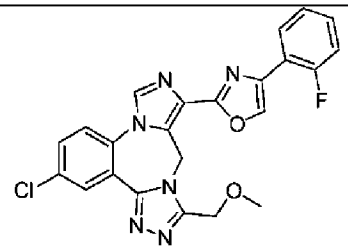
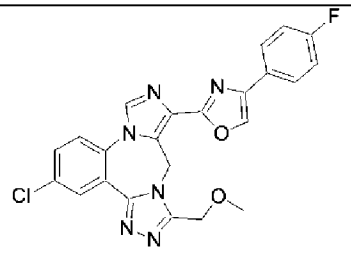
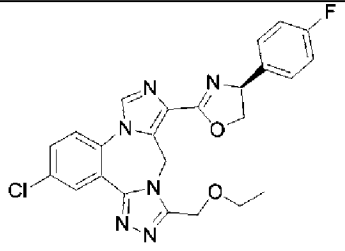
в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(O)OR''$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

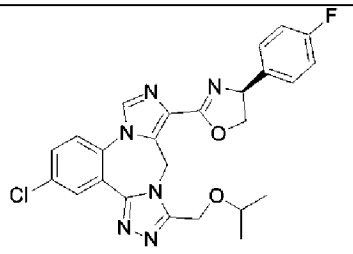
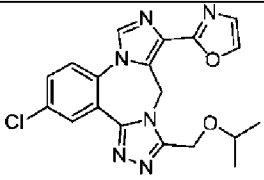
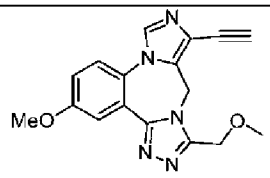
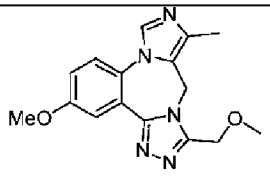
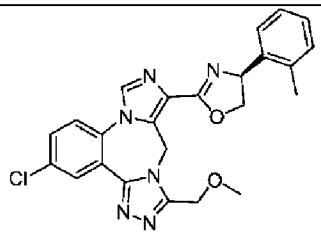
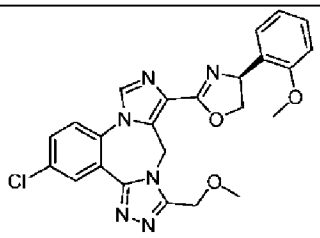
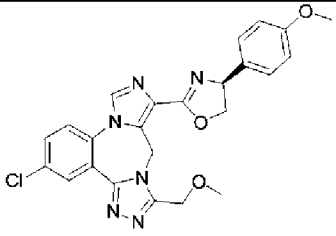
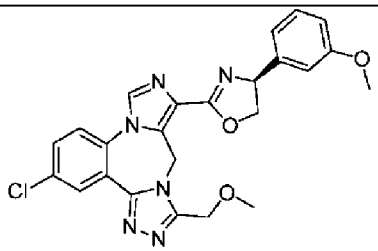
в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-

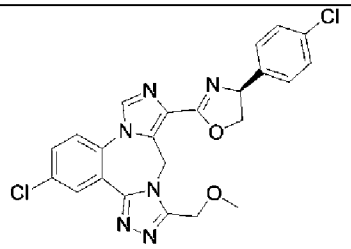
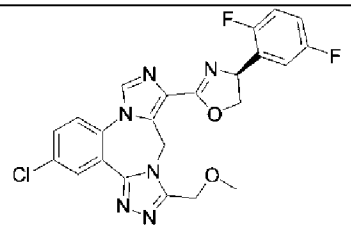
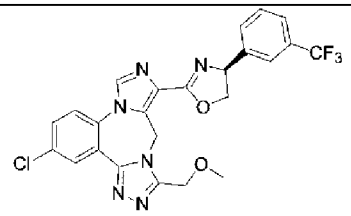
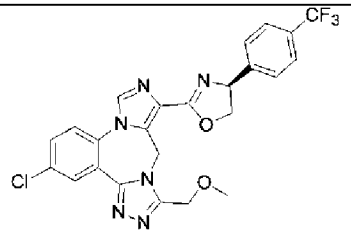
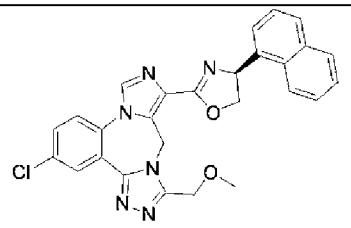
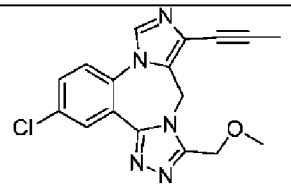
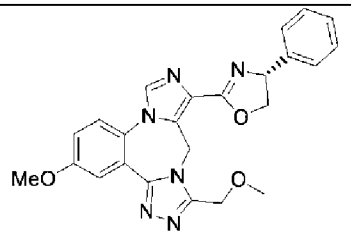
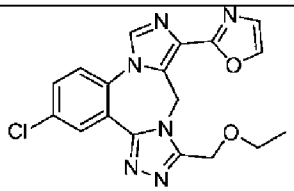
членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-5 R^t, независимо выбранными из: галогена, $-R^o$, $-OR^o$, оксо, $-CH_2OR^o$, $-CH_2N(R^o)_2$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)OR^o$, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R^o)_2$, в которой в каждом случае R^o независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

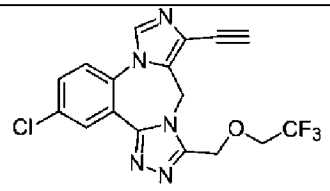
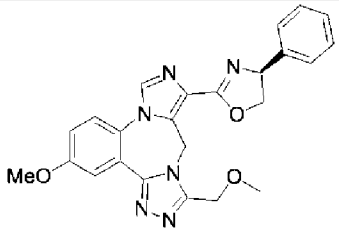
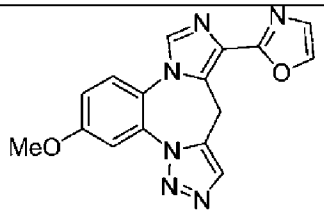
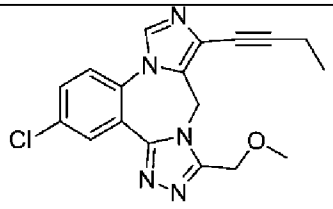
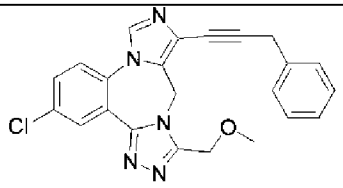
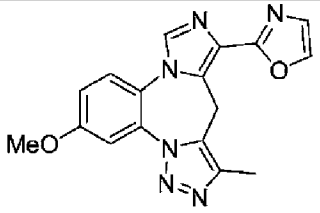
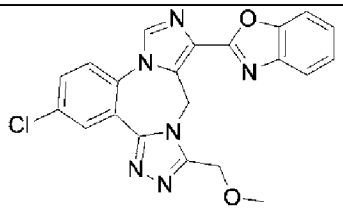
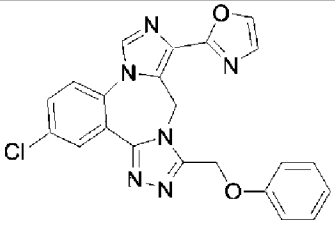
4. Соединение, выбранное из:

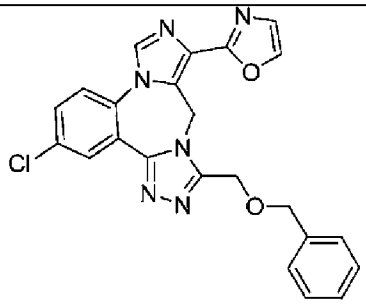
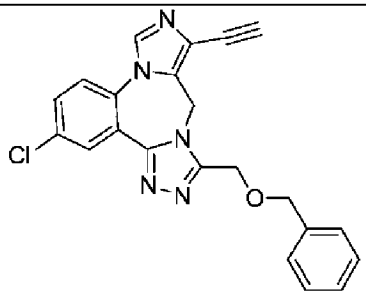
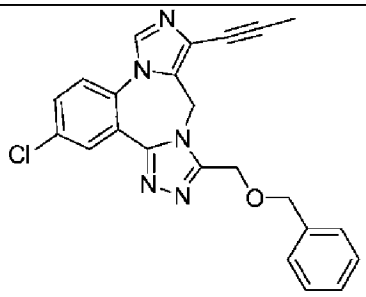
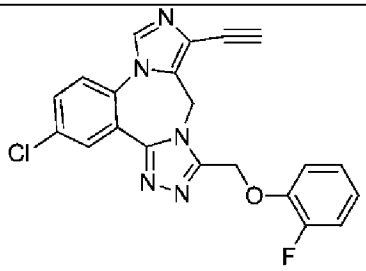
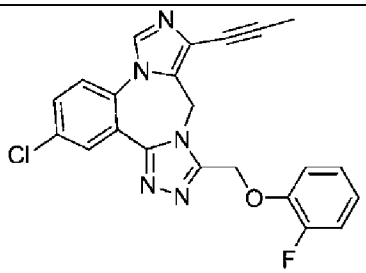
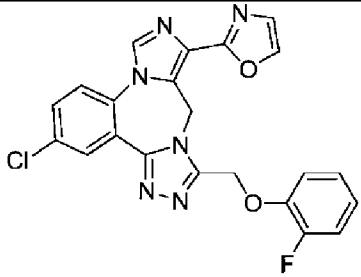
Соединение	Структура
314	
315	
316	
317	
318	

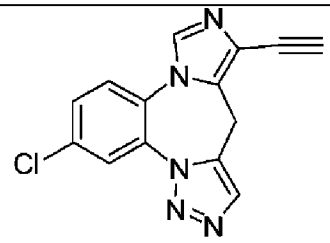
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

350	
351	
352	
353	
354	
355	

356	

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию в терапевтически эффективном количестве и приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой указанная композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой второй терапевтический агент выбран из антипсихотического средства, мемантина и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChE-I).

8. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой второй терапевтический агент представляет собой антипсихотическое средство, выбранное из арипипразола, оланзапина и зипразидона и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой второй терапевтический агент представляет собой мемантин, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой второй терапевтический агент представляет собой AChE-I, выбранный из донепезила, галантамина и ривастигмина и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций.

11. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.1-4 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.5-10.

12. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

13. Способ по п.12, в котором возрастное когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (УКН).

14. Способ по п.13, в котором умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (аУКН).

15. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой деменцию.

16. Способ по п.15, в котором деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

17. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

18. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС).

19. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

20. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС связано с терапией рака.

21. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой умственную отсталость.

22. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой болезнь Паркинсона (БП).

23. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой аутизм.

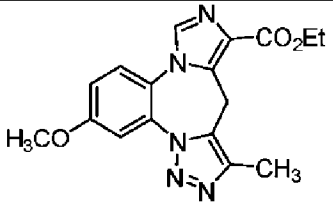
24. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой компульсивное поведение.

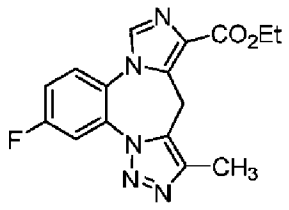
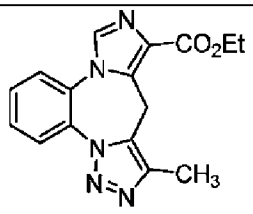
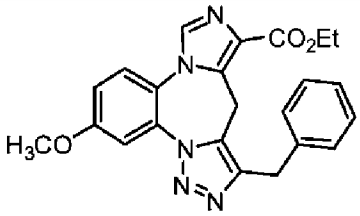
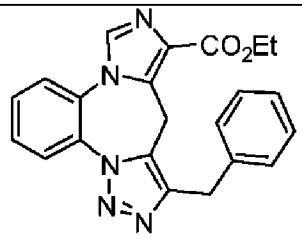
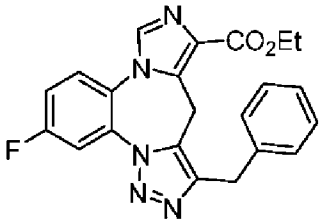
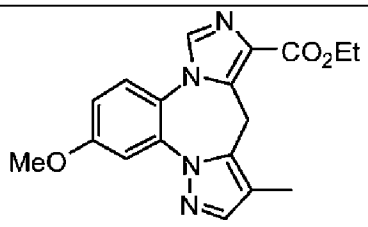
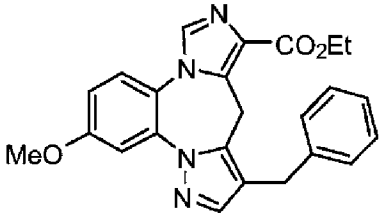
25. Способ по п.11, в котором нарушение ЦНС представляет собой наркотическую зависимость.

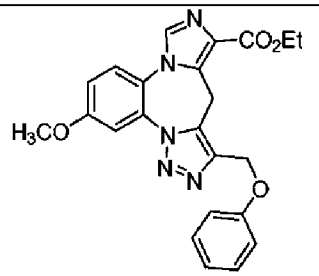
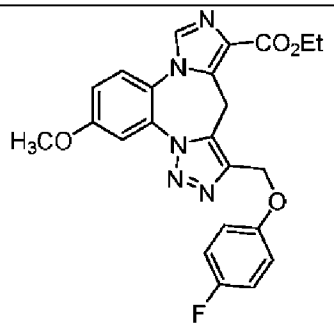
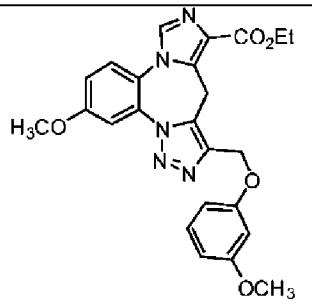
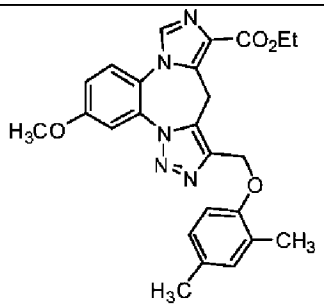
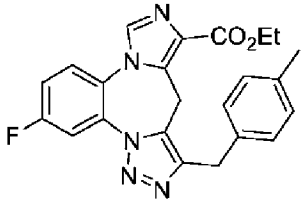
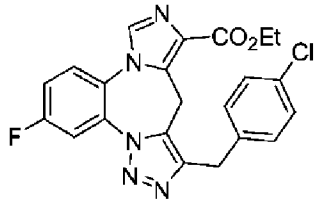
26. Способ лечения рака головного мозга у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.1-4 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.5-10.

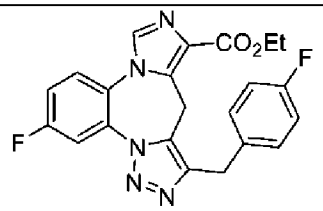
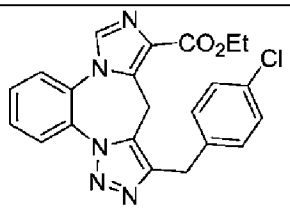
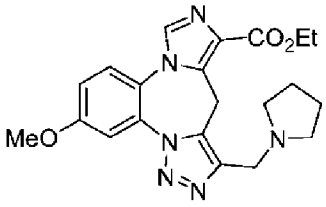
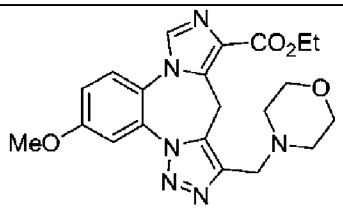
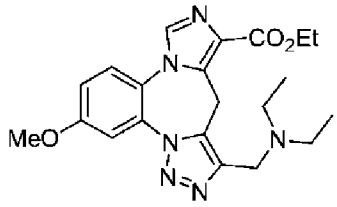
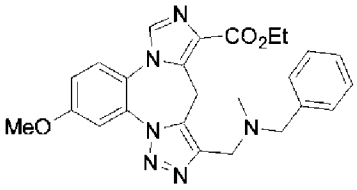
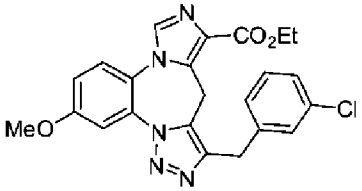
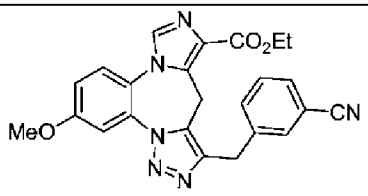
27. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с раком головного мозга, у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.1-4 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.5-10.

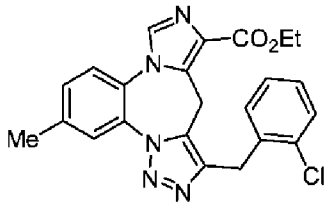
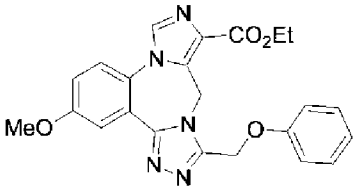
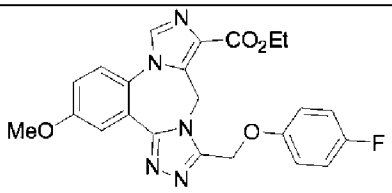
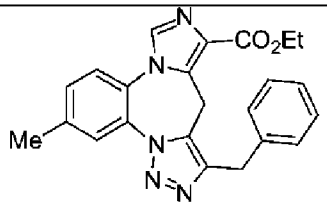
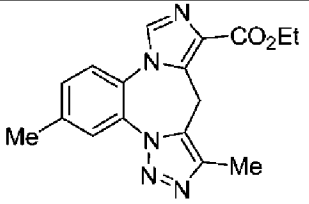
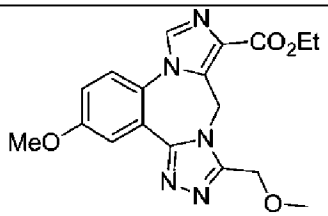
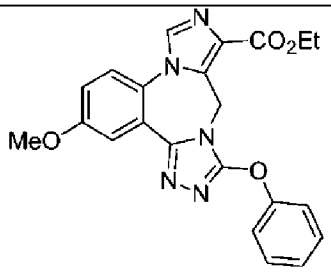
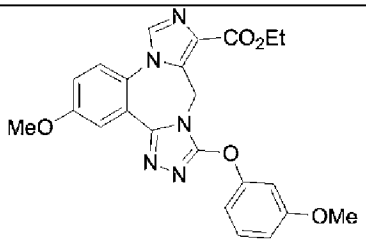
28. Способ по п.26 или 27, в котором соединение выбрано из:

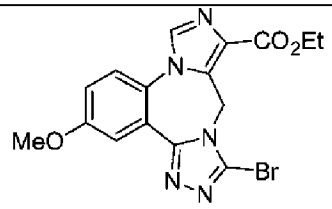
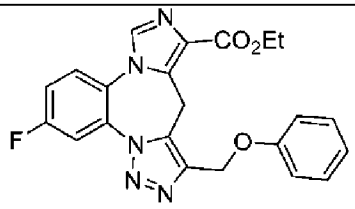
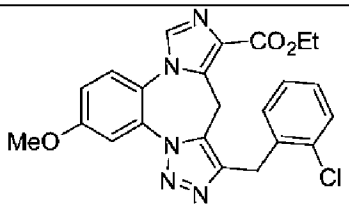
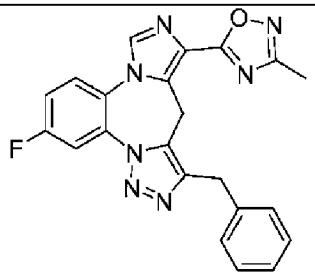
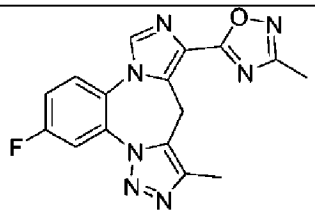
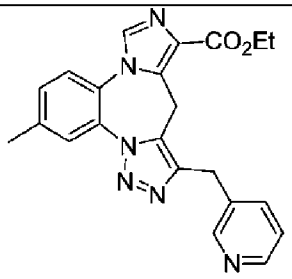
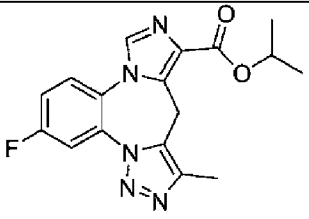
Соединение	Структура
1	

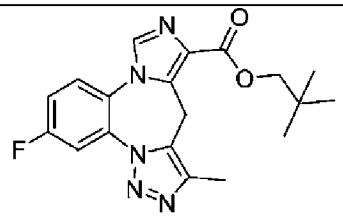
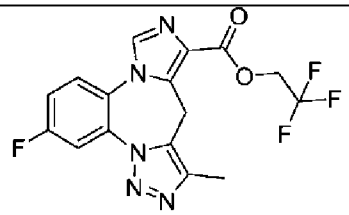
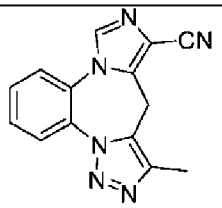
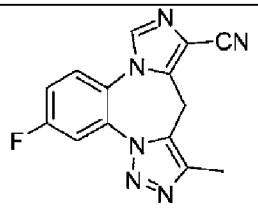
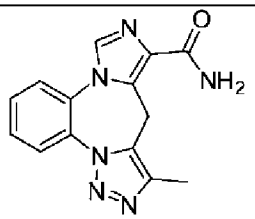
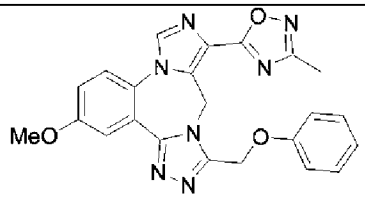
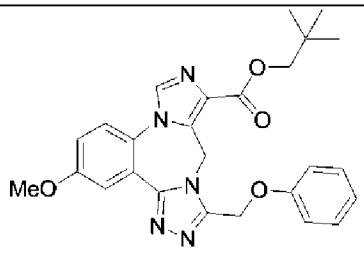
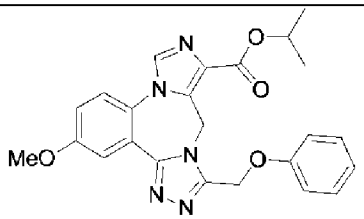
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

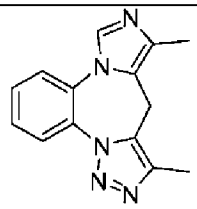
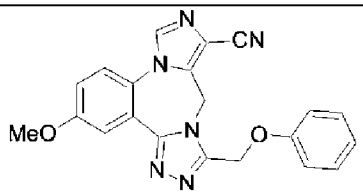
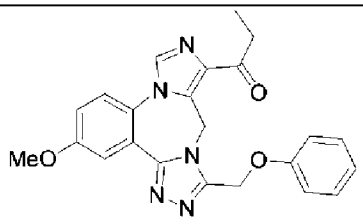
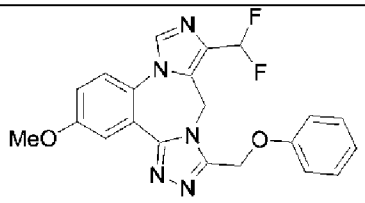
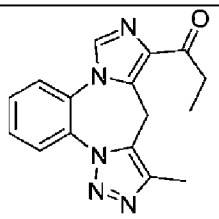
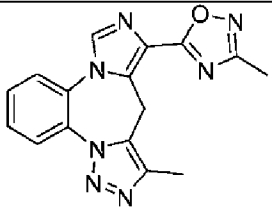
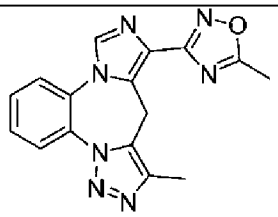
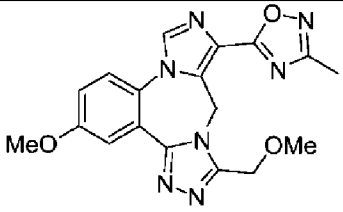
9	
10	
11	
12	
44	
45	

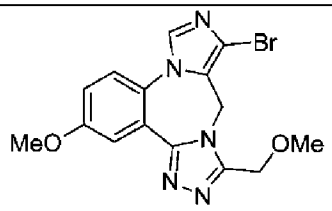
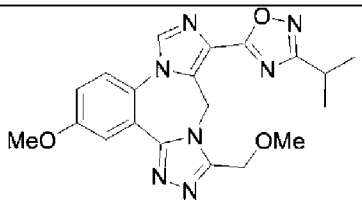
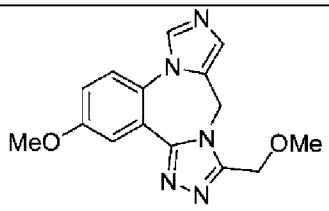
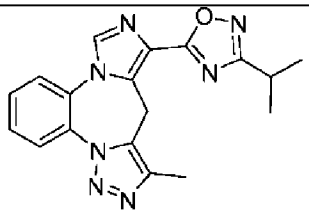
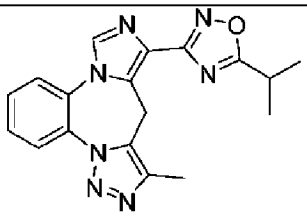
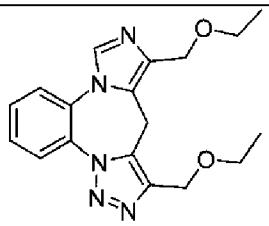
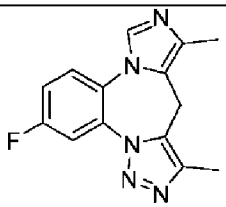
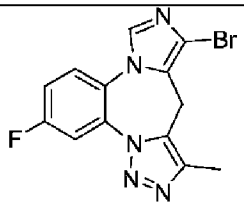
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

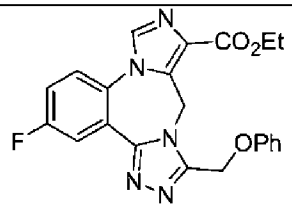
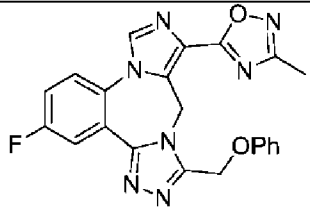
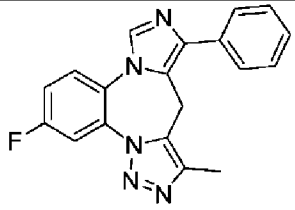
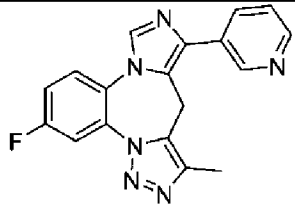
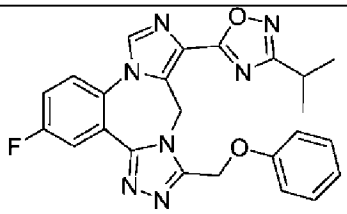
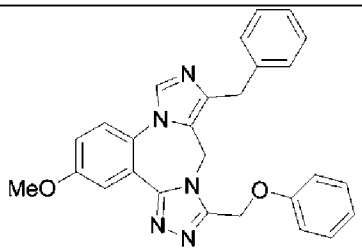
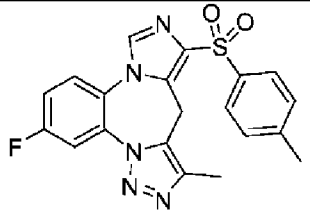
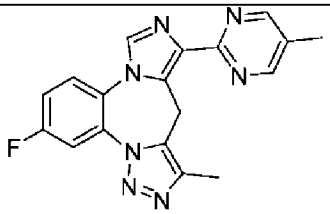
54	
55	
56	
101	
102	
103	
104	
105	

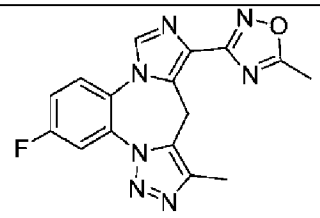
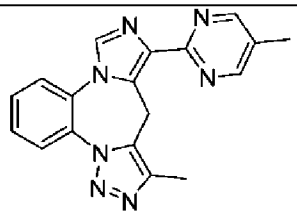
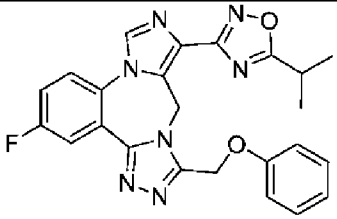
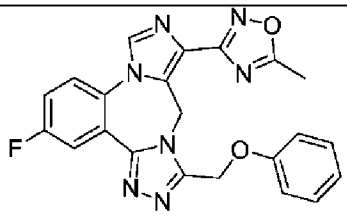
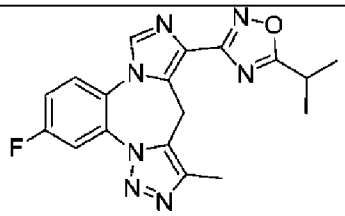
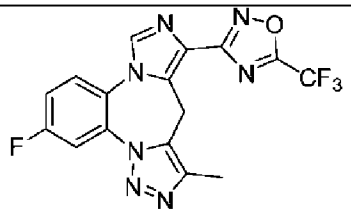
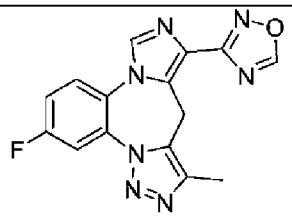
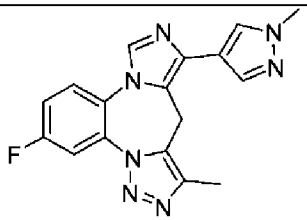
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

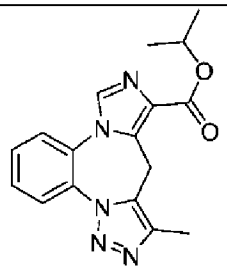
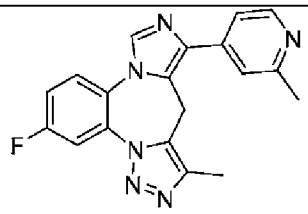
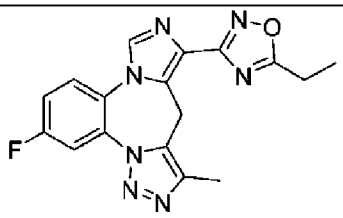
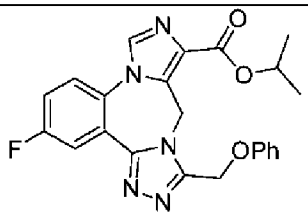
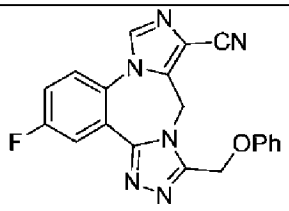
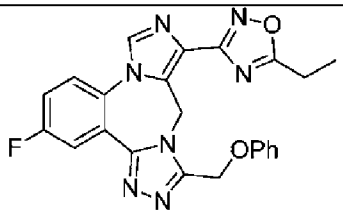
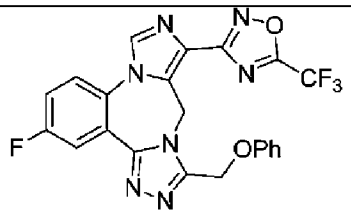
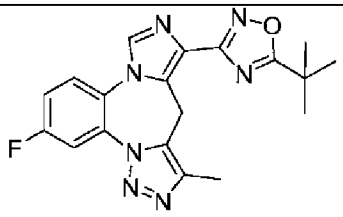
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

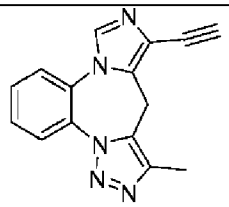
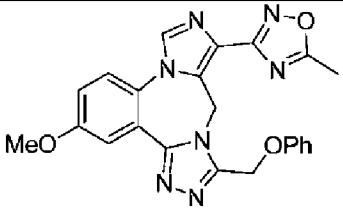
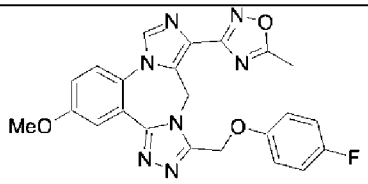
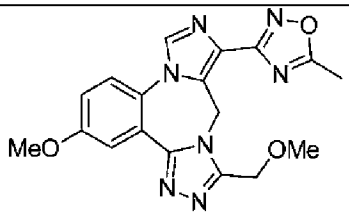
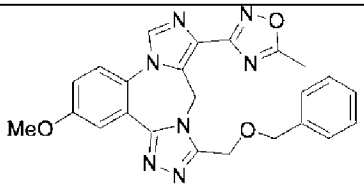
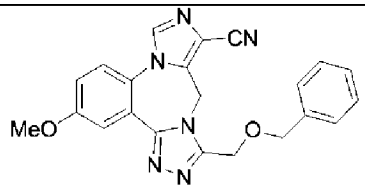
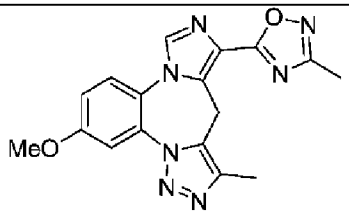
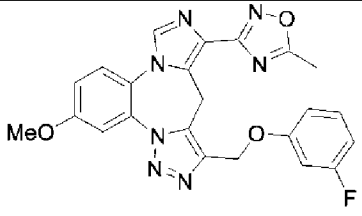
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

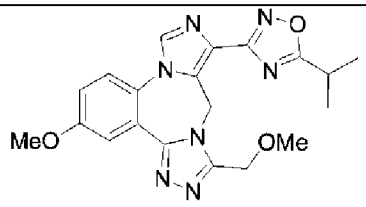
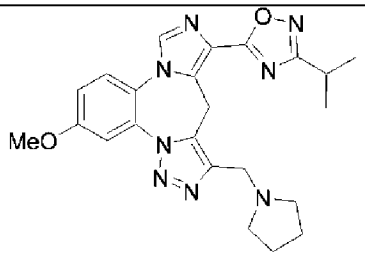
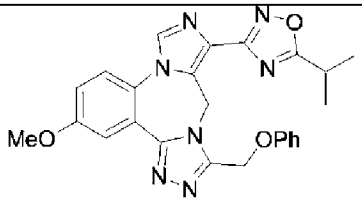
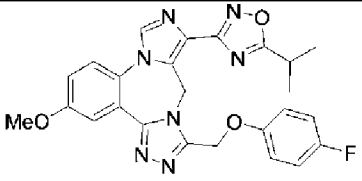
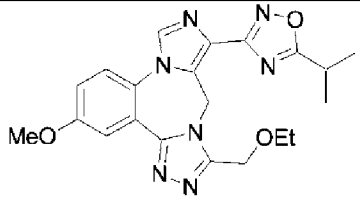
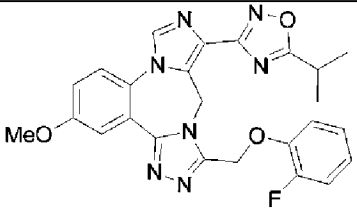
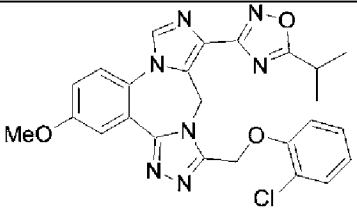
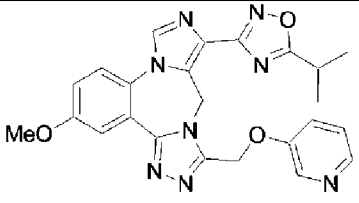
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

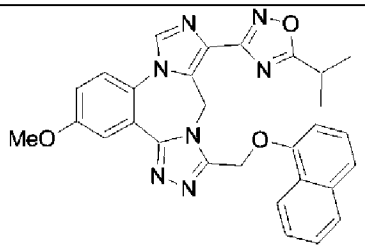
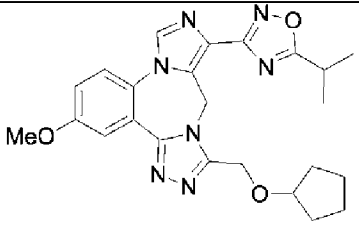
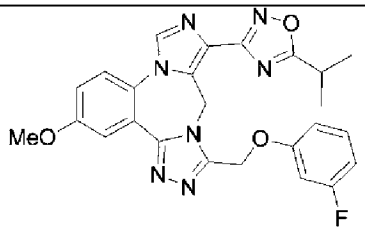
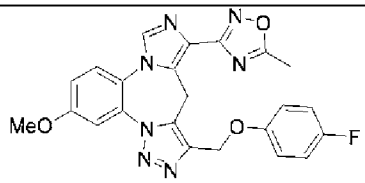
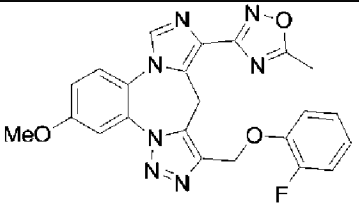
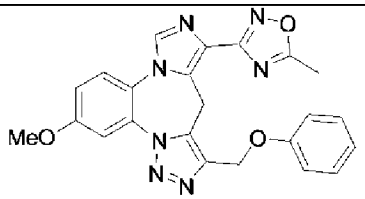
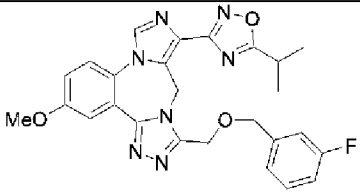
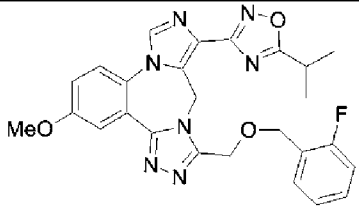
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

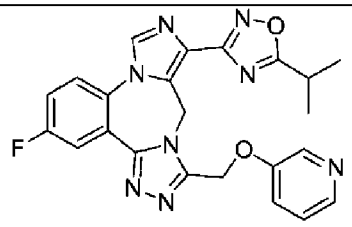
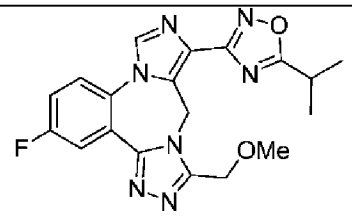
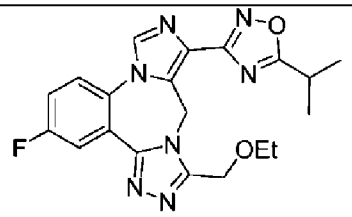
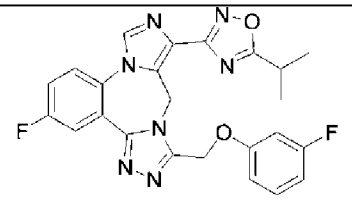
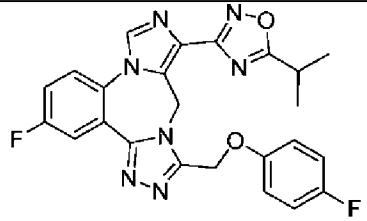
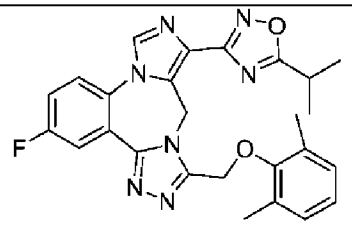
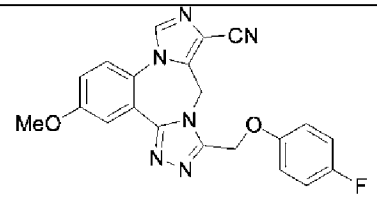
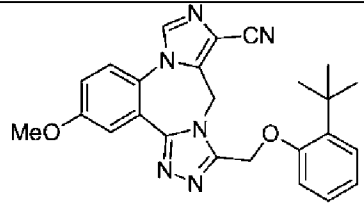
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

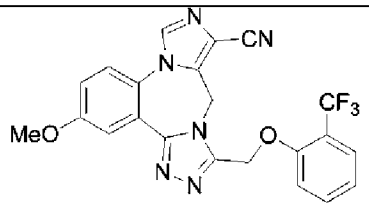
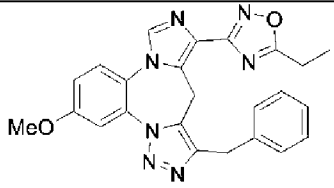
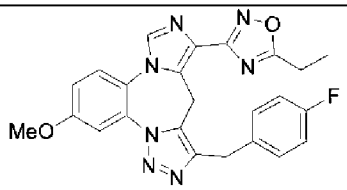
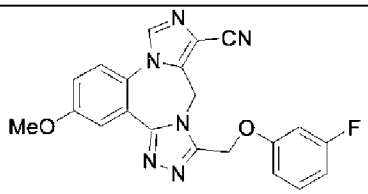
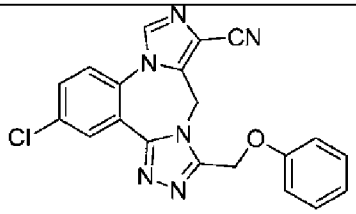
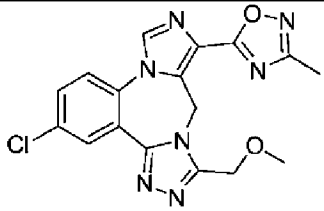
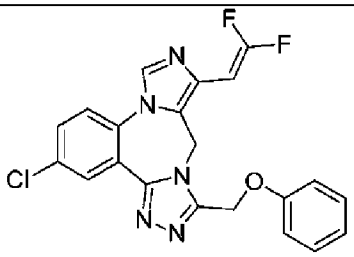
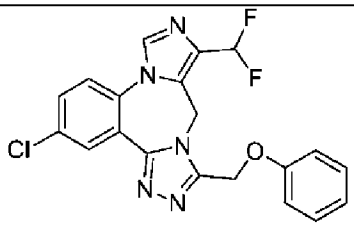
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

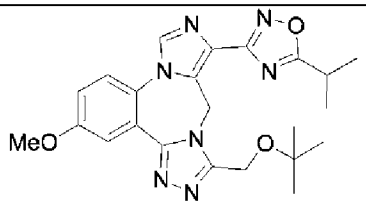
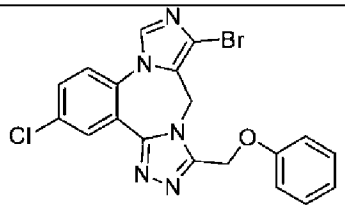
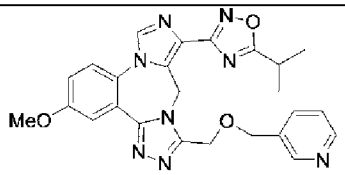
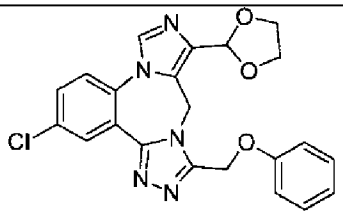
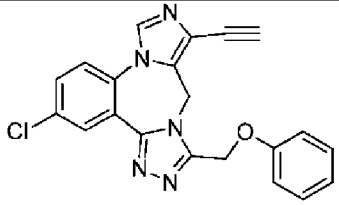
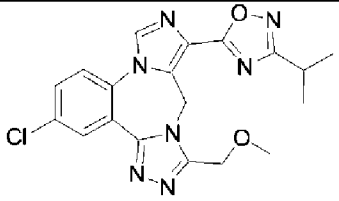
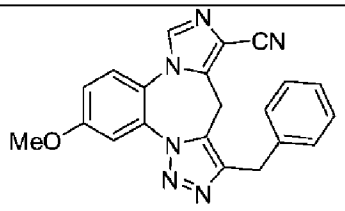
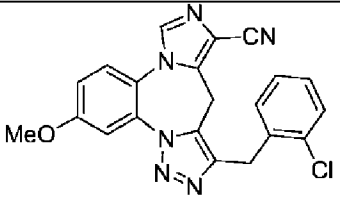
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

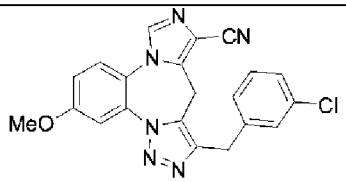
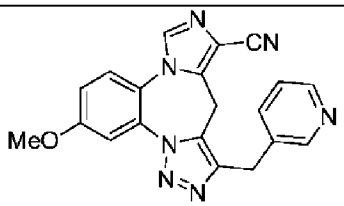
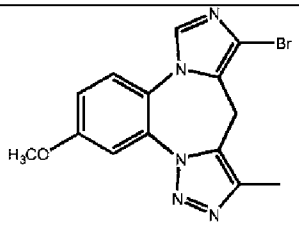
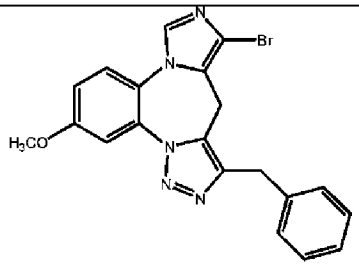
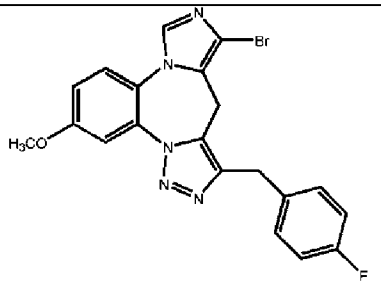
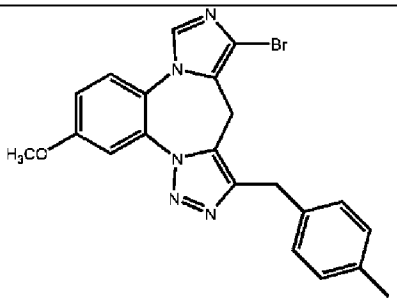
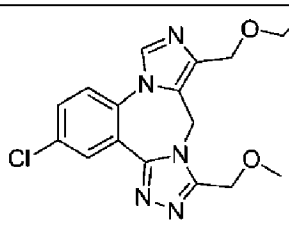
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

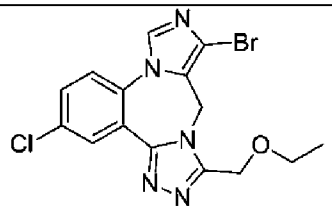
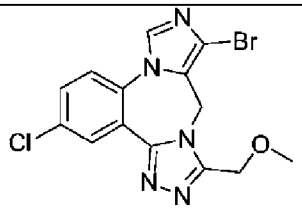
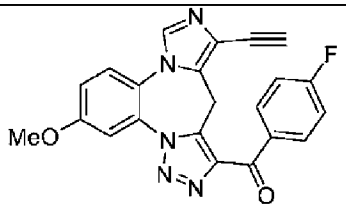
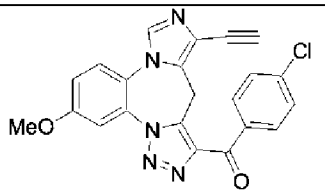
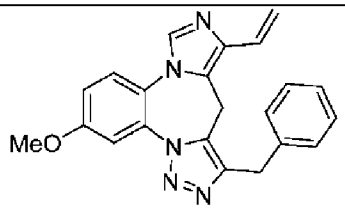
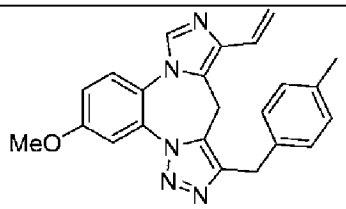
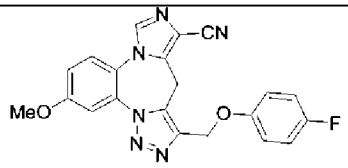
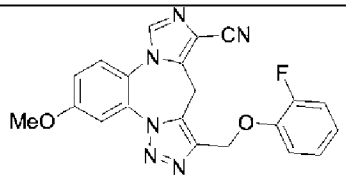
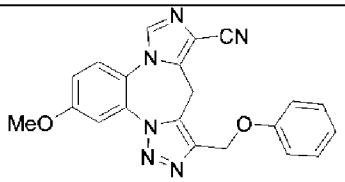
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

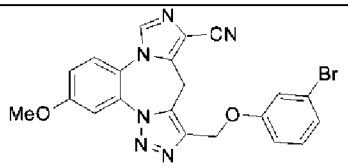
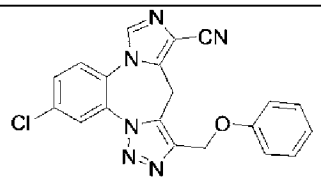
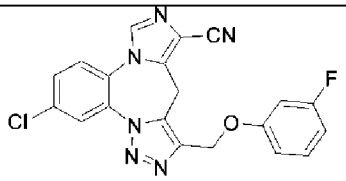
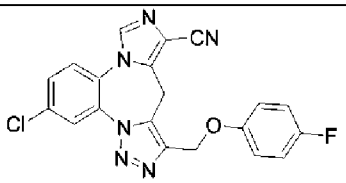
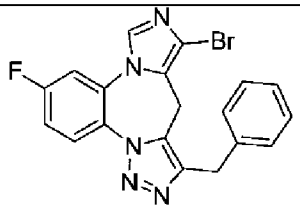
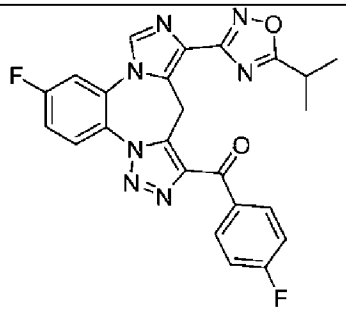
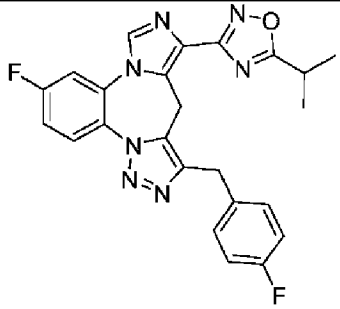
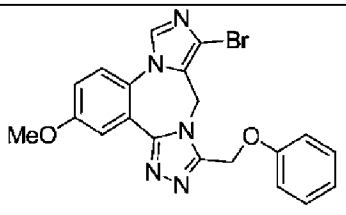
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

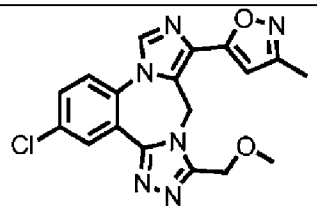
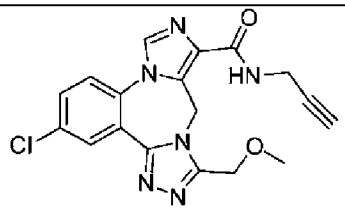
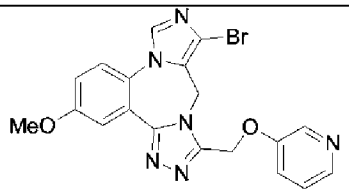
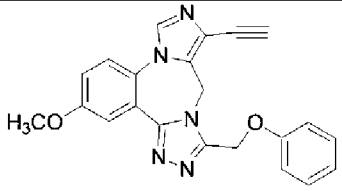
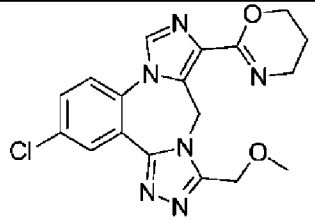
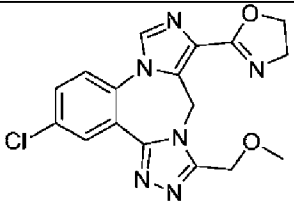
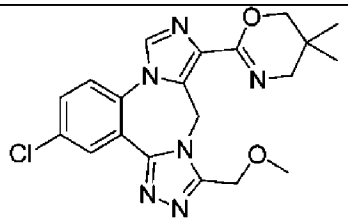
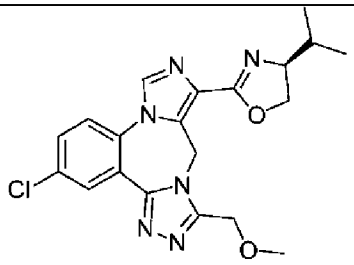
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

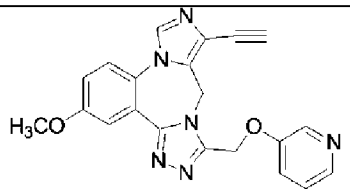
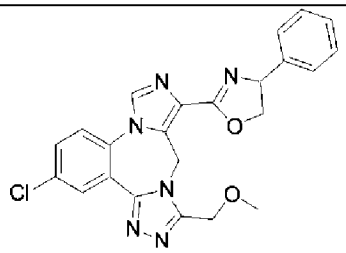
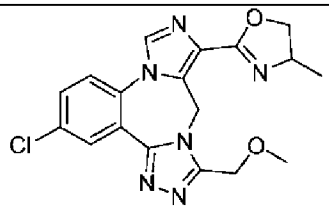
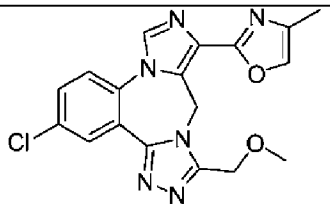
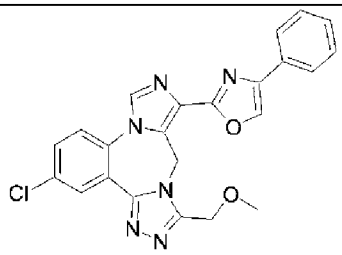
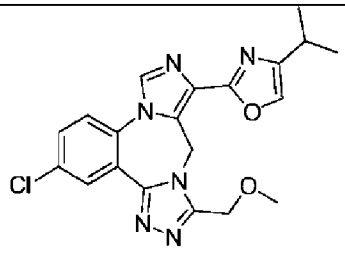
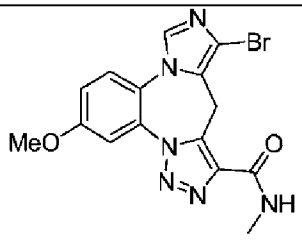
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

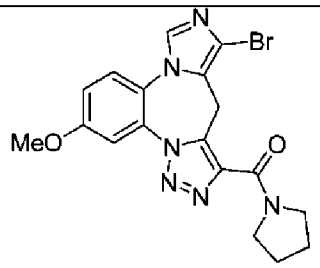
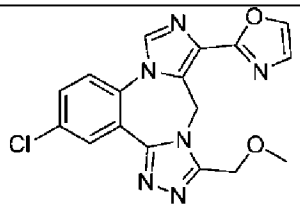
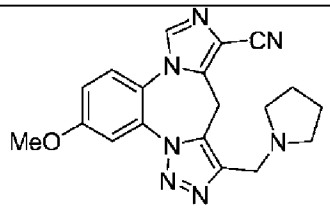
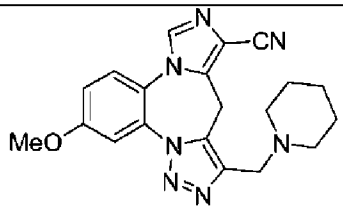
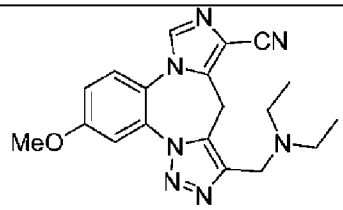
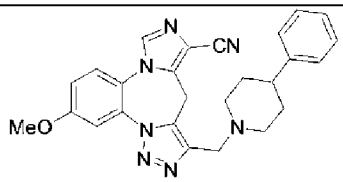
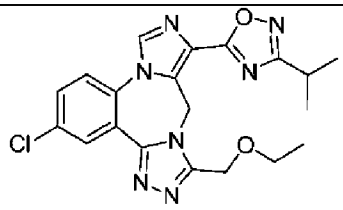
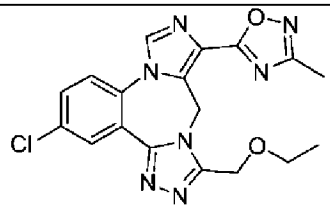
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

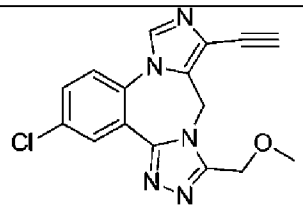
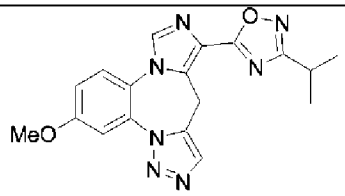
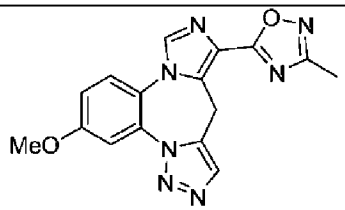
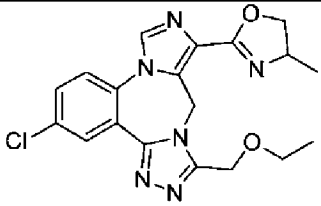
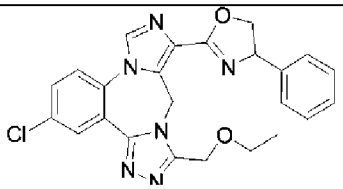
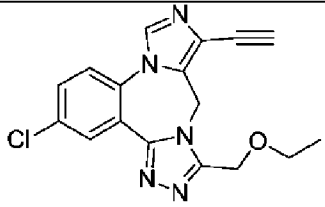
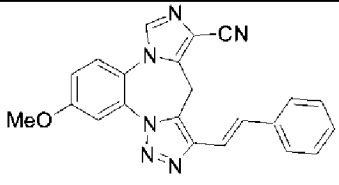
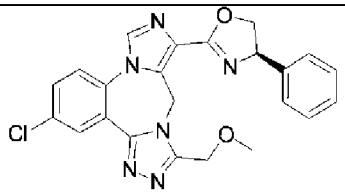
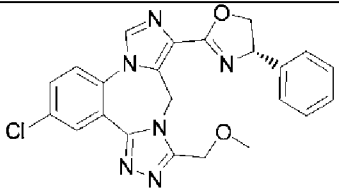
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

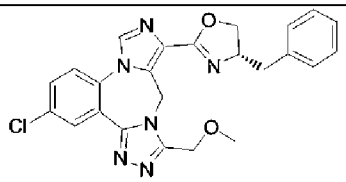
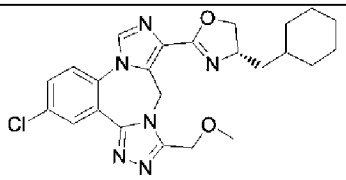
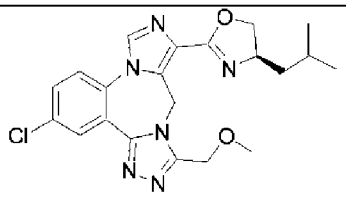
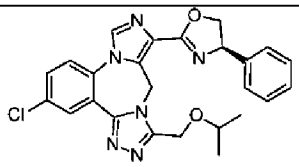
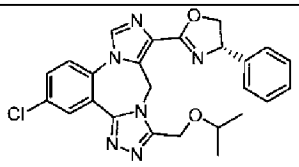
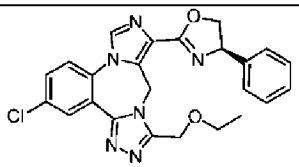
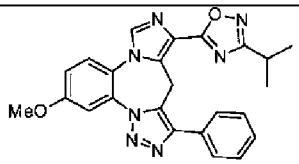
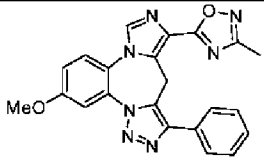
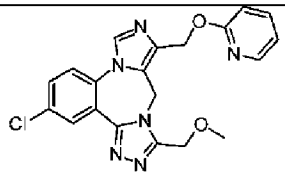
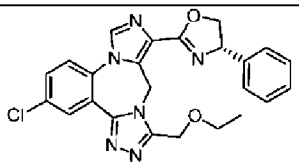
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	

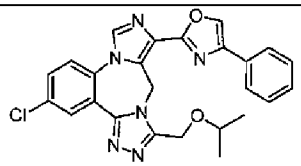
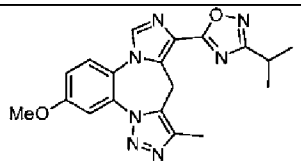
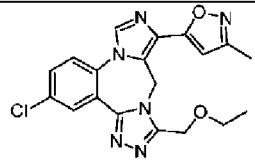
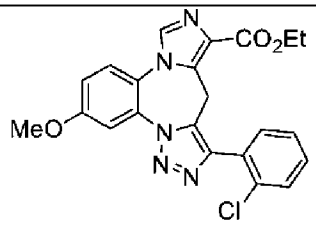
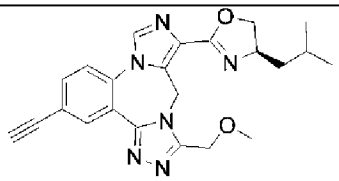
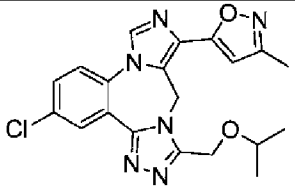
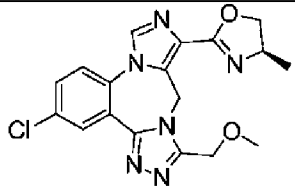
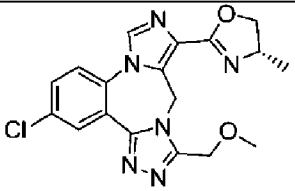
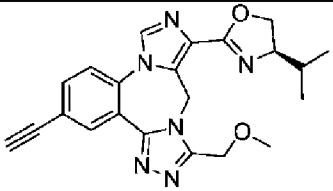
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	

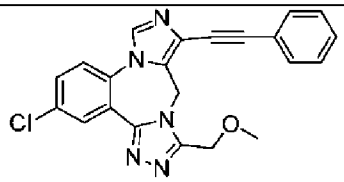
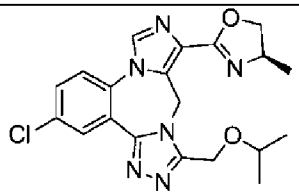
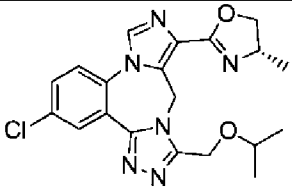
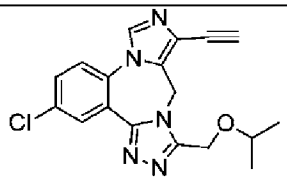
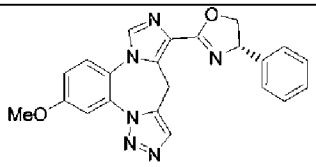
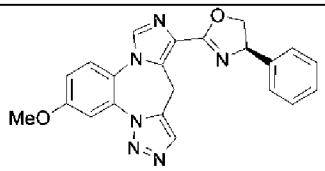
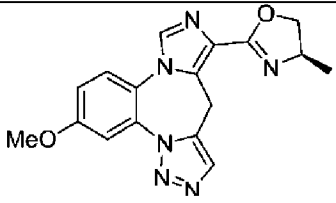
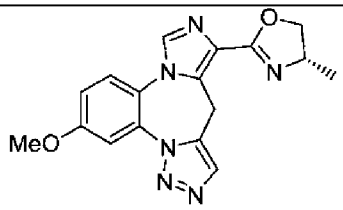
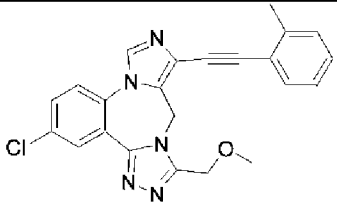
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

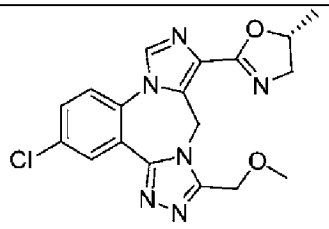
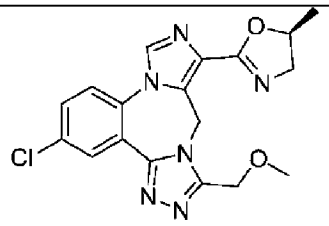
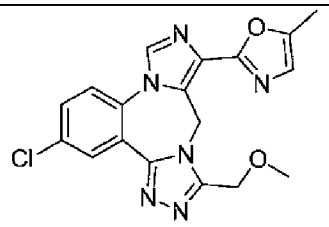
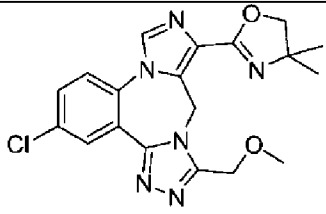
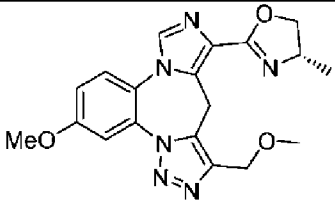
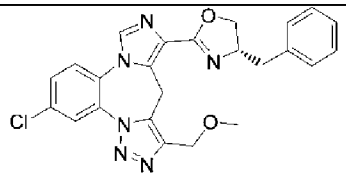
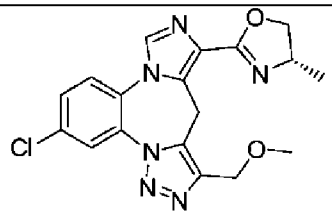
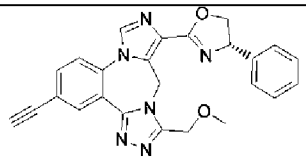
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

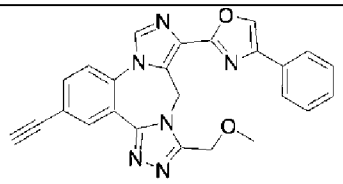
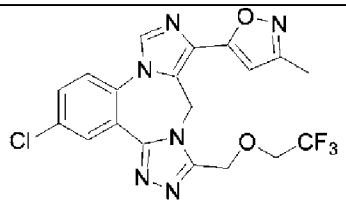
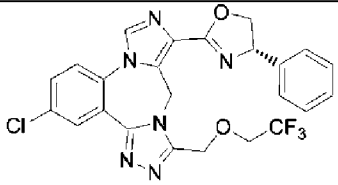
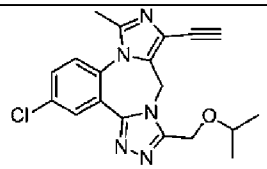
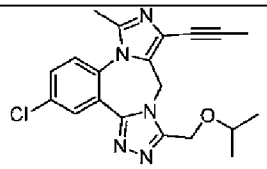
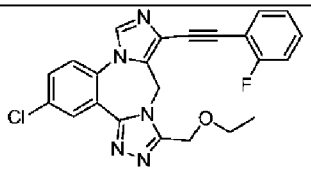
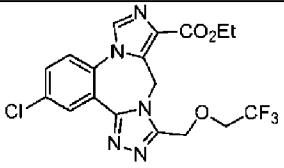
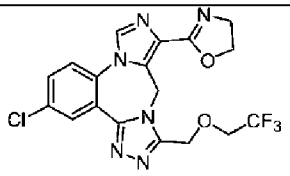
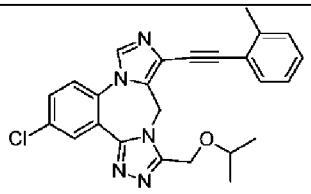
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

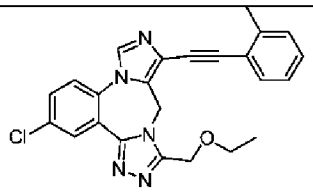
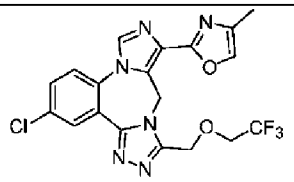
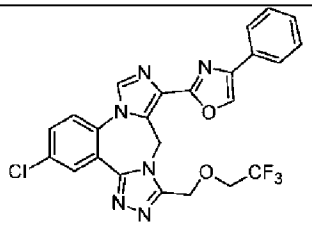
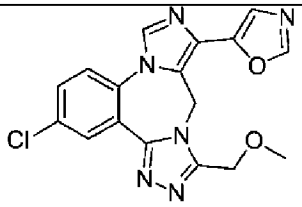
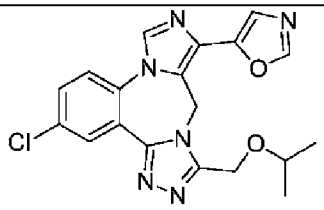
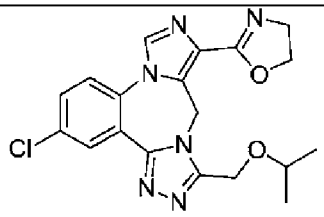
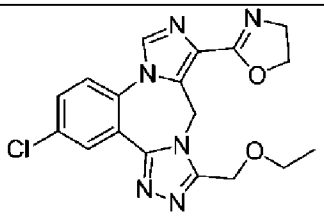
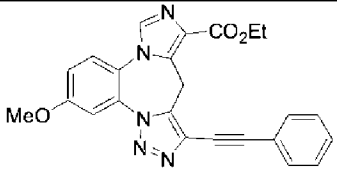
265	
266	
267	
268	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

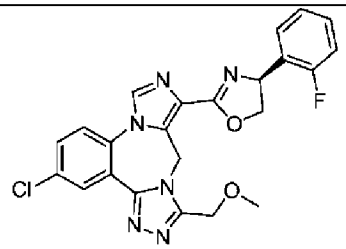
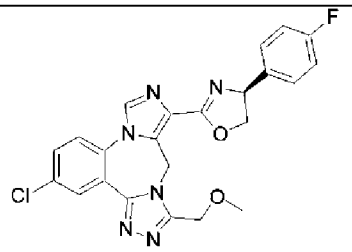
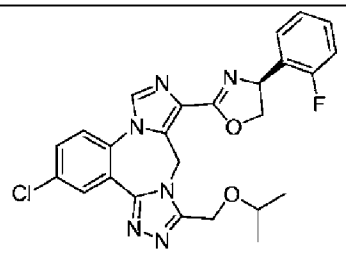
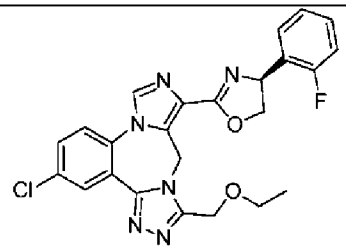
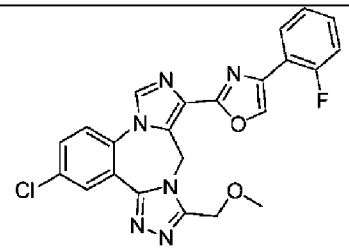
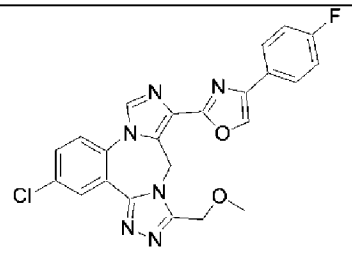
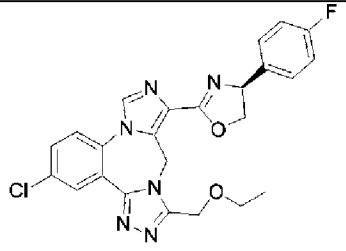
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	

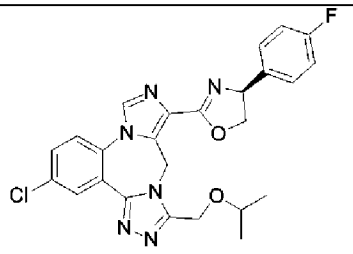
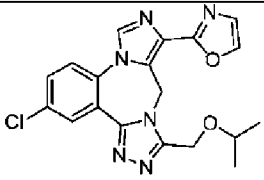
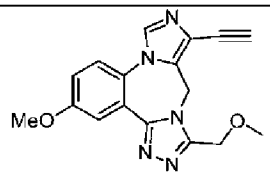
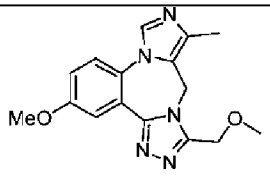
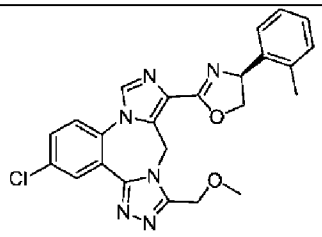
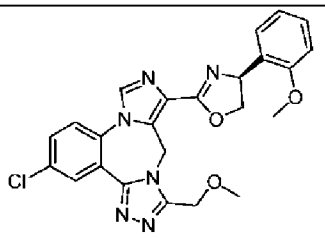
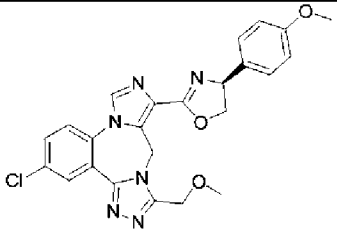
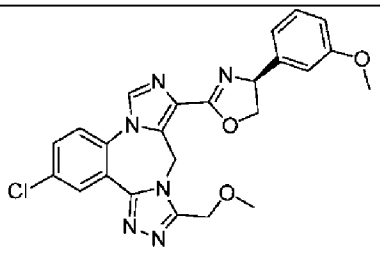
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	

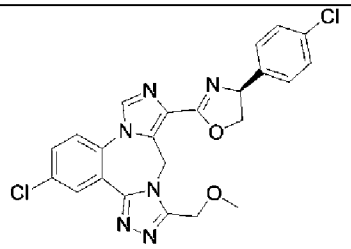
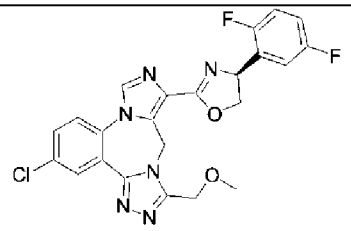
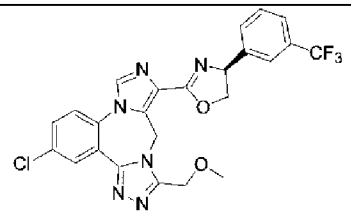
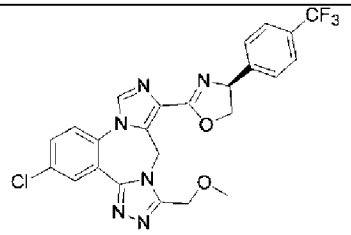
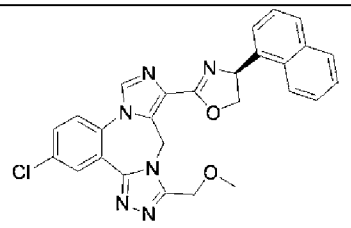
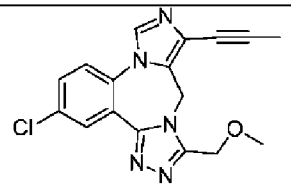
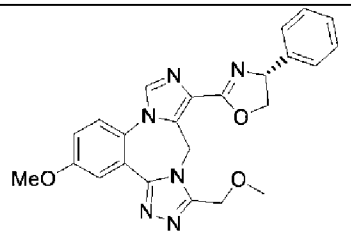
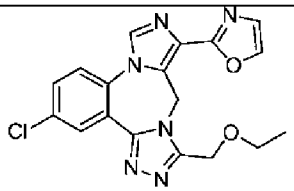
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	

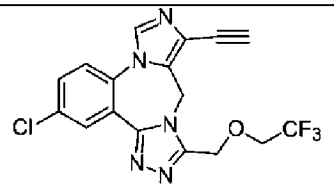
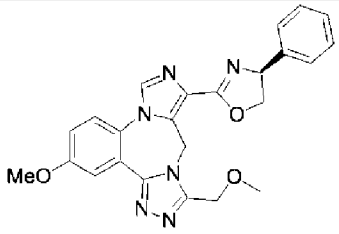
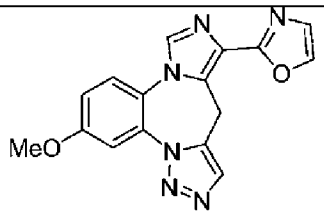
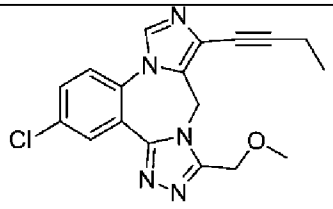
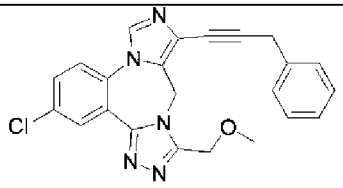
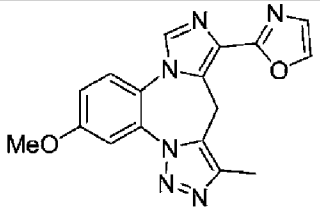
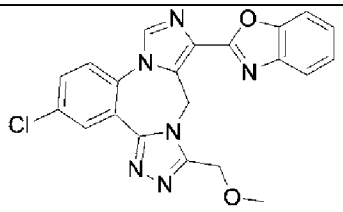
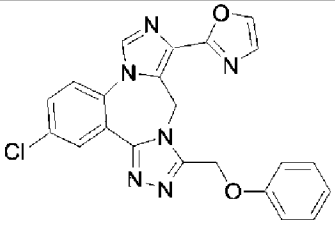
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

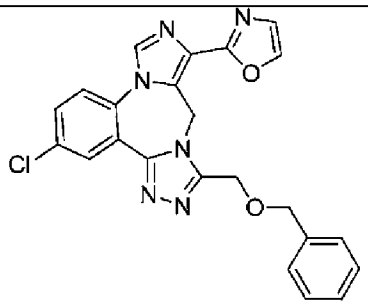
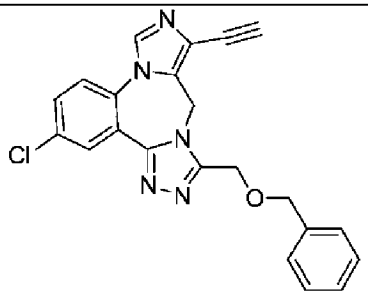
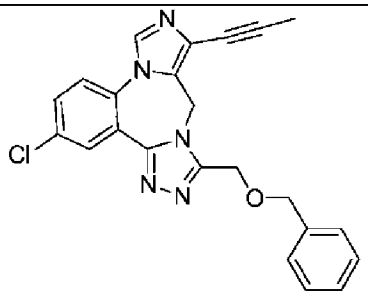
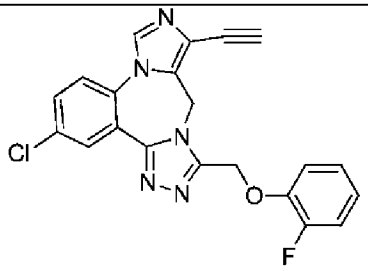
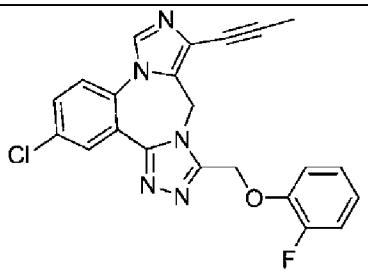
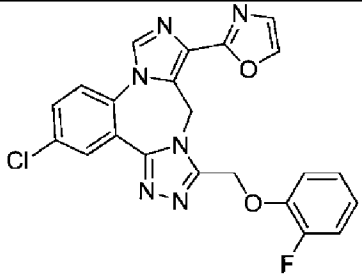
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	

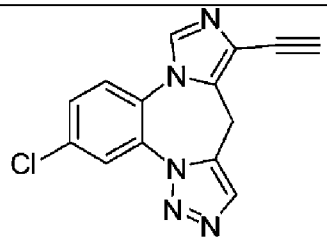
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

350	
351	
352	
353	
354	
355	

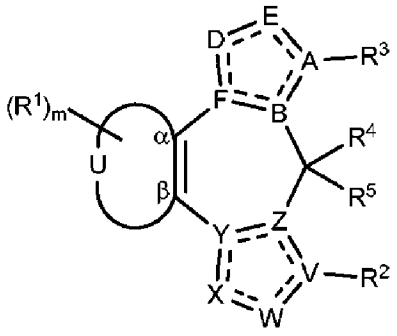
356	

или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

29. Способ по п.26 или 27, в котором указанный рак головного мозга представляет собой медуллобластому.

30. Способ по п.28, в котором указанный рак головного мозга представляет собой медуллобластому.

31. Соединение формулы **V**:



V,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

U и два атома углерода, обозначенные как α и β, вместе образуют 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота;

A представляет собой C, CR^6 или N;

B и F каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой B и F не могут оба представлять собой N;

D представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

E представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

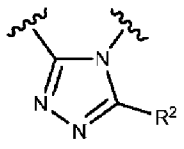
W представляет собой N, NR^7, CR^6 или $C(R^6)_2$;

X представляет собой N, NR^7, O, CR^6 или $C(R^6)_2$;

Y и Z каждый независимо выбран из C, CR^6 и N, в которой Y и Z не могут оба представлять собой N;

V представляет собой C или CR^6,

или когда Z представляет собой C или CR^6, V представляет собой C, CR^6 или N;

в которой, когда кольцо, образованное X, Y, Z, V и W, представляет собой  , тогда R^2 представляет собой $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, $-(CH_2)_pR^8$ и $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$; и в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-4;

p представляет собой целое число, выбранное из 2-4;

в каждом случае связь «$\overline{\overline{---}}$» представляет собой или одинарную связь, или двойную связь;

в каждом случае R^1, R^2, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}$-OR, $-(CR_2)_{0-3}$-C(O)NR$(CR_2)_{0-3}$R, $-(CR_2)_{0-3}$-C(O)NR$(CR_2)_{0-3}$OR, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}$NHC(O)R, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$, -C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, $-OP(O)(OR)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, -P(O)(H)(OR), C≡C-R^8, CH_2CF_3 и CHF_3;

в каждом случае R^8 представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

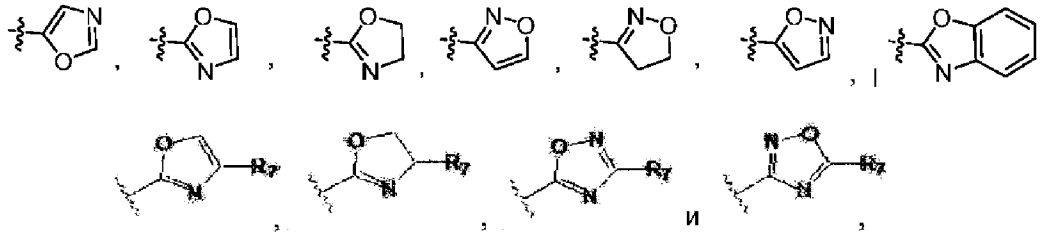
в которой каждый R^8, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

R^3 отсутствует или выбран из:

галогена, -R, -OR, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SiR_3$, $-N(R)_2$, -SR, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R$, $-(CR_2)_{1-3}R$, $-(CR_2)_{1-3}$-OR, $-(CR_2)_{0-3}$-C(O)NR$(CR_2)_{0-3}$R, $-(CR_2)_{0-3}$-C(O)NR$(CR_2)_{0-3}$OR, -C(O)R, -C(O)C(O)R, $-C(O)CH_2C(O)R$, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)OR, -C(O)C(O)OR, $-C(O)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, $-(CR_2)_{0-3}$NHC(O)R, -N(R)N(R)COR, -N(R)N(R)C(O)OR, $-N(R)N(R)CON(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(S)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, -N(COR)COR, -N(OR)R, $-C(=NH)N(R)_2$,

-C(O)N(OR)R, -C(=NOR)R, -OP(O)(OR)$_2$, -P(O)(R)$_2$, -P(O)(OR)$_2$, -P(O)(H)(OR), C≡C-R^9, COOMe, COOEt, -(C1-C6)алкил-C≡C-R^{10}, CH$_2$-OR^{10} и CH$_2$-O-CH$_2$-R^{10};

в которой каждый R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила, -C(O)-(C6-C10)арила,



в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, -CF$_3$, -OCF$_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -CH$_2$-(C3-C6)циклоалкила, -CH$_2$-(C6-C10)арила и -CH$_2$-5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой -(C1-C6)алкил, -(C3-C10)-циклоалкил, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^8 независимо замещен 0-5 R';

каждый R^{10} независимо представляет собой -(C3-C10)-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил-, (C6-C10)-арил или 5-10-членный гетероарил, в которой в каждом случае R^{10} независимо замещен 0-5 R';

каждый R независимо выбран из:

H-,

(C1-C12)-алифатического-,

(C3-C10)-циклоалкила-,

(C3-C10)-циклоалкенила-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

[(C3-C10)-циклоалкенил]-O-(C1-C12)-алифатического-,

(C6-C10)-арила-,

(C6-C10)-арил-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-O-(C1-C12)алифатического-,

(C6-C10)-арил-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

3-10-членного гетероциклила-,

(3-10-членный гетероциклил)-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-O-(C1-C12)алифатического-,

(3-10-членный гетероциклил)-N(R'')-(C1-C12)алифатического-,

5-10-членного гетероарила-,

(5-10-членный гетероарил)-(C1-C12)-алифатического-,

(5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C12)-алифатического- и

(5-10-членный гетероарил)-N(R'')-(C1-C12)-алифатического-;

в которой указанный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, и указанный гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O и S;

в которой в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

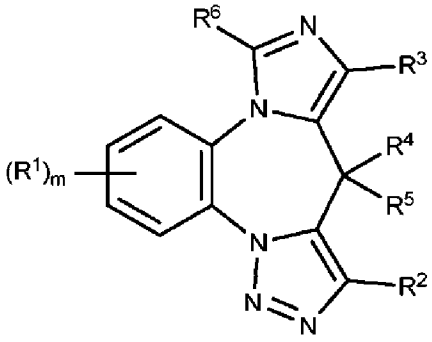
или когда две группы R связаны с одним и тем же атомом, две группы R могут быть взяты вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного ароматического или неароматического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, NH, O, S, SO и SO_2, в которой указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R' и в которой указанное кольцо необязательно конденсировано с (C6-C10)арилом, 5-10-членным гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или 3-10-членным гетероциклилом;

в которой в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, -C(O)OR'', $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C1-C6)-алкила, -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила-, (C6-C10)-

арила-, (5-10-членный гетероарил)-(C1-C6)-алкила-, (C6-C10)-арил-(C1-C6)-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-O-(C1-C6)-алкила- и (C6-C10)-арил-O-(C1-C6)-алкила-, в которой в каждом случае R'' независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из: галогена, -R°, -OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, -C(O)OR°, $-NO_2$, -NCS, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: -(C1-C6)-алифатического, (C3-C6)-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила- и (C6-C10)-арила-.

32. Соединение формулы **VI**:



VI,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

m равно 0-3;

каждый R^1 независимо выбран из: -галогена, -OMe, $-C\equiv C-R^8$, -CN, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила и -(C3-C6)циклоалкила;

в которой R^8 представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

в которой каждый R^8, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

R^2 представляет собой -галоген, $-(CR_2)_{1-3}-OR$, $-(CR_2)_{1-3}-O(CR_2)_{1-3}-R$, -H, -(C1-C6)алкил, -(C6-C10)арил, (C6-C10)арил-(C1-C6)алкил-, -5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкил- или $-OR^9$;

в которой в каждом случае R независимо выбран из -H, -(C1-C6)алкила, (C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, (C6-C10)-

арил-(C1-C12)алифатического, 5-10-членный гетероарил-(C6-C10)алкила- или -(C3-C6)циклоалкила;

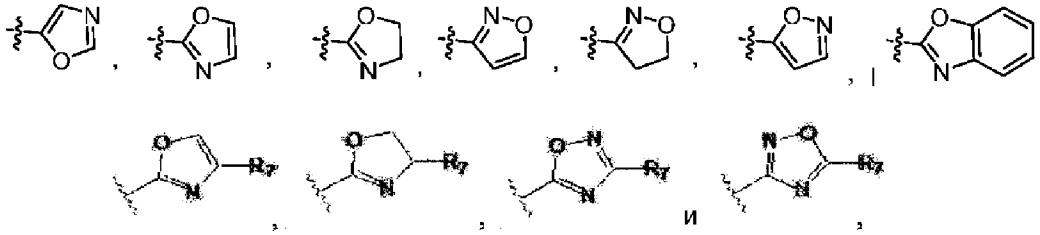
в которой каждый R, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или -O-(C1-C6)алкилом,

в которой R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила и -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

R^3 выбран из: -галогена, -CN, $-C{\equiv}CR^9$, COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкил-C≡C-R^{10}, $-CH_2-O-R^{10}$, $-CH_2-O-CH_2-R^{10}$



в которой R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила и -C(O)-(C6-C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C6-C10)арила и $-CH_2-$5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила; в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

в которой R^3 замещен 0-5 R';

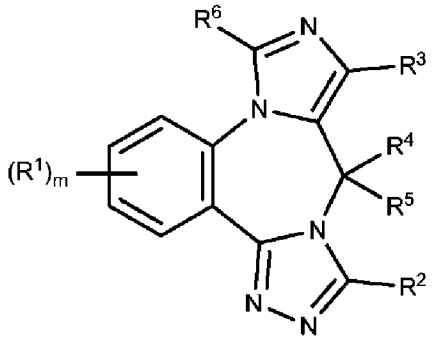
в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H, –(C1–C6)алкил или –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил; причем (C6–C10)арил независимо замещен 0–5 –галогеном;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– или (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–5 заместителями, выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила.

33. Соединение формулы **VII**:



VII,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

m равно 0–3;

каждый R^1 независимо выбран из: –галогена, –OMe, $-C\equiv C-R^9$, –CN, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила и –(C3–C6)циклоалкила;

в которой R^9 представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–

(C6-C10)арил, -(C6-C10)арил, -5-10-членный гетероарил или -(C1-C6)алкил-5-10-членный гетероарил;

в которой каждый R^9, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

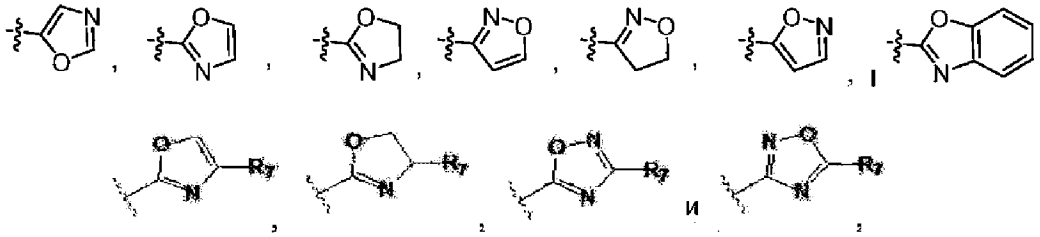
R^2 представляет собой $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C6-C10)-арил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкил-, -(C3-C6)циклоалкил, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арил или -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкил;

в которой каждый R^8, за исключением -H и -(C1-C6)алкила, независимо замещен 0-5 -галогеном, -(C1-C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O-(C1-C6)алкилом;

в которой n представляет собой целое число от 0 до 4;

в которой R^2 независимо замещен 0-5 R';

R^3 выбран из: -галогена, -CN, $-C{\equiv}CR^9$, COOMe, -COOEt, -(C1-C6)алкил-$C{\equiv}C-R^{10}$, $-CH_2-O-R^{10}$, $-CH_2-O-CH_2-R^{10}$



в которой R^9 выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C1-C6)алкил-(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила и -C(O)-(C6-C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2-$(C6-C10)арила и $-CH_2-$5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

в которой R^3 замещен 0–5 R′;

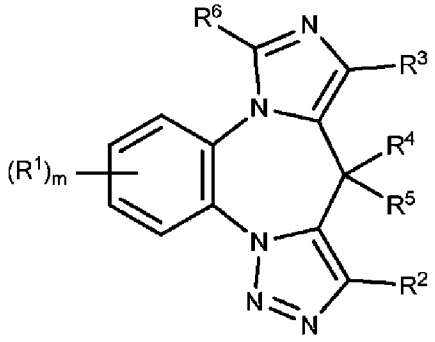
в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H или –(C1–C6)алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1–C6)алкил;

в которой в каждом случае R′ независимо выбран из галогена, –R′′, –OR′′, оксо, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, –C(O)OR′′, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$, –OMe;

в которой в каждом случае R′′ независимо выбран из H, –(C1–C6)–алкила, –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила–, (C6–C10)–арила–, (5–10–членный гетероарил)–(C1–C6)–алкила–, (C6–C10)–арил–(C1–C6)–алкила–, (5–10–членный гетероарил)–O–(C1–C6)–алкила– и (C6–C10)–арил–O–(C1–C6)–алкила–, в которой в каждом случае R′′ независимо замещен 0–5 R^t, независимо выбранными из: галогена, –R°, –OR°, оксо, $-CH_2OR°$, $-CH_2N(R°)_2$, $-C(O)N(R°)_2$, $-C(O)OR°$, $-NO_2$, –NCS, –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R°)_2$, в которой в каждом случае R° независимо выбран из: –(C1–C6)–алифатического, (C3–C6)–циклоалкила, 3–6–членного гетероциклила, 5–10–членного гетероарила– и (C6–C10)–арила–.

34. Соединение формулы **VIII**:



VIII,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

m равно 0–3;

каждый R^1 независимо выбран из: –галогена, –OMe, $-C\equiv C-R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$,

в которой R^8 представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил, –(C6–C10)арил, –5–10–членный гетероарил или –(C1–C6)алкил–5–10–членный гетероарил;

в которой каждый R^8, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $–CF_3$, $–OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

R^2 представляет собой –H, CH_2–OR, CH_3, CH_2–фенил;

в которой в каждом случае R независимо выбран из –(C1–C6)алкила, (C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, (C6–C10)–арил–(C1–C12)алифатического, 5–10–членный гетероарил–(C6–C10)алкила– или –(C3–C6)циклоалкила;

в которой каждый R, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $–CF_3$, $–OCF_3$ или –O–(C1–C6)алкилом,

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $–CF_3$, $–OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

R^3 выбран из: $–C{\equiv}CR^9$, –(C1–C6)алкил–C≡C–R^{10}, $–CH_2–O–R^{10}$,



,

,

и

,

в которой R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкил–5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкила и –C(O)–(C6–C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0–5 R^{11};

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из –галогена, $–CF_3$, $–OCF_3$, –OMe, –(C6–C10)арила, –(C1–C6)алкила и –5–10–членного гетероарила,

в которой R^{10} выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C3–C6)циклоалкила, $–CH_2$–(C3–C6)циклоалкила, $–CH_2$–(C6–C10)арила и $–CH_2$–5–10–членного гетероарила,

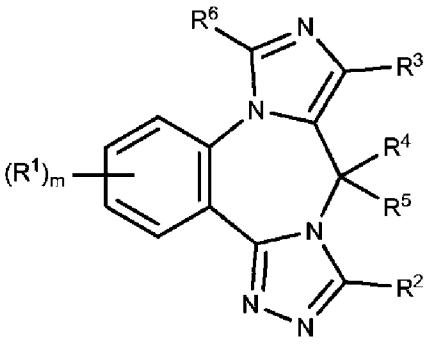
в которой каждый R^{10} независимо замещен 0–5 R′;

в которой R^7 выбран из –(C1–C6)алкила, –(C3–C6)циклоалкила, –5–10–членного гетероарила, –(C6–C10)арила, –(C6–C10)арил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкила, и –5–10–членного гетероарила; в которой каждый R^7 независимо замещен 0–5 R′;

в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой –H, –(C1–C6)алкил или –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил; причем (C6–C10)арил независимо замещен 0–5 –галогеном;

каждый R^6 независимо представляет собой –H или –(C1-C6)алкил.

35. Соединение формулы **IX**:



IX,

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморфная модификация, изомер, или их комбинация, в которой:

каждый R^1 независимо выбран из: –Cl, –OMe, $-C\equiv C-R^9$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

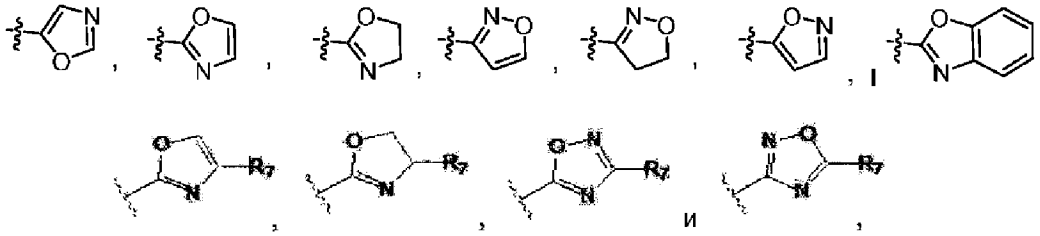
в которой R^9 представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил, –(C6–C10)арил, –5–10–членный гетероарил или –(C1–C6)алкил–5–10–членный гетероарил;

в которой каждый R^9, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

R^2 представляет собой –H, CH_2OR^8, CH_3, CH_2–фенил, в которой в каждом случае R^8 независимо представляет собой –H, –(C1–C6)алкил, –(C6–C10)–арил, 5–10–членный гетероарил, 5–10–членный гетероарил–(C1–C6)алкил–, –(C3–C6)циклоалкил, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арил или –(C1–C6)алкил–(C3–C6)циклоалкил;

в которой каждый R^8, за исключением –H и –(C1–C6)алкила, независимо замещен 0–5 –галогеном, –(C1–C6)алкилом, $-CF_3$, $-OCF_3$ или O–(C1–C6)алкилом;

R^3 выбран из: $-C\equiv CR^9$, –(C1–C6)алкил–$C\equiv C-R^{10}$,



в которой R^9 выбран из –H, –(C1–C6)алкила, –(C6–C10)арила, –5–10–членного гетероарила, –(C1–C6)алкил–(C6–C10)арила, –(C1–

C6)алкил-5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, -(C1-C6)алкил-(C3-C6)циклоалкила и -C(O)-(C6-C10)арила;

в которой каждый R^9 независимо замещен 0-5 R^{11};

в которой R^{10} выбран из -H, -(C1-C6)алкила, -(C6-C10)арила, -5-10-членного гетероарила, -(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2$-(C3-C6)циклоалкила, $-CH_2$-(C6-C10)арила и $-CH_2$-5-10-членного гетероарила,

в которой каждый R^{10} независимо замещен 0-5 R';

в которой в каждом случае R^{11} независимо выбран из -галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OMe, -(C6-C10)арила, -(C1-C6)алкила и -5-10-членного гетероарила,

в которой R^7 выбран из -(C1-C6)алкила, -(C3-C6)циклоалкила, -5-10-членного гетероарила, -(C6-C10)арила, -(C6-C10)арил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членный гетероарил-(C1-C6)алкила, и -5-10-членного гетероарила,

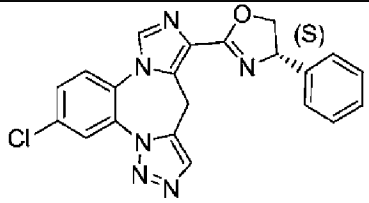
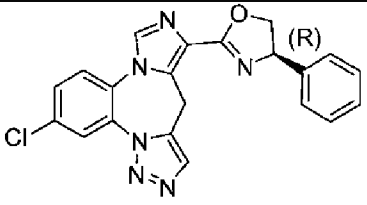
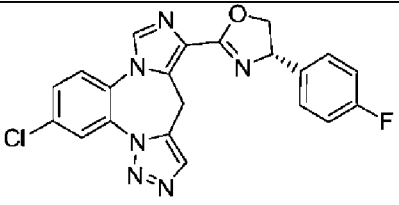
в которой каждый R^7 независимо замещен 0-5 R';

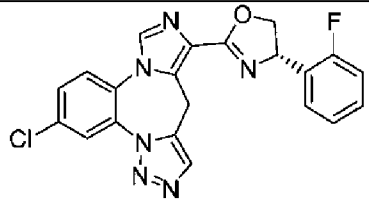
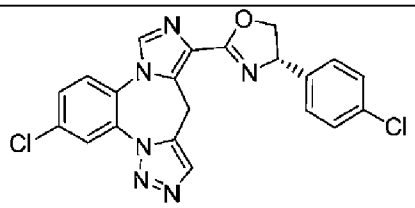
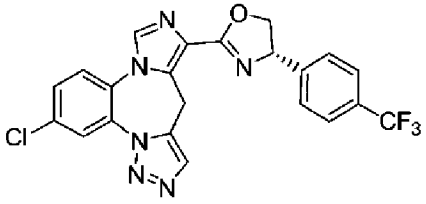
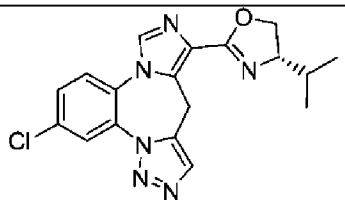
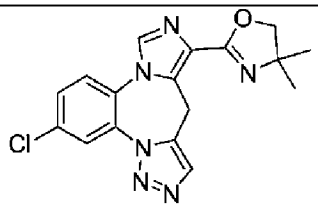
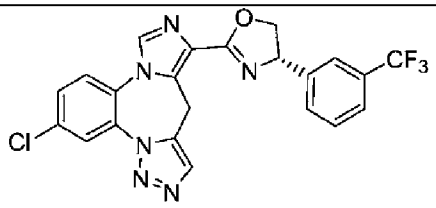
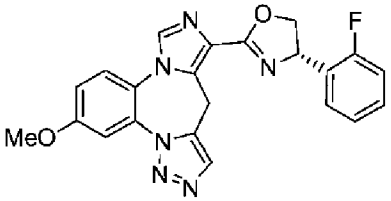
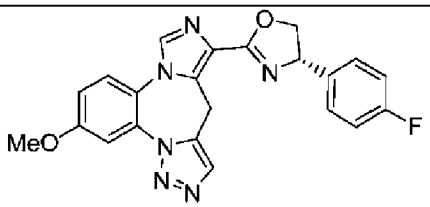
в которой R^3 замещен 0-5 R';

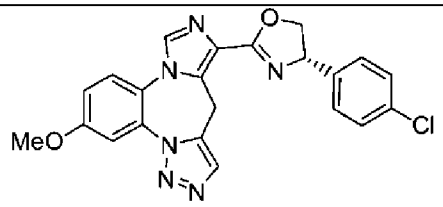
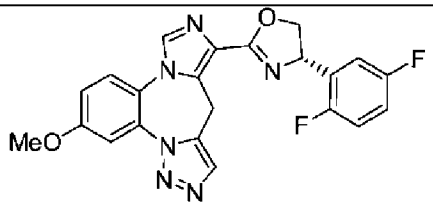
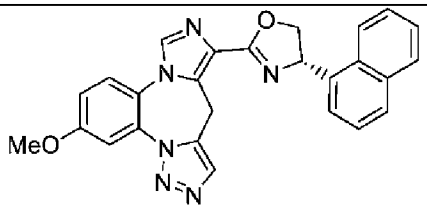
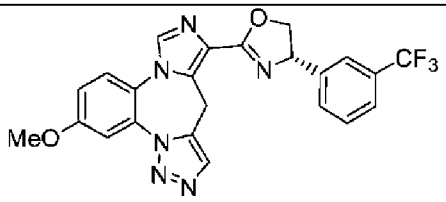
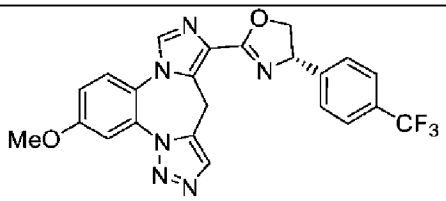
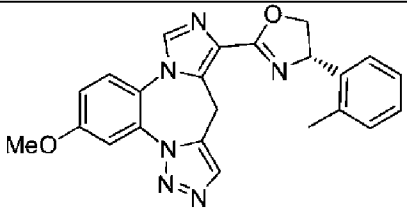
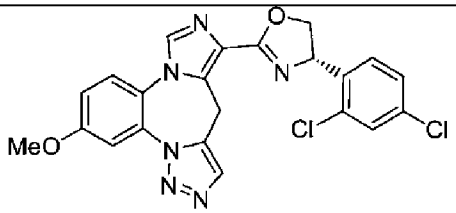
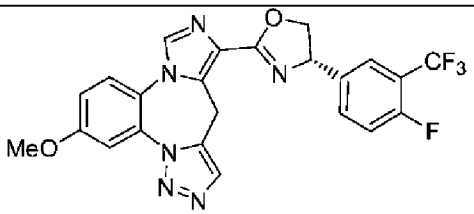
в каждом случае R^4 и R^5 независимо представляют собой -H или -(C1-C6)алкил;

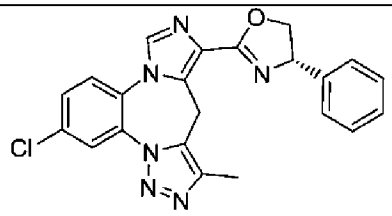
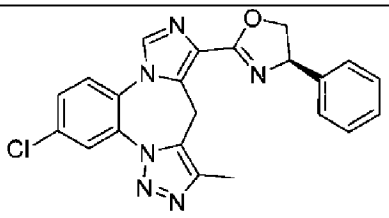
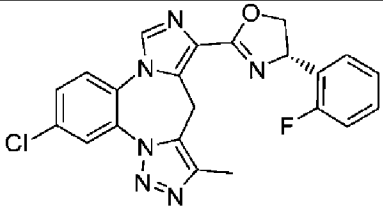
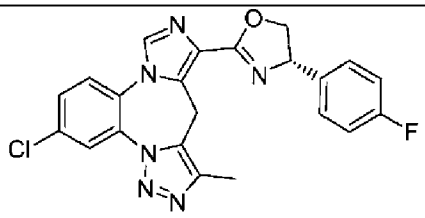
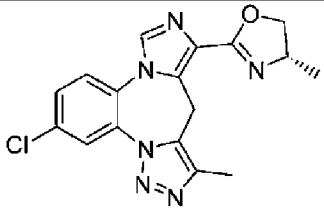
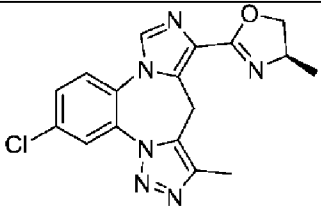
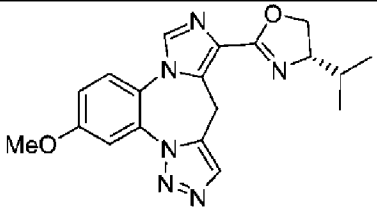
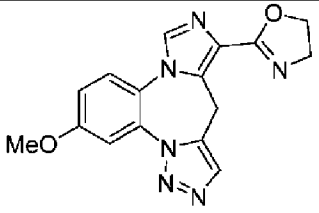
каждый R^6 независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил.

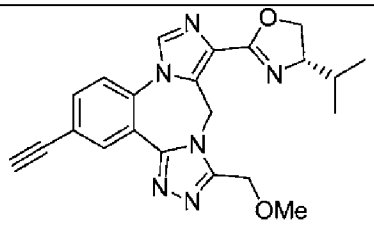
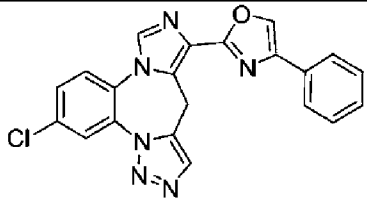
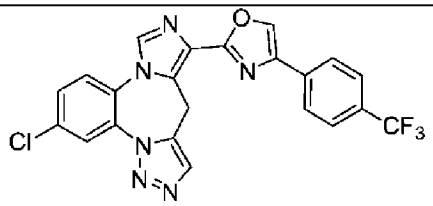
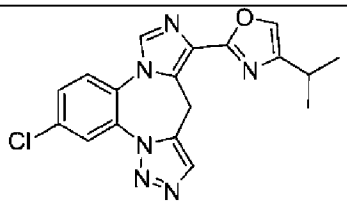
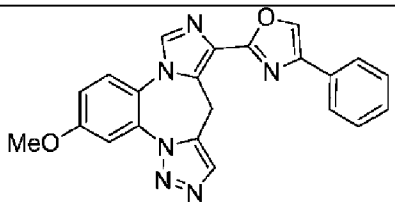
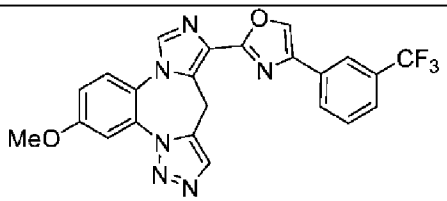
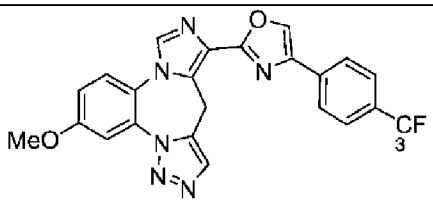
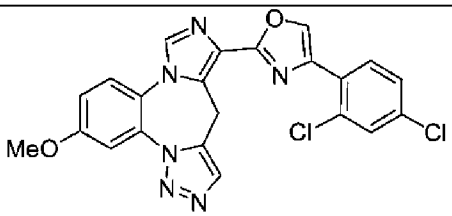
36. Соединение, выбранное из:

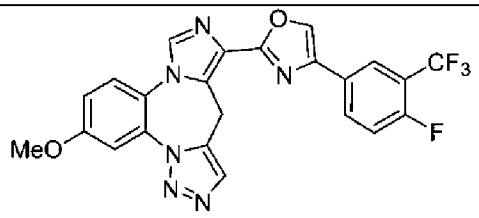
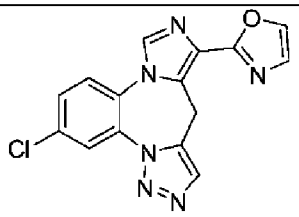
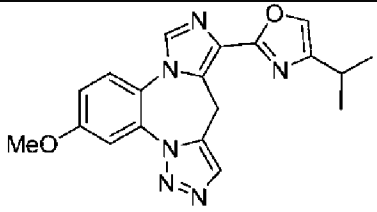
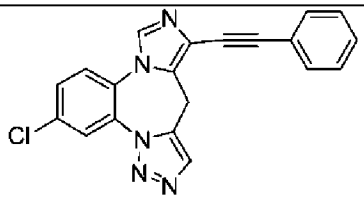
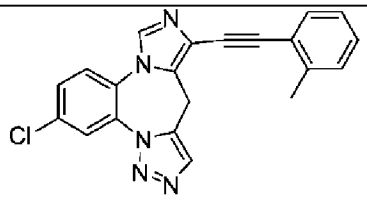
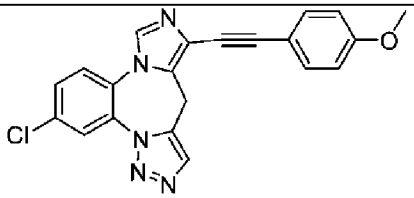
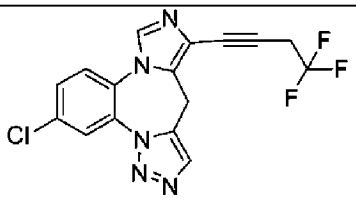
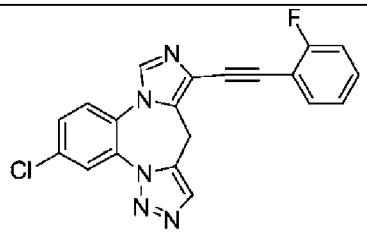
357	
358	
359	

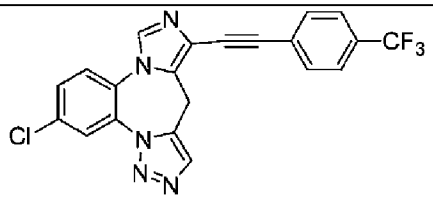
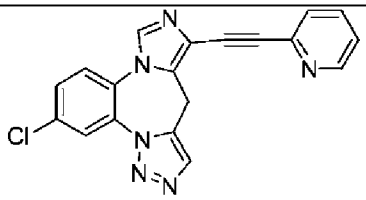
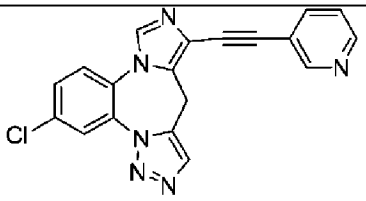
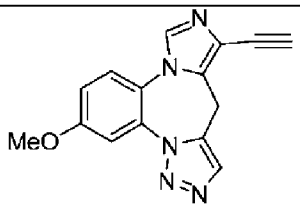
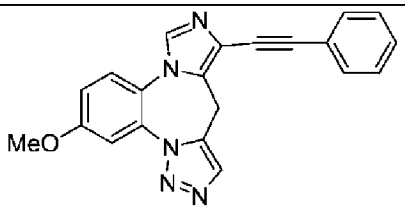
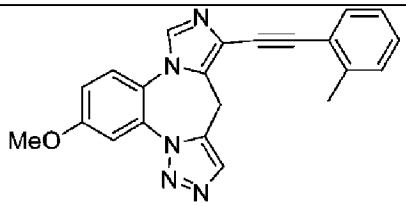
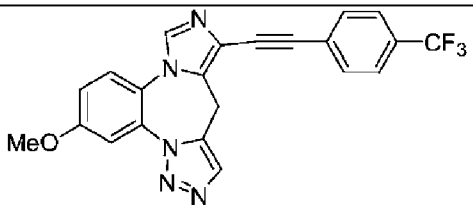
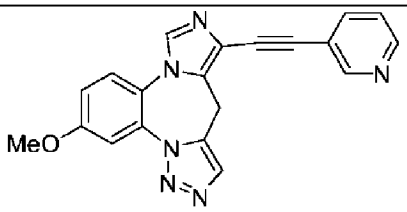
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	

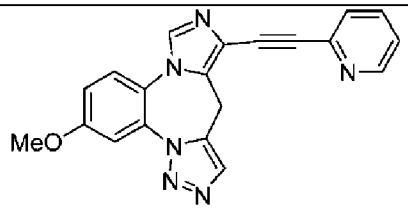
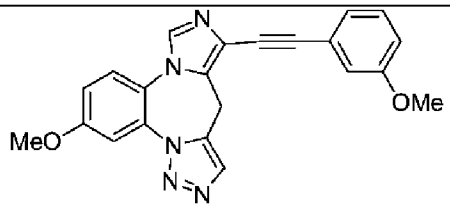
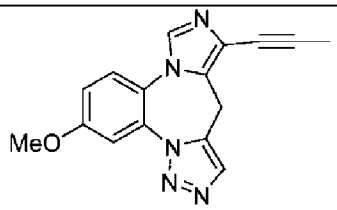
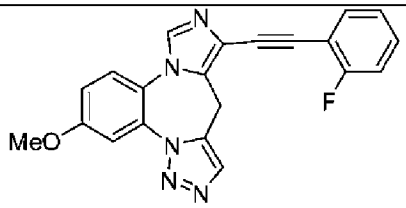
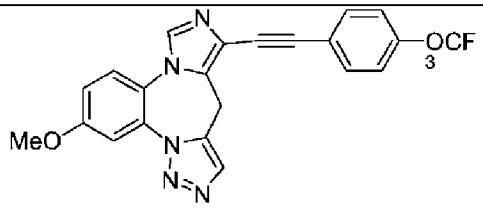
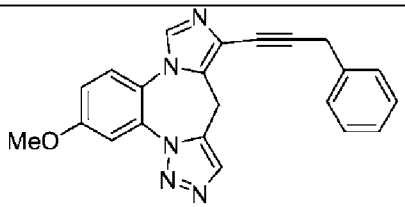
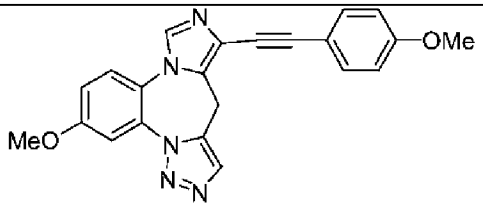
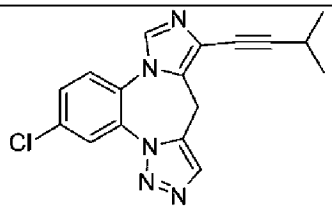
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	

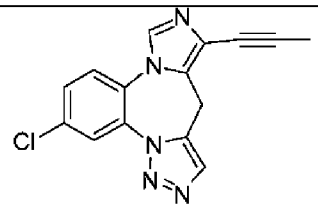
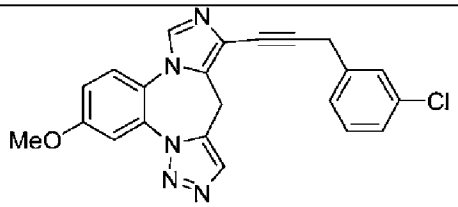
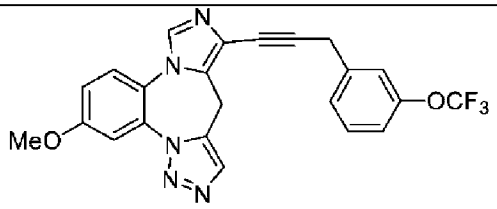
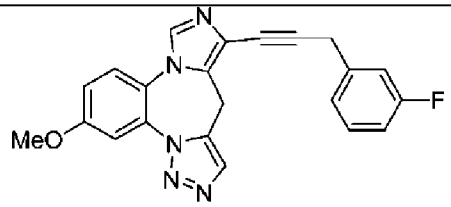
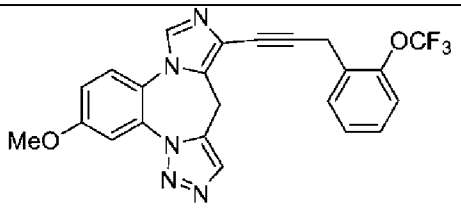
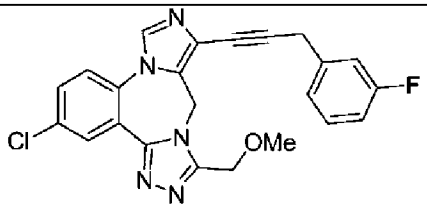
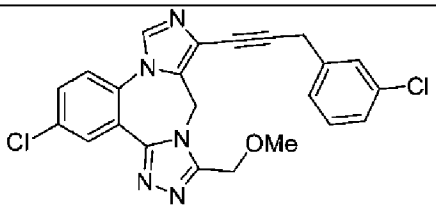
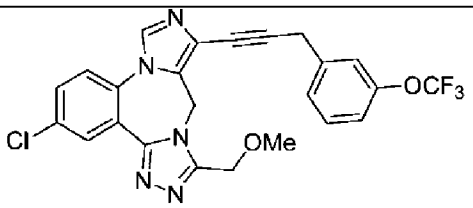
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	

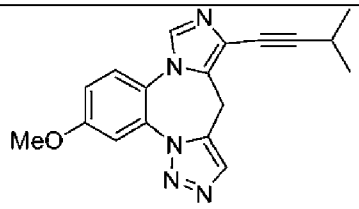
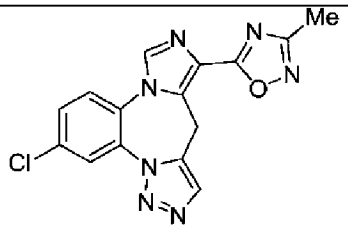
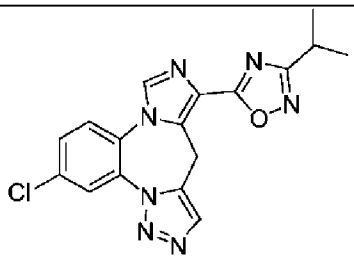
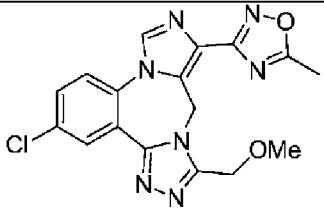
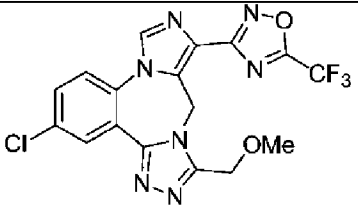
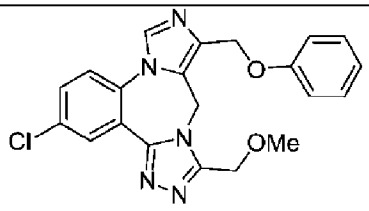
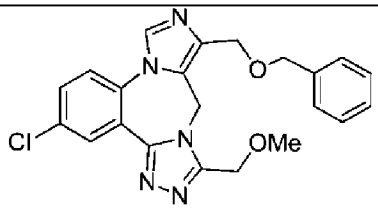
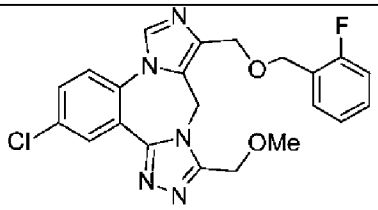
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	

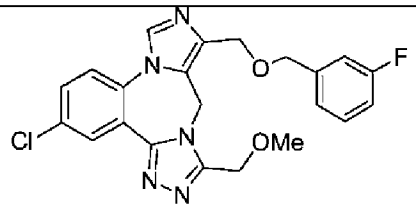
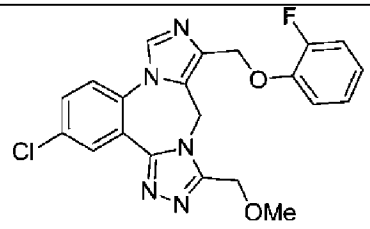
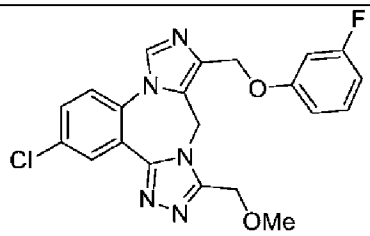
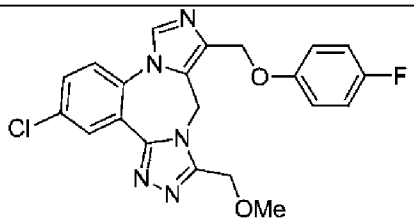
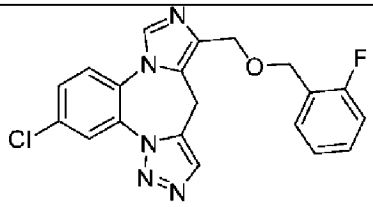
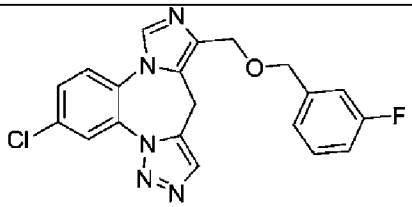
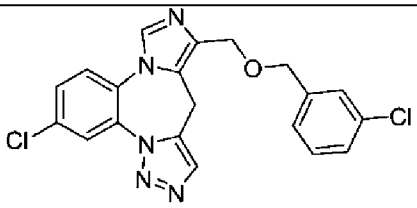
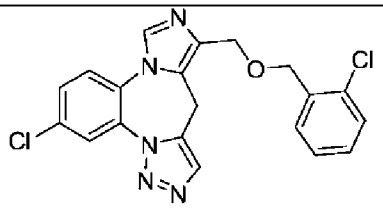
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	

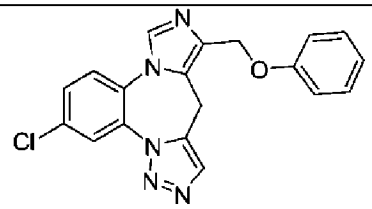
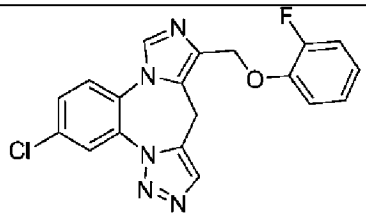
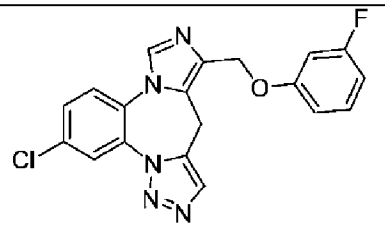
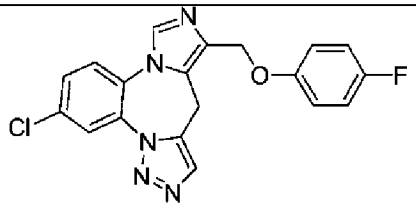
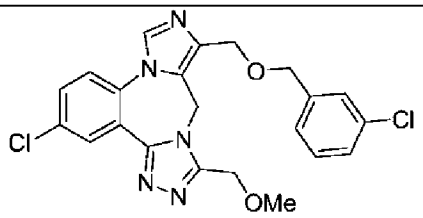
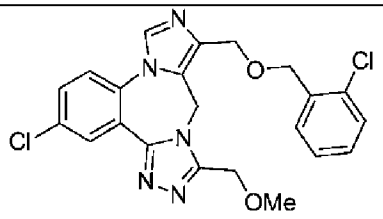
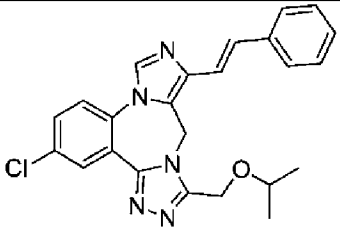
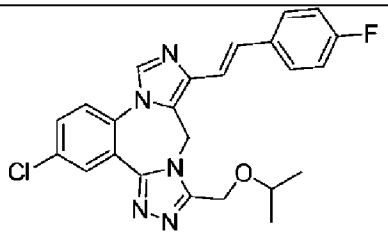
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	

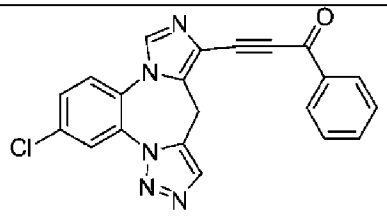
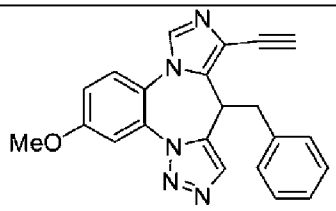
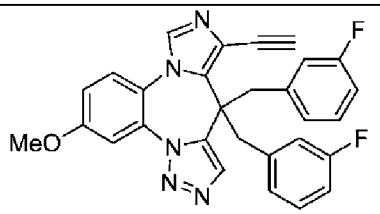
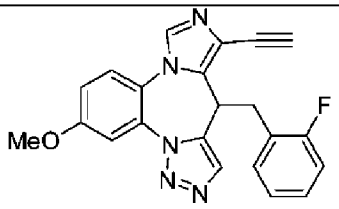
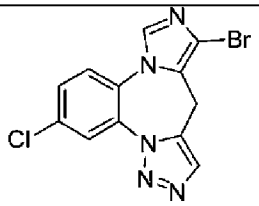
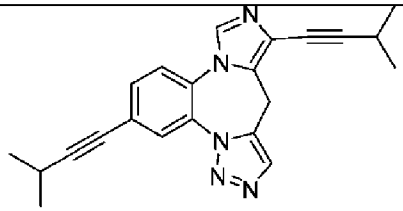
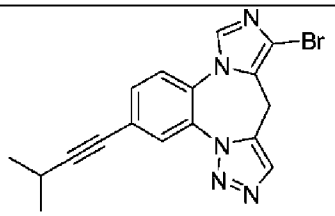
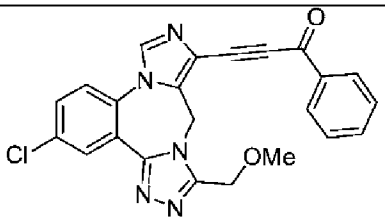
408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	

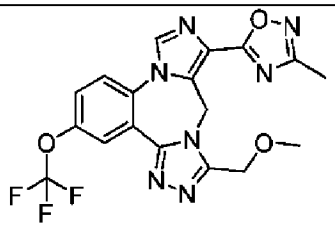
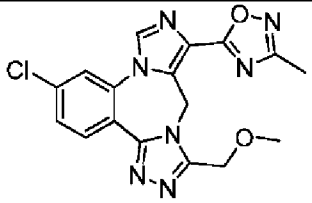
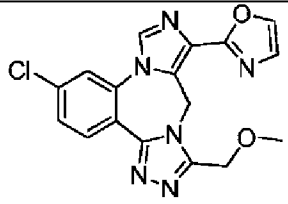
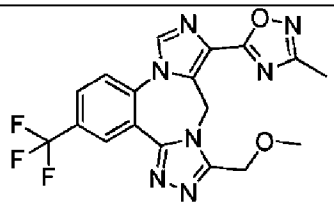
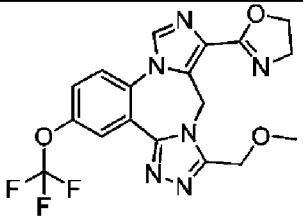
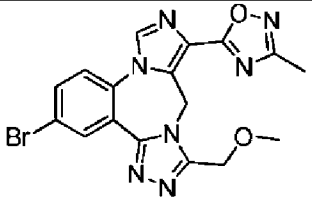
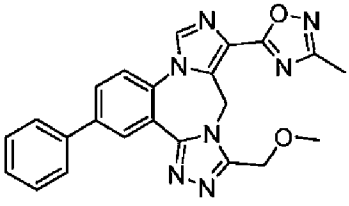
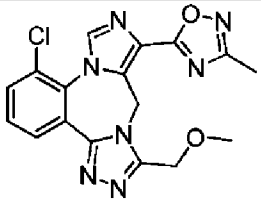
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	

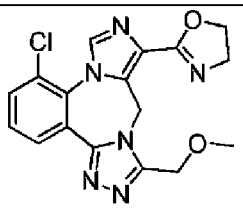
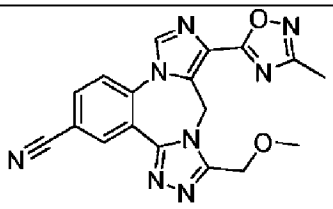
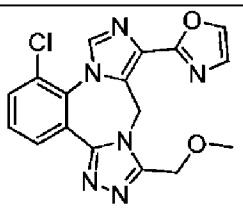
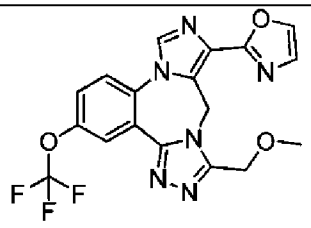
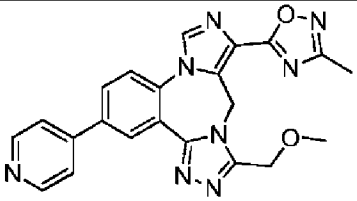
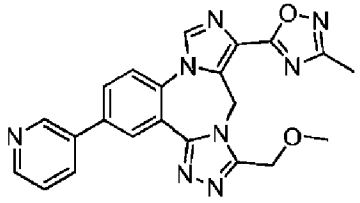
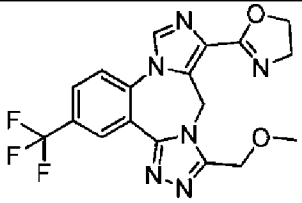
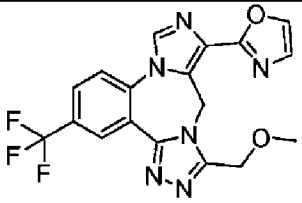
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	
431	

432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	
439	

440	
441	
442	
443	
444	
445	
446	
447	

448	
449	
450	
451	
452	
453	
454	
455	

456	
457	
458	
459	
460	
461	
462	
463	

464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	

,

или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.31-36, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморфную модификацию, изомер, или их комбинацию в терапевтически эффективном количестве и приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, в которой указанная композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, в которой второй терапевтический агент выбран из антипсихотического средства, мемантина и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChE-I).

40. Фармацевтическая композиция по п.38, в которой второй терапевтический агент представляет собой антипсихотическое средство, выбранное из арипипразола, оланзапина и зипразидона и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций.

41. Фармацевтическая композиция по п.38, в которой второй терапевтический агент представляет собой мемантин, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию.

42. Фармацевтическая композиция по п.38, в которой второй терапевтический агент представляет собой AChE-I, выбранный из донепезила, галантамина и ривастигмина и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций.

43. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.31-36 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.37-42.

44. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

45. Способ по п.44, в котором возрастное когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (УКН).

46. Способ по п.45, в котором умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (аУКН).

47. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой деменцию.

48. Способ по п.47, в котором деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

49. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

50. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС).

51. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

52. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС связано с терапией рака.

53. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой умственную отсталость.

54. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой болезнь Паркинсона (БП).

55. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой аутизм.

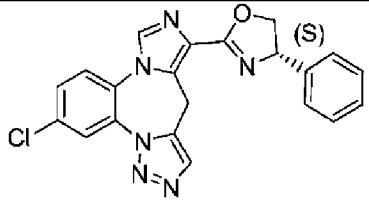
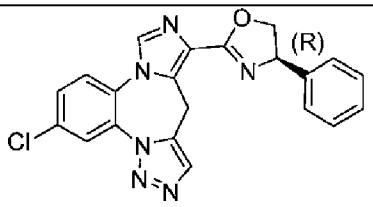
56. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой компульсивное поведение.

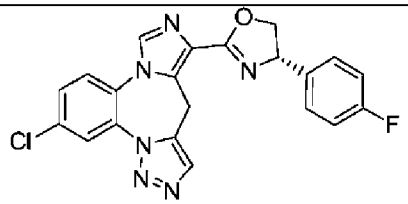
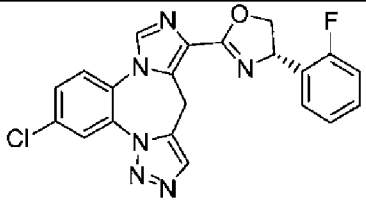
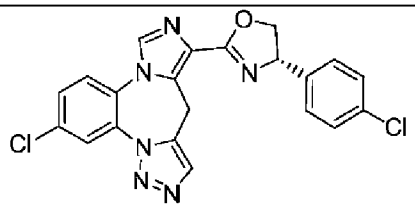
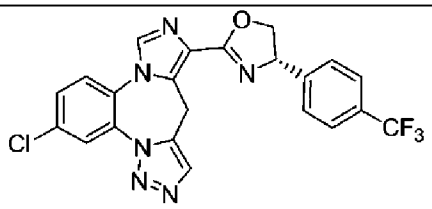
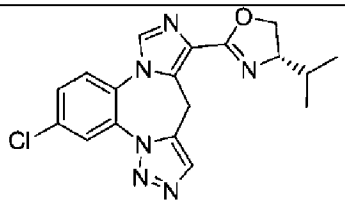
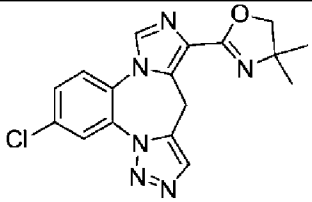
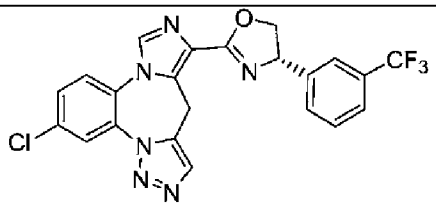
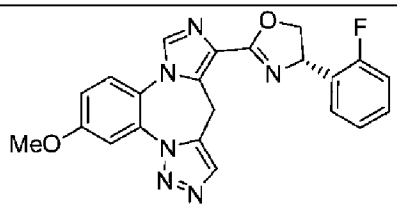
57. Способ по п.43, в котором нарушение ЦНС представляет собой наркотическую зависимость.

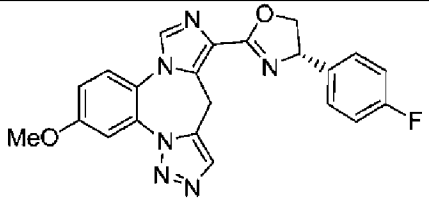
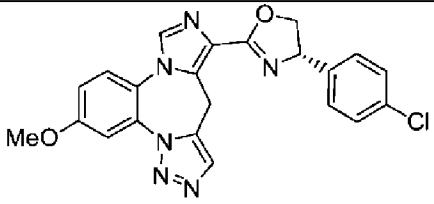
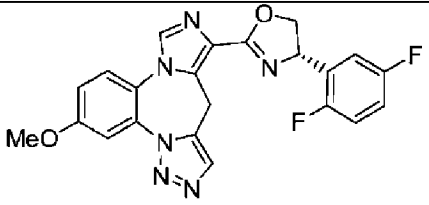
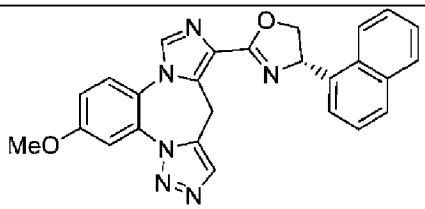
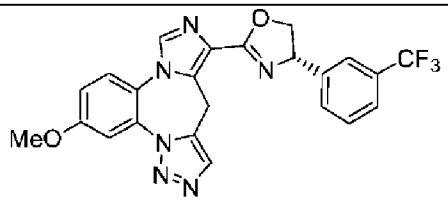
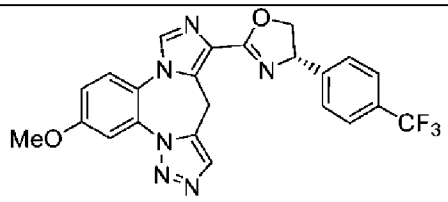
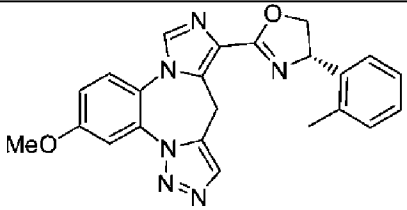
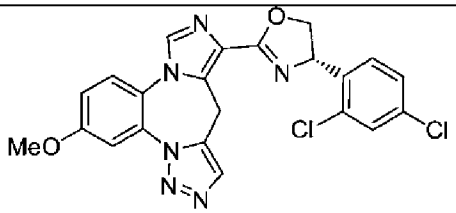
58. Способ лечения рака головного мозга у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.31-36 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.37-42.

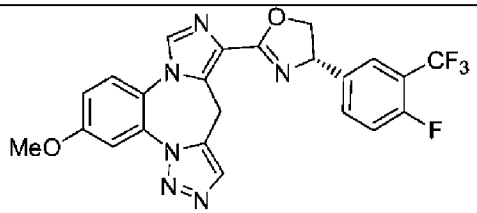
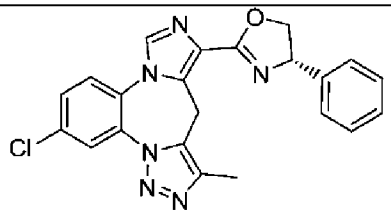
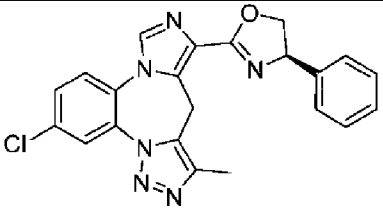
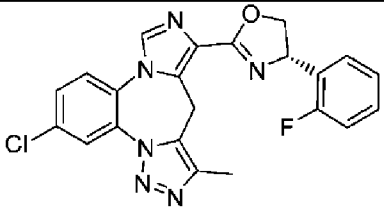
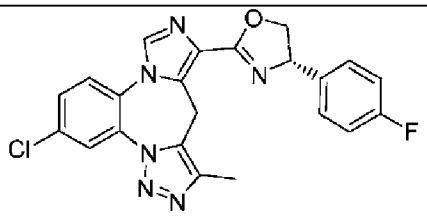
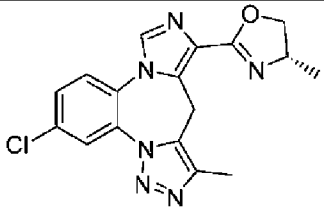
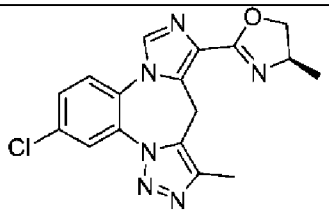
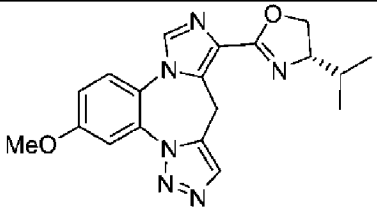
59. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с раком головного мозга, у объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп. 31-36 или фармацевтической композиции по любому одному из пп. 34-39.

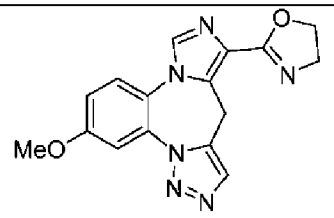
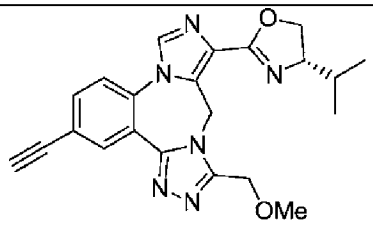
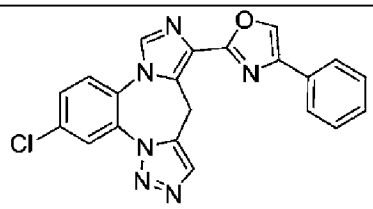
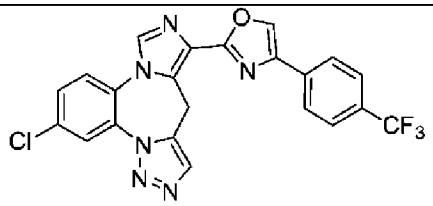
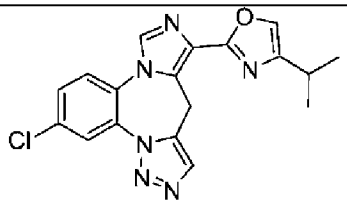
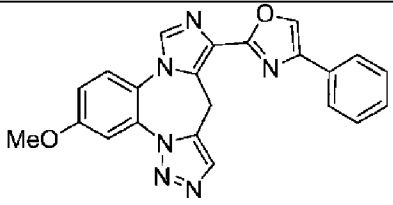
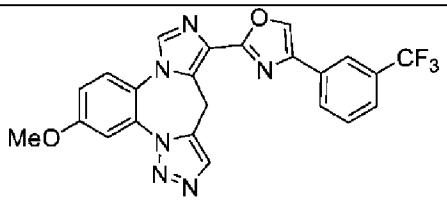
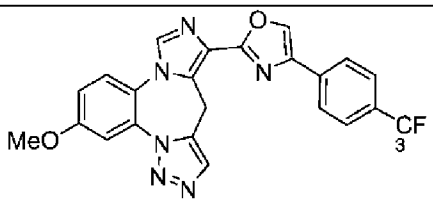
60. Способ по п.58 или 59, в котором соединение выбрано из:

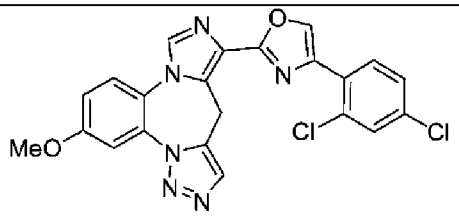
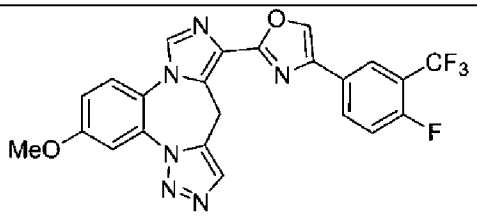
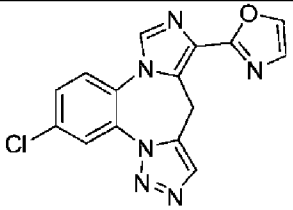
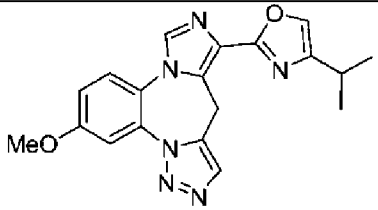
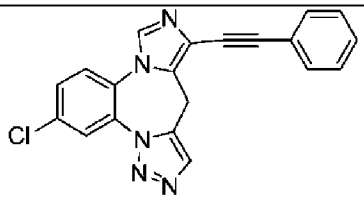
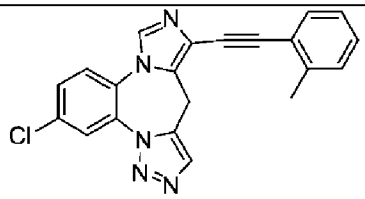
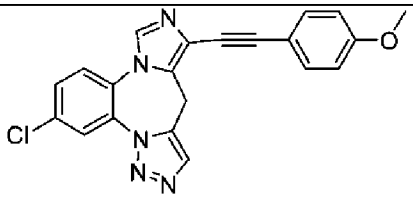
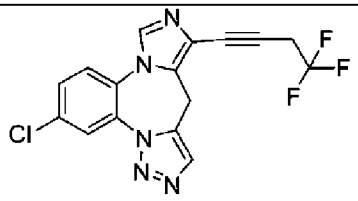
357	
358	

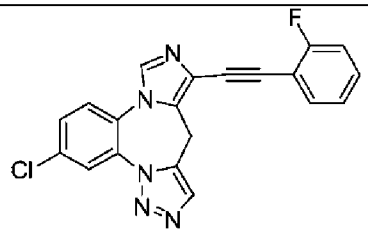
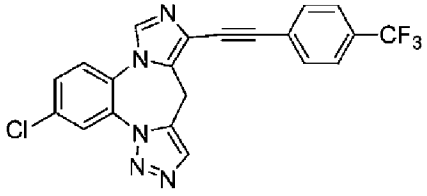
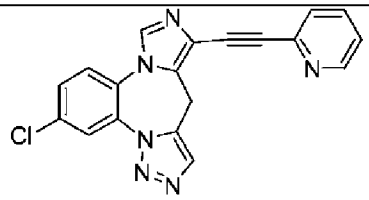
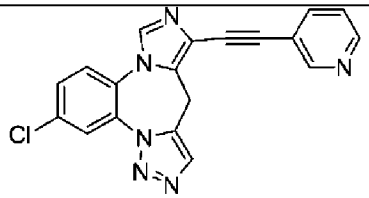
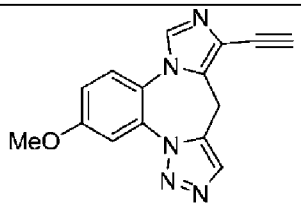
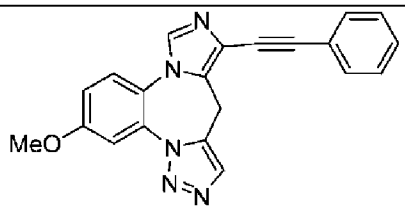
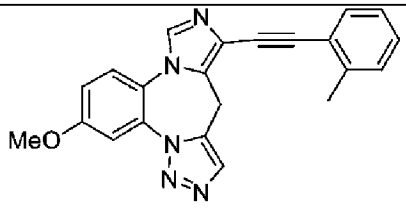
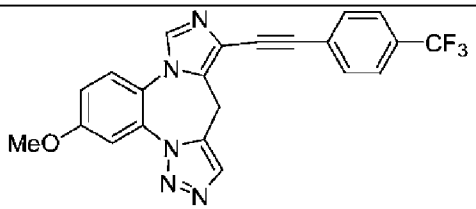
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

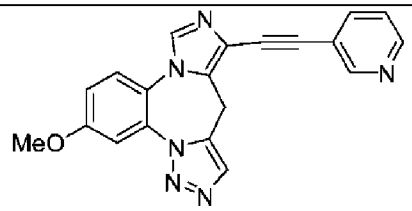
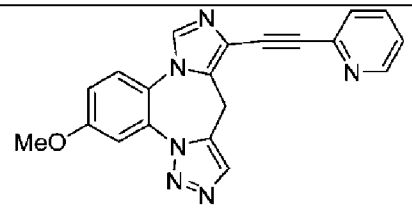
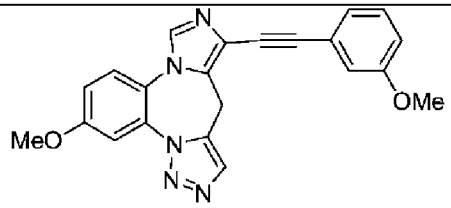
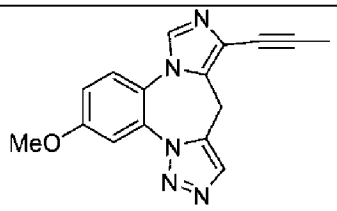
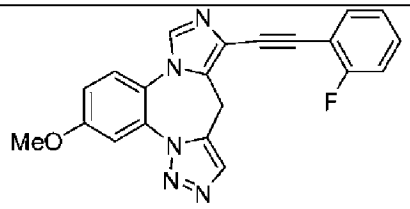
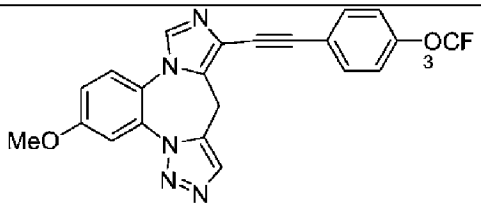
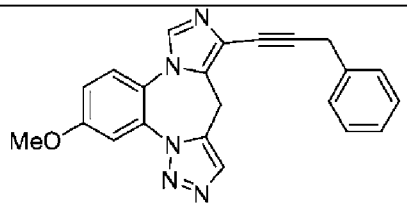
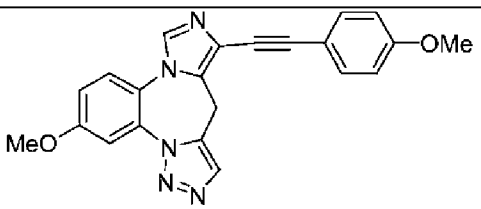
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

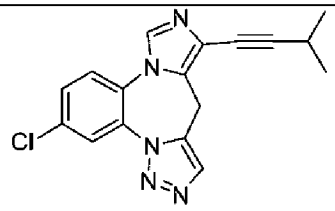
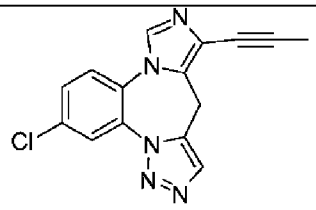
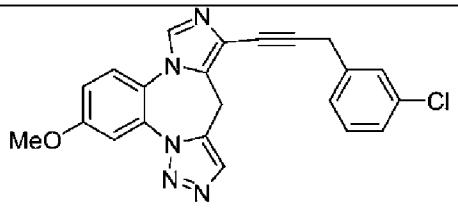
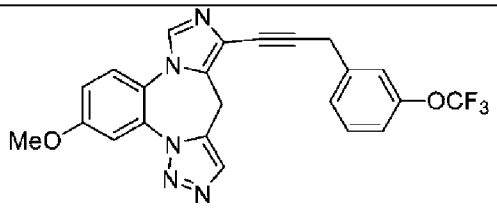
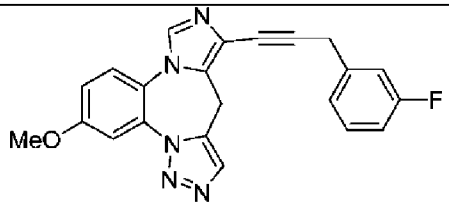
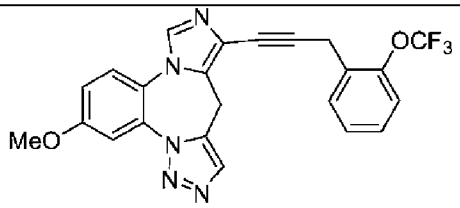
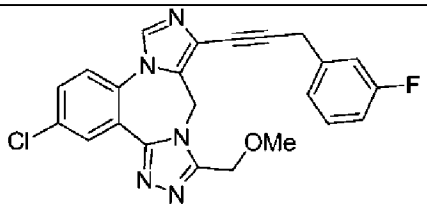
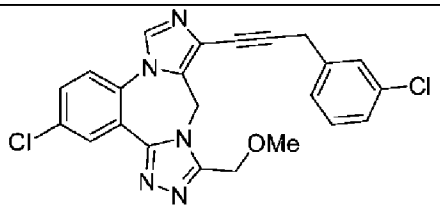
375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

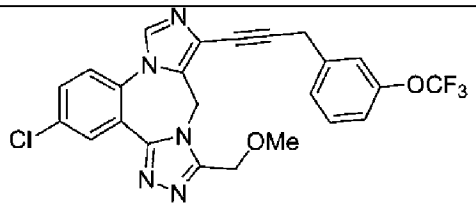
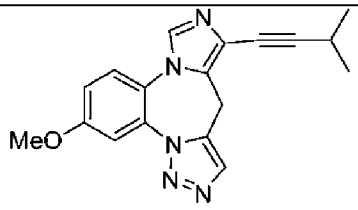
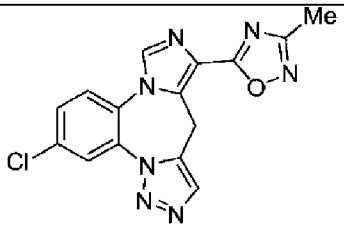
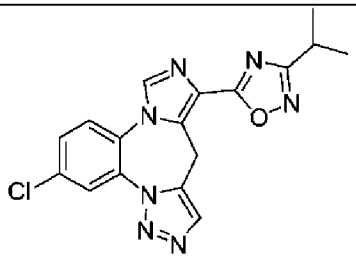
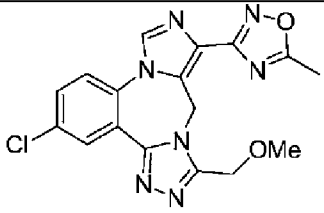
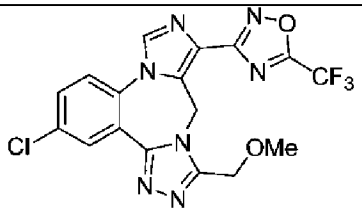
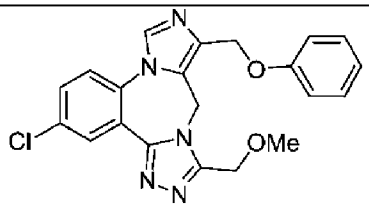
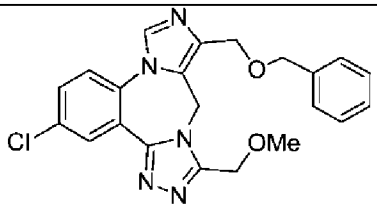
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	

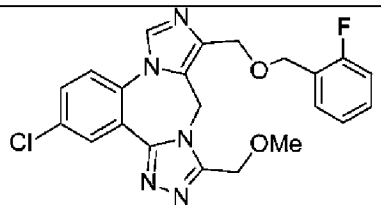
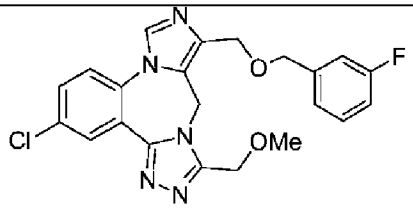
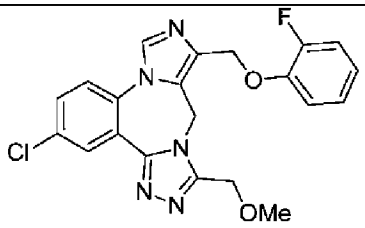
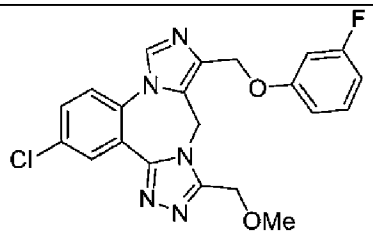
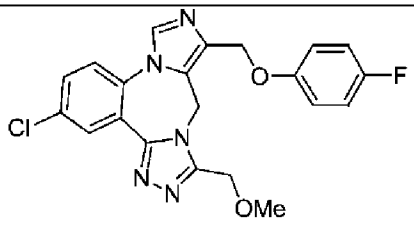
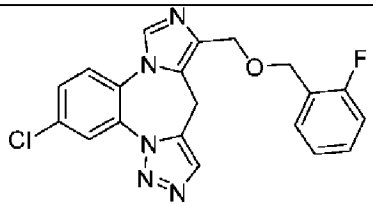
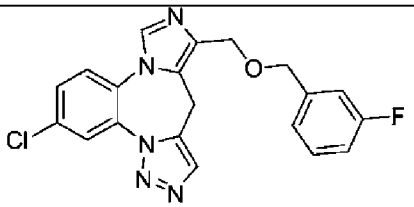
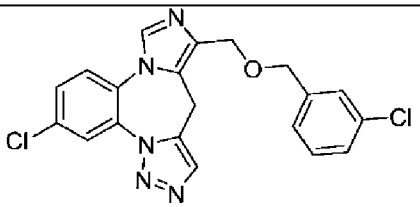
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	

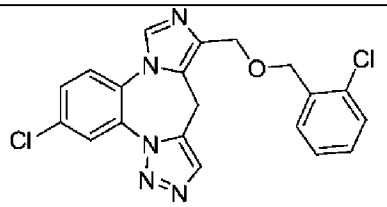
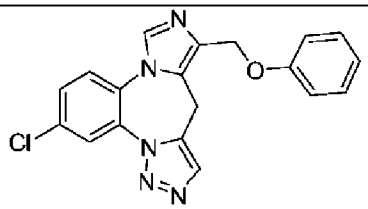
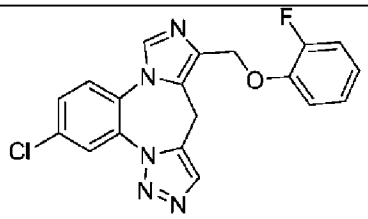
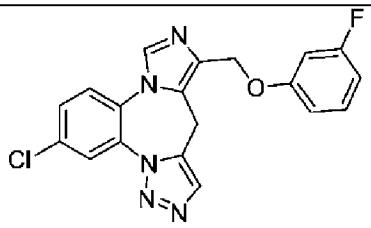
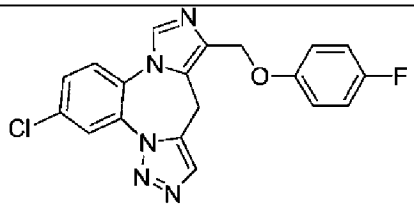
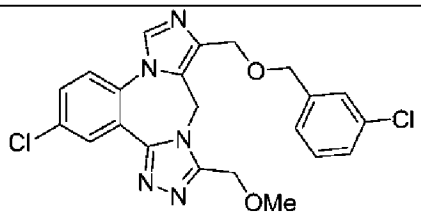
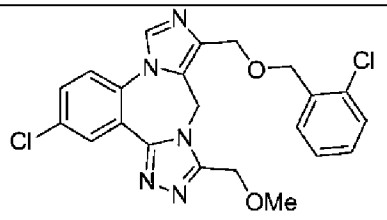
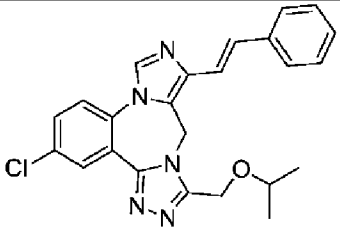
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

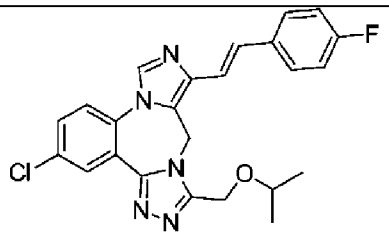
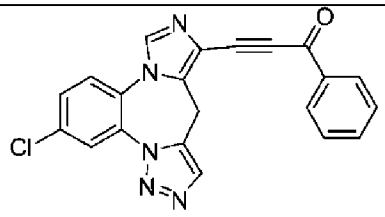
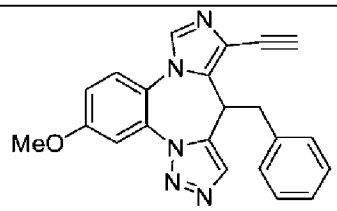
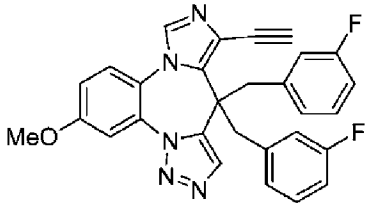
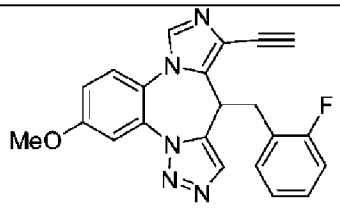
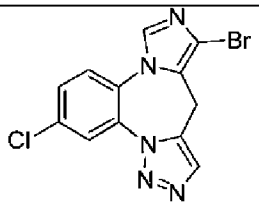
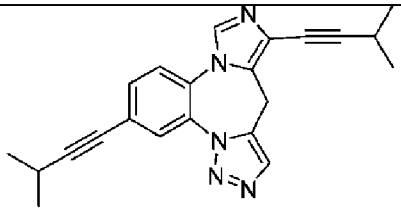
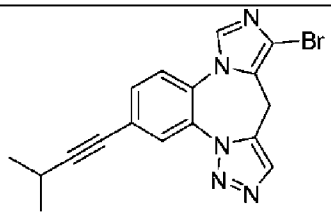
407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	

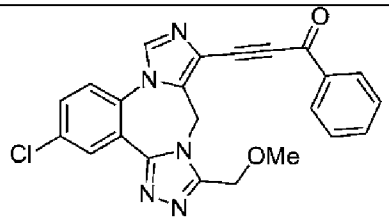
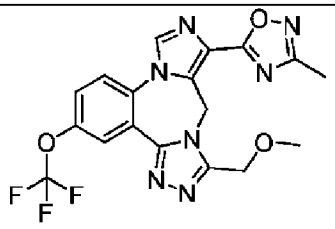
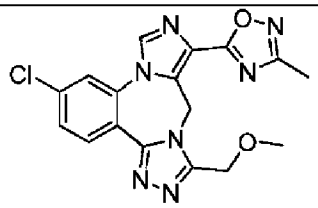
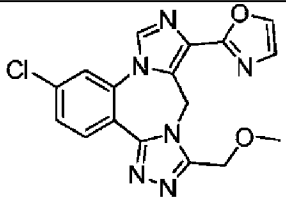
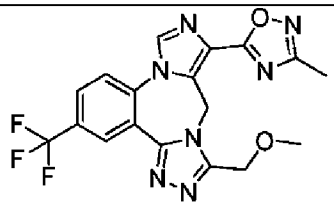
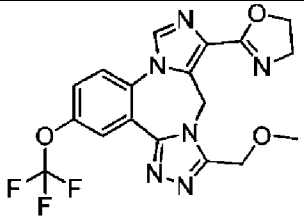
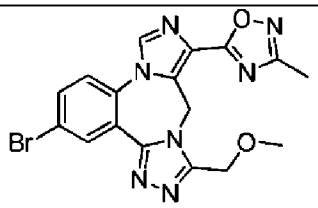
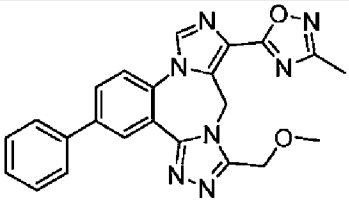
415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	

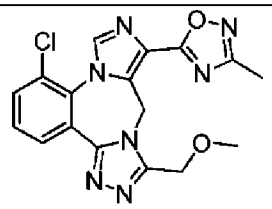
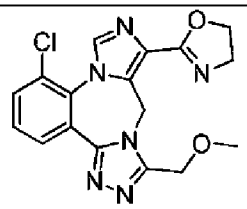
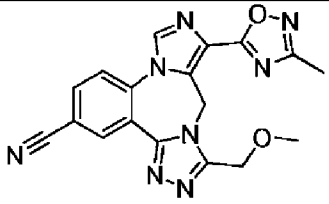
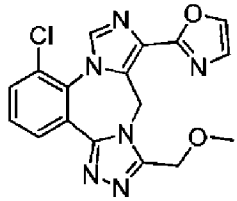
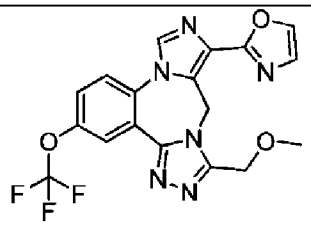
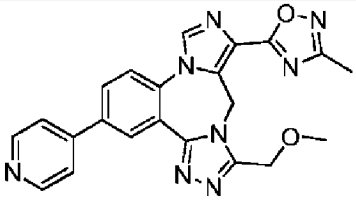
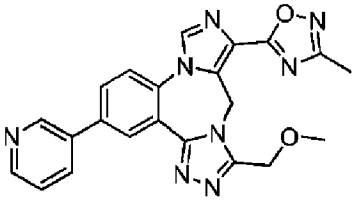
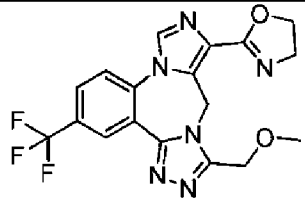
423	
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	

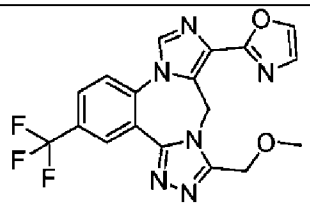
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

439	
440	
441	
442	
443	
444	
445	
446	

447	
448	
449	
450	
451	
452	
453	
454	

455	
456	
457	
458	
459	
460	
461	
462	

463	
464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	

471	

,

или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфной модификации, изомера, или их комбинации.

61. Способ по п.58 или 59, в котором указанный рак головного мозга представляет собой медуллобластому.

62. Способ по п.60, в котором указанный рак головного мозга представляет собой медуллобластому.

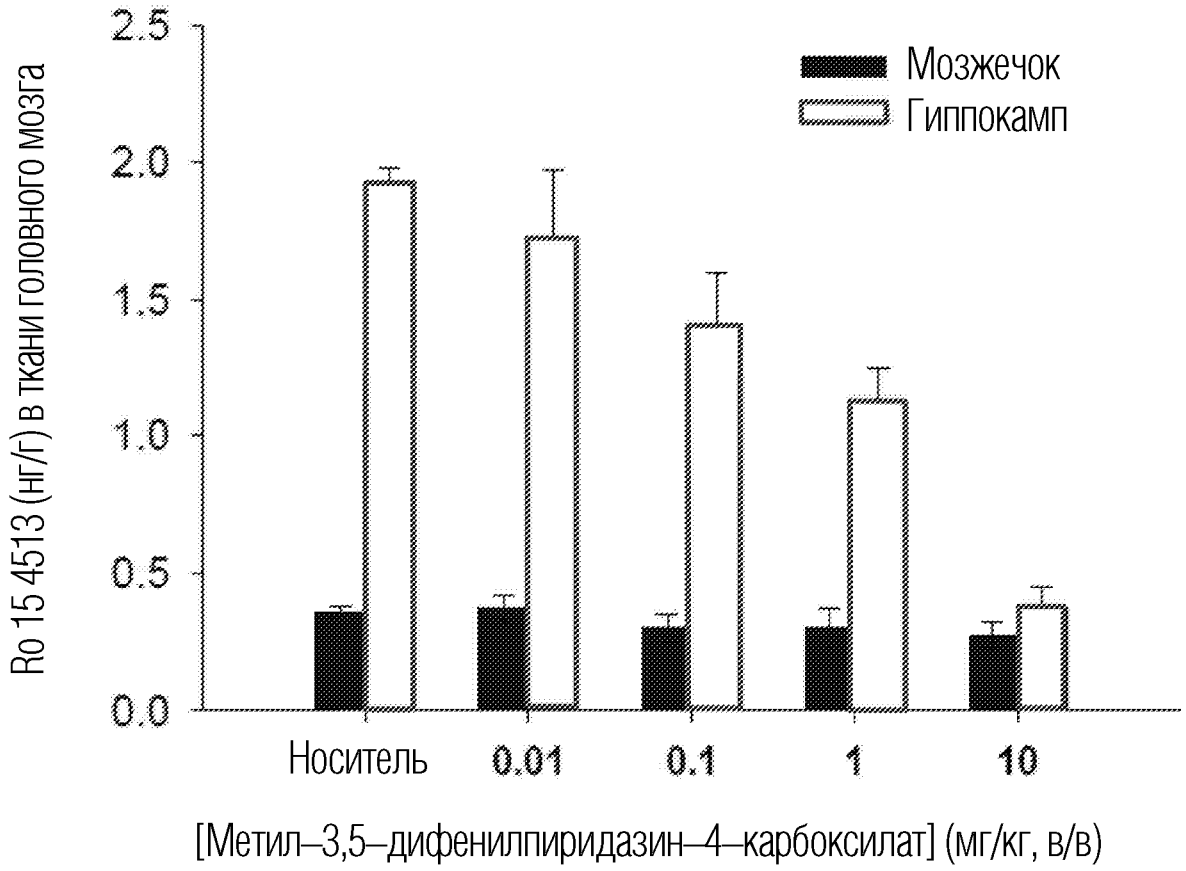
По доверенности

ФИГ. 1

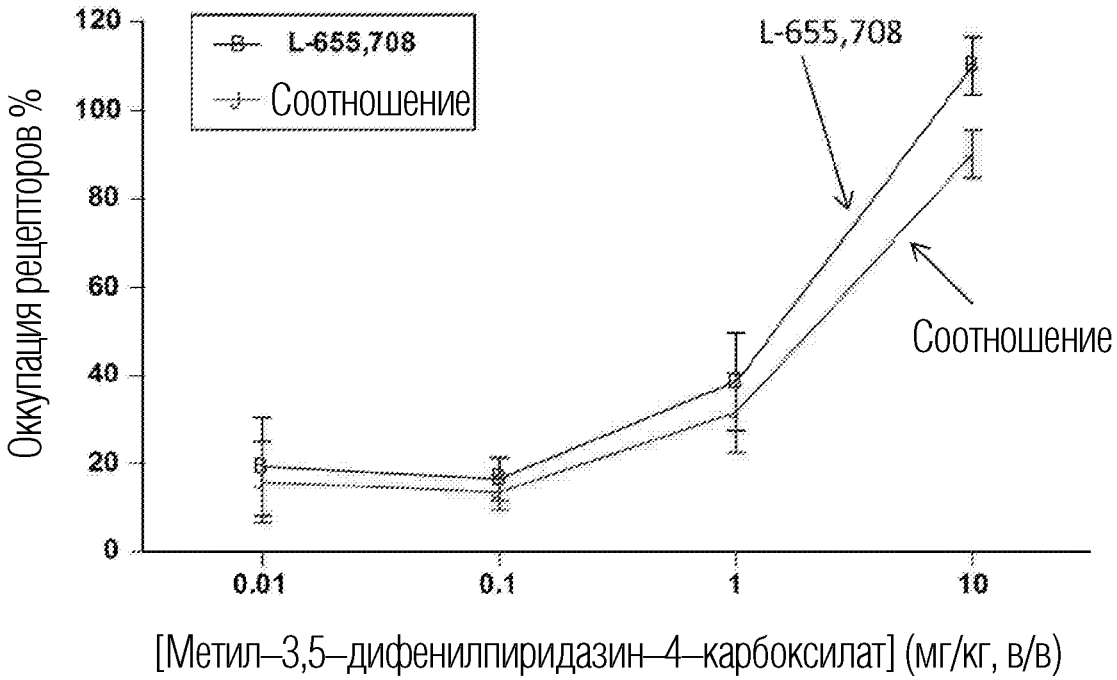
Среднее число ошибок
5
4
3
2
1
0
*
+ TB21007
0.3 мг/кг
0
0.1
0.3
1
3
0
3
[Метил–3,5–дифенилпиридазин–4–карбоксилат] (мг/кг)

557917

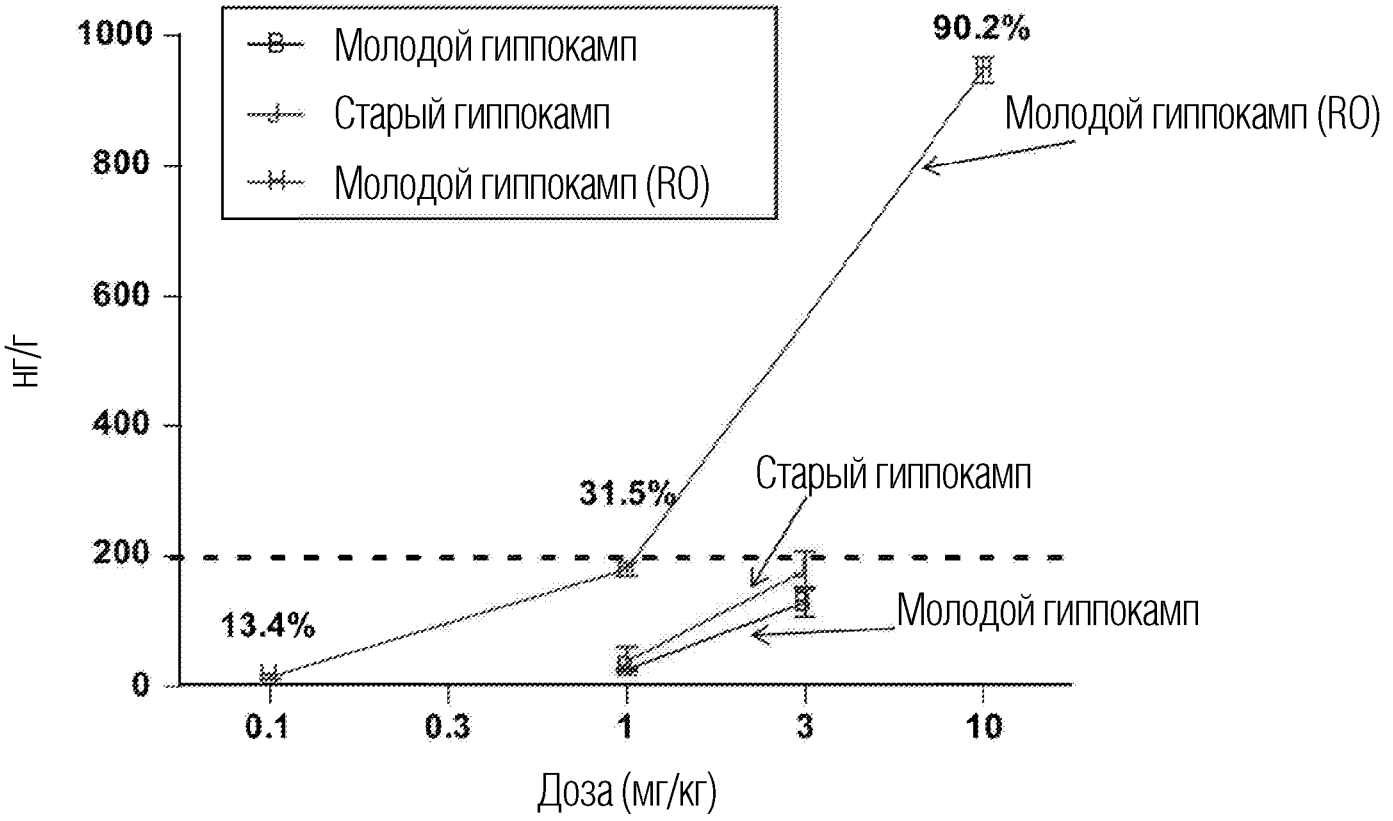
ФИГ. 2


Ro 15 4513 (нг/г) в ткани головного мозга
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Мозжечок
Гиппокамп
Носитель
0.01
0.1
1
10
[Метил–3,5–дифенилпиридазин–4–карбоксилат] (мг/кг, в/в)

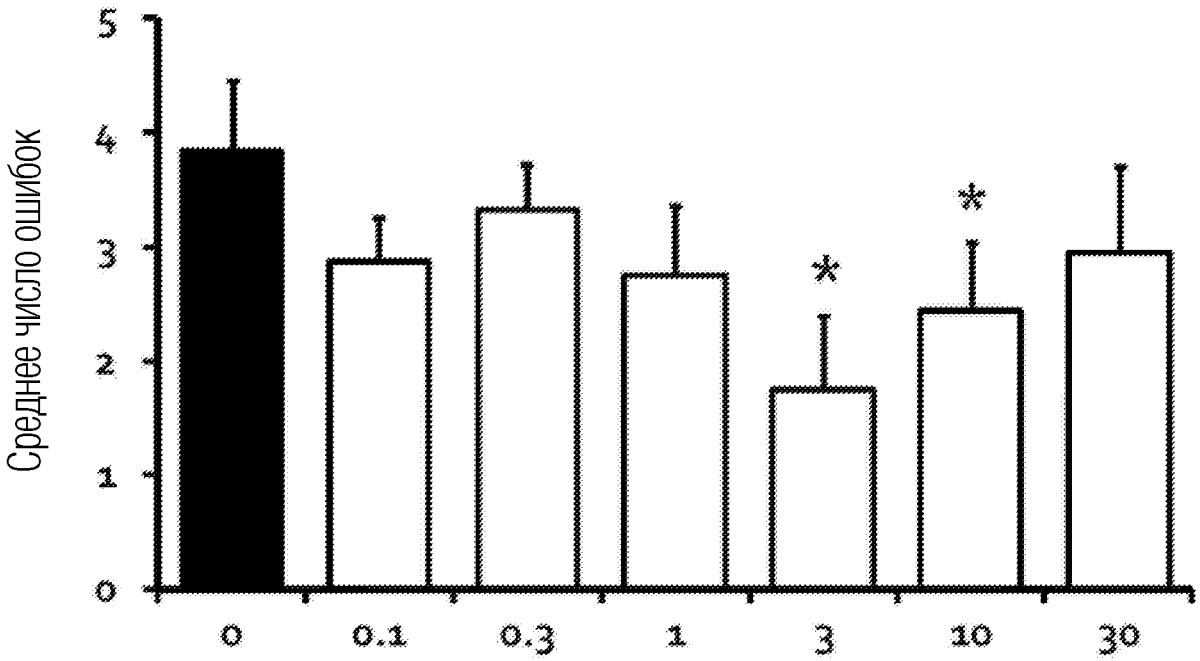
ФИГ. 3


L-655,708
Соотношение
120
100
80
60
40
20
0
Оккупация рецепторов %
0.01
0.1
1
10
L-655,708
Соотношение
[Метил–3,5–дифенилпиридазин–4–карбоксилат] (мг/кг, в/в)

ФИГ. 4

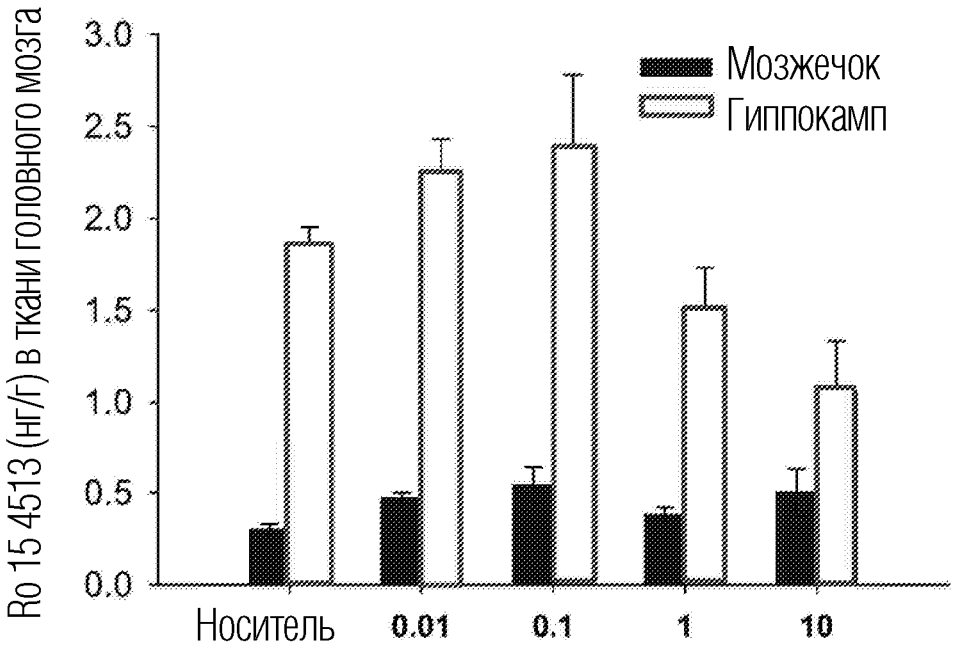

Молодой гиппокамп
Старый гиппокамп
Молодой гиппокамп (RO)
1000
800
600
400
200
0
нг/г
90.2%
31.5%
13.4%
Молодой гиппокамп (RO)
Старый гиппокамп
Молодой гиппокамп
0.1
0.3
1
3
10
Доза (мг/кг)

ФИГ. 5



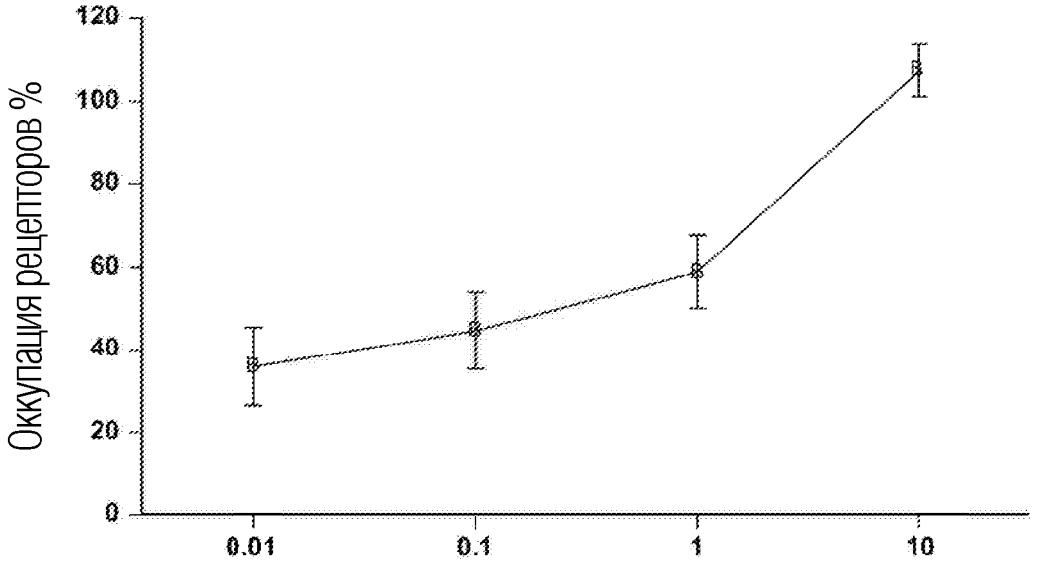
Этил–3–метокси–7–метил–9H–бензо[f]имидазо[1,5–a][1,2,4]триазо-ло[4,3–d][1,4]диазепин–10–карбоксилат (мг/кг)

ФИГ. 6



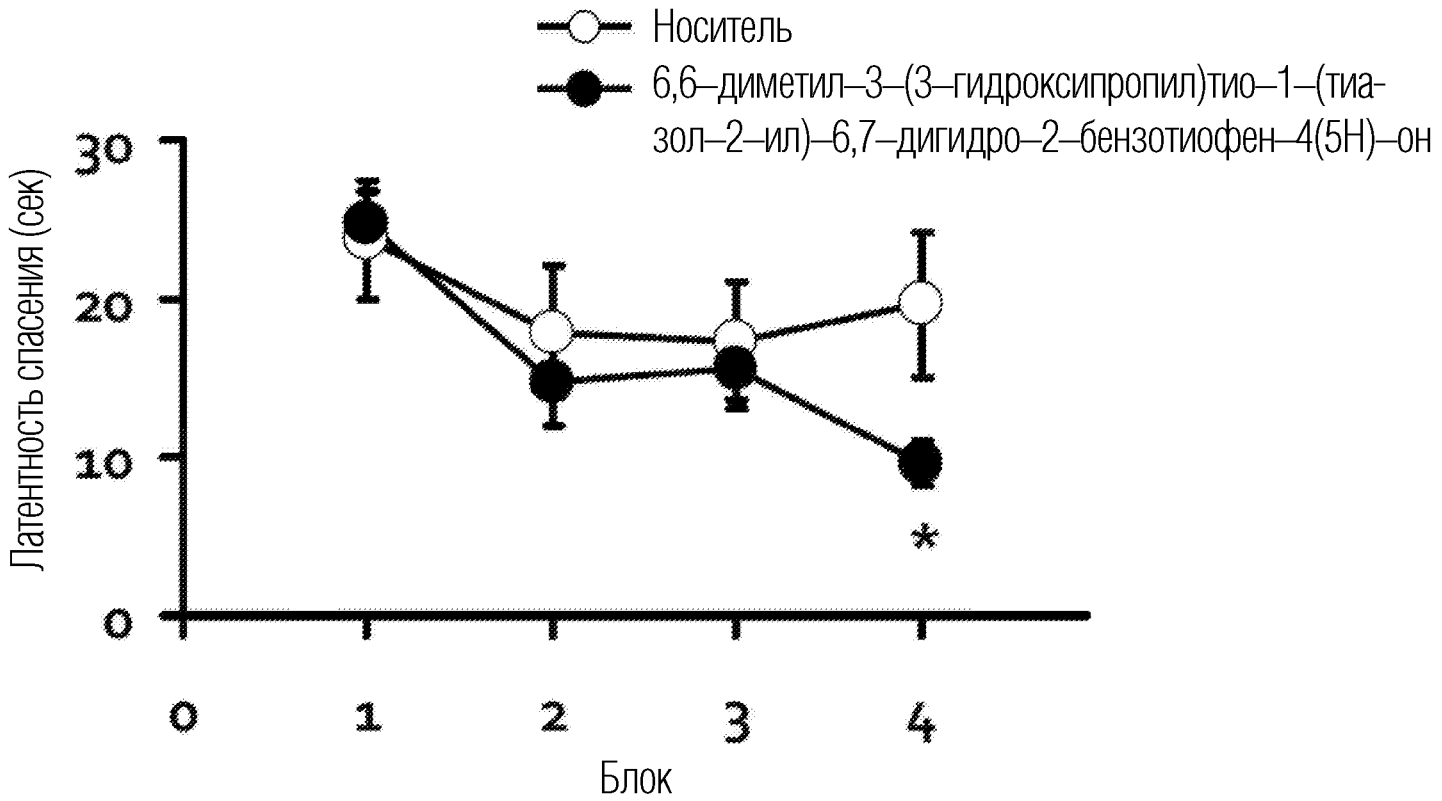
Этил–3–метокси–7–метил–9H–бензо[f]имидазо[1,5–a][1,2,4]триазо-ло[4,3–d][1,4]диазепин–10–карбоксилат (мг/кг, в/в)

ФИГ. 7

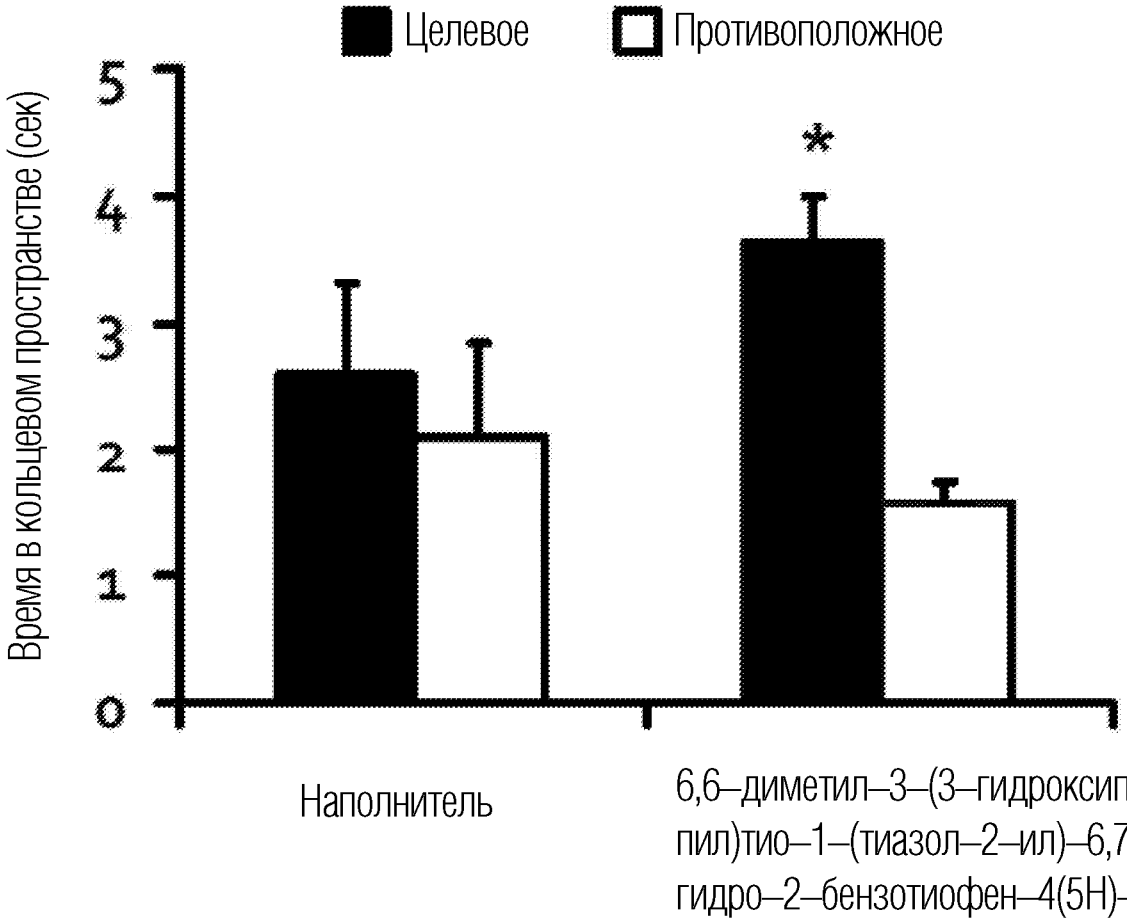


Этил–3–метокси–7–метил–9H–бензо[f]имидазо[1,5–a][1,2,4]триазо-ло[4,3–d][1,4]диазепин–10–карбоксилат (мг/кг, в/в)

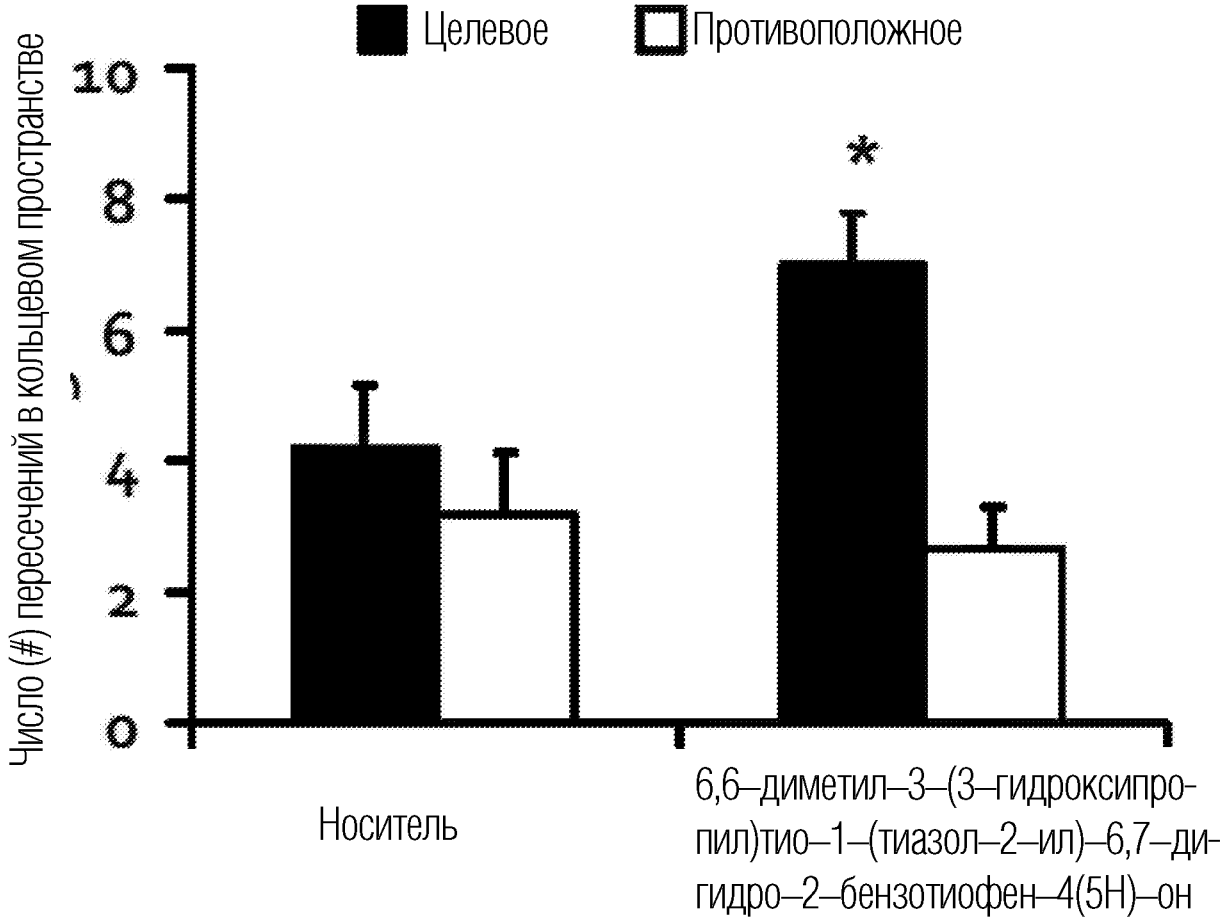
ФИГ. 8(A)


Носитель
6,6–диметил–3–(3–гидроксипропил)тио–1–(тиазол–2–ил)–6,7–дигидро–2–бензотиофен–4(5H)–он
Латентность спасения (сек)
30
20
10
0
*
0
1
2
3
4
Блок

ФИГ. 8(B)


Целевое
Противоположное
Время в кольцевом пространстве (сек)
0
1
2
3
4
5
*
Наполнитель
6,6–диметил–3–(3–гидроксипропил)тио–1–(тиазол–2–ил)–6,7–дигидро–2–бензотиофен–4(5H)–он

ФИГ. 8(C)


Целевое
Противоположное
Число (#) пересечений в кольцевом пространстве
10
8
6
4
2
0
*
Носитель
6,6–диметил–3–(3–гидроксипропил)тио–1–(тиазол–2–ил)–6,7–дигидро–2–бензотиофен–4(5H)–он