

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091124 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.14

(22) Дата подачи заявки
2018.12.14

(51) Int.Cl. C07D 317/18 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
C07D 233/56 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 277/22 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
C07D 277/66 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
C07D 213/04 (2006.01) C07D 333/06 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

(31) 15/842,823; 17207375.1

(32) 2017.12.14

(33) US; EP

(86) PCT/EP2018/084989

(87) WO 2019/115781 2019.06.20

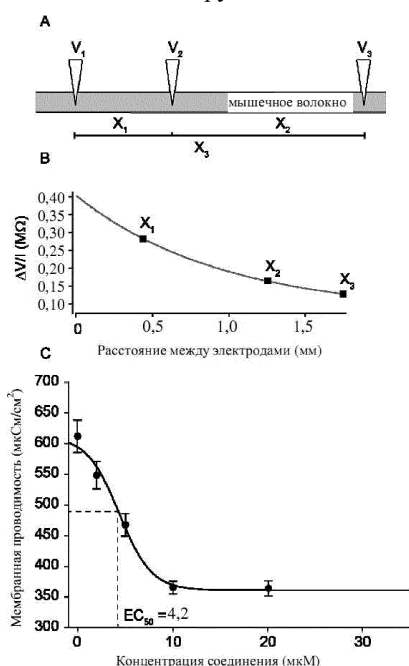
(71) Заявитель:
ЭнЭмДи ФАРМА А/С (DK)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Глухарёва А.О.
(RU)

(72) Изобретатель:
Дж.С. Кнутсен Ларс (GB), Келли
Николас, Холм Педерсен Томас (DK),
Е Купер Мартин, У. Браун Эндрю (GB)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для лечения, улучшения и/или предотвращения нарушений со стороны нервно-мышечной системы, включая в себя устранение вызванной лекарственными средствами нервно-мышечной блокады. Соединения, как определено в настоящем описании, предпочтительно ингибируют ионный канал CIC-1.



A1

202091124

202091124

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям и их применению для лечения, улучшения и/или предотвращения нарушений со стороны нервно-мышечной системы, включая в себя устранение вызванной лекарственными средствами нервно-мышечной блокады. Определенные в настоящем документе соединения предпочтительно ингибируют ионный канал ClC-1. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения, профилактики и/или улучшения нарушений со стороны нервно-мышечной системы путем введения указанной композиции нуждающемуся в этом человеку.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Ходьба, дыхание и движение глаз являются примерами основных повседневных физиологических действий, которые приводятся в действие сократительной деятельностью скелетных мышц. Скелетные мышцы изначально находятся в состоянии покоя, и сократительная деятельность происходит исключительно в ответ на команды центральной нервной системы (ЦНС). Такие нейрональные команды принимают форму потенциалов действия, которые перемещаются от мозга к мышечным волокнам в несколько стадий. Нервно-мышечное соединение (NMJ) представляет собой высоко специализированную мембранную область на мышечных волокнах, где двигательные нейроны вступают в тесный контакт с мышечными волокнами, и именно в NMJ потенциалы нейронного действия передаются в потенциалы мышечного действия в соотношении один к одному через синаптическую передачу.

Нервно-мышечная передача относится к последовательности клеточных событий в NMJ, посредством чего потенциал действия в нижнем двигательном нейроне передается соответствующему потенциалу действия в мышечном волокне (Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog. Neurobiol.* **2001**, 64, 393-429). Когда нейрональный потенциал действия достигает пресинаптического окончания, он вызывает приток Ca^{2+} через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы P/Q-типа в мембране нервного

окончания. Этот приток вызывает повышение цитозольного Ca^{2+} в нервном окончании, что вызывает экзоцитоз ацетилхолина (ACh). Высвобожденный ACh затем диффундирует через синаптическую щель, чтобы активировать никотиновые рецепторы ACh в постсинаптической мембране мышечных волокон. После активации рецепторы ACh передают поток возбуждающего тока Na^+ в мышечное волокно, что приводит к локальной деполяризации мышечного волокна в NMJ, известном как потенциал концевой пластины (EPP). Если EPP достаточно велик, активируются потенциалзависимые Na^+ -каналы в мышечном волокне и возникает потенциал действия в мышечном волокне. Этот потенциал действия затем распространяется от NMJ по мышечному волокну и запускает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Высвобожденный Ca^{2+} активирует сократительные белки в мышечных волокнах, что приводит к сокращению волокна.

Нарушение нервно-мышечной передачи может возникать как из-за пресинаптической дисфункции [синдром Ламберта-Итона (Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* **2011**, 10, 1098-107), боковой амиотрофический склероз (Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, **1994**, 17, 747-754), атрофия мышц позвоночника (Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, **2012**, 79, 2050-2055) и в результате постсинаптической дисфункции, возникающей при тяжелой псевдопаралитической миастении (Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Curr Opin Neurol.*, **2013**, 26, 569-576)]. Неспособность возбуждать и/или распространять потенциалы действия в мышцах также может возникать из-за сниженной возбудимости мышц, например, при миопатии критических состояний (CIM) (Latronico, N., Bolton, C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* **2011**, 10, 931-941). При синдроме Ламберта-Итона аутоиммунная атака против пресинаптических Ca^{2+} -каналов P/Q-типа приводит к заметно уменьшенному притоку Ca^{2+} в нервные окончания во время пресинаптического потенциала действия и, следовательно, к уменьшенному выделению ACh в синаптическую щель. При тяжелой псевдопаралитической миастении наиболее распространенным является аутоиммунная атака на постсинаптическую мембрану либо против никотиновых рецепторов ACh, либо против musk-рецептора в мембране мышечных волокон³. Врожденные формы миастении также известны⁵. Общим для нарушений с недостаточностью нервно-мышечной передачи

(синдром Ламберта-Итона, боковой амиотрофический склероз, мышечная атрофия позвоночника и тяжелая псевдопаралитическая миастения) является то, что поток тока, производимый активацией рецептора ACh, заметно снижается, и поэтому EPP становится недостаточным для запуска потенциалов действия мышечных волокон.

Нервно-мышечные блокирующие средства также снижают EPP путем противодействия рецепторам ACh. В СИМ с пониженной возбудимостью мышц EPP может характеризоваться нормальной амплитудой, но они все еще недостаточны для запуска потенциалов действия мышечных волокон, потому что порог мембранного потенциала для возбуждения потенциала действия стал более деполяризованным из-за потери функции потенциалзависимых Na^+ каналов в мышечных волокнах.

В то время как высвобождение ACh (синдром Ламберта-Итона, боковой амиотрофический склероз, мышечная атрофия позвоночника), функция рецептора ACh (тяжелая псевдопаралитическая миастения, нервно-мышечная блокада) и функция потенциалзависимых Na^+ -каналов (СИМ) являются важными компонентами синаптической передачи в NMJ, на величину EPP также влияют ингибирующие токи, протекающие в области NMJ мышечных волокон. Эти токи характеризуются тенденцией подавлять возбуждающий ток через рецепторы ACh и, как ожидается, они, таким образом, характеризуются тенденцией уменьшать амплитуду EPP. Наиболее важным ионным каналом для переноса таких ингибирующих мембранных токов в мышечных волокнах является мышечно-специфический Cl-ионный канал ClC-1 (Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rüdel R. Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium. *Muscle Nerve*. **1984**, 7, 465-469; Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rüdel R. Drug-induced myotonia in human intercostal muscle. *Muscle Nerve*. **1988**, 11, 576-581; Pedersen, T.H., F. de Paoli, and O.B. Nielsen. Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance. *J. Gen. Physiol.*, **2005**, 125, 237-246).

Ингибиторы ACh-эстеразы (AChE) традиционно используются при лечении тяжелой псевдопаралитической миастении. Это лечение приводит к улучшению у большинства пациентов, но оно связано с побочными эффектами, некоторые из которых являются серьезными (Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2014**, Oct 13;10). Поскольку ACh представляет собой импортный нейротрансмиттер в вегетативной нервной системе, задержка его распада может привести к дискомфорту в желудке, диарее, слюноотделению и мышечным спазмам. Передозировка является серьезной проблемой, так как она может привести к параличу мышц и дыхательной недостаточности, что часто называют холинергическим кризом. Несмотря на серьезные побочные эффекты ингибиторов AChE,

эти лекарственные средства сегодня являются предпочтительным способом лечения ряда заболеваний, связанных с нарушениями нервно-мышечной функции. У пациентов, у которых недостаточно пиридостигмина (парасимпатомиметика и обратимого ингибитора АСНЭ), применяется лечение кортикостероидами (преднизон) и иммуносупрессивное лечение (азатиоприн). Замещение плазмы может быть использовано для быстрого, но кратковременного улучшения.

К сожалению, все используемые в настоящее время лекарственные схемы для лечения тяжелой псевдопаралитической миастении связаны с вредными долгосрочными последствиями (Howard, J.F. Jr. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol.* **1990**, *10*, 89 – 102), несмотря на исследования в определении новых способов лечения (Gilhus, N.E. *New England Journal of Medicine*, **2016**, *375*, 2570-2581).

Ионный канал CLC-1 (Pedersen, T.H., Riisager, A., Vincenzo de Paoli, F., Chen, T-Y, Nielsen, O.B. Role of physiological CLC-1 Cl⁻ ion channel regulation for the excitability and function of working skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* **2016**, *147*, 291 – 308) представляет собой перспективную мишень для потенциальных лекарственных средств, хотя его потенциал в значительной степени не реализован.

Было опубликовано о различных лигандах на ионных каналах CLC-1, смотрите, например: Liantonio, A., Accardi, A., Carbonara, G., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella P, Traverso S, Guida P, Pierno S, De Luca A, Camerino DC, Pusch M. Molecular requisites for drug binding to muscle CLC-1 and renal CLC-K channel revealed by the use of phenoxy-alkyl derivatives of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid. *Mol. Pharmacol.*, **2002**, *62*, 265 – 271 и Liantonio, A. *et al.*, Structural requisites of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid analogues for activity on native rat skeletal muscle chloride conductance and on heterologously expressed CLC-1. *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *129*, 1255 – 1264.

В статье Liantonio, A., Pusch, M., Picollo, A., Guida, P., De Luca, A., Pierno, S., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella, P., Conte-Camerino, D. Investigations of pharmacologic properties of the renal CLC-K1 chloride channel co-expressed with barttin by the use of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid derivatives and other structurally unrelated chloride channels blockers. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2004**, *15*, 13 - 20 были раскрыты лиганды для хлоридных каналов CLC-K1.

В публикации Bettoni, G., Ferorelli, S., Loiodice, F., Tangari, N., Tortorella, V., Gasparrini, F., Misiti, D., Villani, C. Chiral α -substituted α -aryloxyacetic acids: synthesis, absolute configuration, chemical resolution, and direct separation by HPLC. *Chirality*, **1992**, *4*, 193 – 203 были исследованы некоторые дополнительные замещенные феноксиуксусные кислоты.

В публикации Pusch, M., Liantonio, A., Bertorello, L., Accardi, A., De Luca, A., Pierno, S., Tortorella, V., Conte-Camerino, D. Pharmacological characterization of chloride channels belonging to the ClC family by the use of chiral clofibric acid derivatives. *Molecular Pharmacology*, **2000**, 58, 498 – 507 авторы раскрыли влияние энантиомеров 2-(п-хлорфенокси)пропионовой кислоты на ионные каналы CLC-1 и CLC-2.

В статье Ferorelli, S., Loiodice, F., Tortorella, V., Conte-Camerino, D., De Luca, A.M. Carboxylic acids and skeletal muscle chloride channel conductance: effects on the biological activity induced by the introduction of methyl groups on the aromatic ring of chiral α -(4-chlorophenoxy)alkanoic acids, *Farmaco*, **2001**, 56, 239 – 246 производные (4-хлорфенокси)алкановых кислот были исследованы на проводимость хлорида скелетных мышц.

В публикации: Conte-Camerino, D., Mambrini, M., DeLuca, A., Tricarico, D., Bryant, S.H., Tortorella, V., Bettoni, G. Enantiomers of clofibric acid analogs have opposite actions on rat skeletal muscle chloride channels, *Pfluegers Archiv.*, **1988**, 413, 105 – 107, были исследованы энантиомеры клофибриновой кислоты, а также в публикации Feller, D.R., Kamanna, V.S., Newman, H.A.I., Romstedt, K.J., Witiak, D.T., Bettoni, G., Bryant, S.H., Conte-Camerino, D., Loiodice, F., Tortorella, V. Dissociation of hypolipidemic and antiplatelet actions from adverse myotonic effects of clofibric acid related enantiomers. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30, 1265 - 1267.

Edoardo Aromataris исследовал производные 4-хлорфеноксиизомасляной кислоты в своей докторской диссертации «Pharmacology of the ClC-1 Chloride Channel»; смотрите: <https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/58973/8/02whole.pdf>

В публикации международной заявки WO 2005/105727 Sandham *et al.* сообщили о ряде замещенных феноксиуксусных кислот, включая в себя 2-(4-хлор-2-циклогептилфенокси)уксусную кислоту, в качестве антагонистов рецептора CRTh2 для лечения воспалительных или аллергических состояний.

В публикациях международных заявок WO 2006/037982 и WO 2004/089885 Bonnert *et al.* описали набор замещенных феноксиуксусных кислот в качестве лигандов простагландина D₂ для лечения респираторных заболеваний.

В патенте Франции 1345171 Logeais Bonnert описал производные 2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси, обладающие противовоспалительной активностью.

В статье *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 47, 6160-73, Gentili *et al.* описывают использование производных 2-(тиофен-3-ил)фенокси)уксусной кислоты в качестве адренорецепторов.

В статье *Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 53, 7825-35, Del Bello *et al* описывают использование производных 2-(тиофен-3-ил)фенокси)уксусной кислоты в качестве адренорецепторов.

В патенте US 2006/0211765, Pairaudeau *et al.* сообщили о дополнительной серии замещенных бифенилоксиуксусных кислот для лечения респираторных заболеваний

В публикации международной заявки WO 2016/202341, Pedersen *et al.* сообщили о серии феноксипропионовых кислот и родственных соединений, которые, по-видимому, блокируют ионный канал ClC-1, для использования при лечении, улучшении состояния и/или предупреждении нарушений со стороны нервно-мышечной системы. Тем не менее, они обладают альтернативными структурными особенностями по сравнению с существующим изобретением.

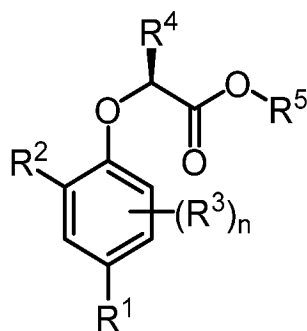
Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение содержит новую серию соединений, которые облегчают нарушения нервно-мышечного соединения посредством ингибирования каналов ClC-1.

Было обнаружено, что ряд новых соединений, которые ингибируют ионные каналы ClC-1, способны восстанавливать нервно-мышечную передачу, о чем свидетельствуют данные, полученные в результате исследования набора соединений в описанных в настоящем документе биологических моделях. Таким образом, эти соединения составляют новую группу потенциальных лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения или улучшения состояний мышечной слабости и мышечной усталости при нарушениях нервно-мышечного соединения, вызванных заболеванием или нервно-мышечными блокирующими средствами.

Таким образом, настоящее изобретение относится к открытию новых ингибиторов ионных каналов ClC-1 с применением при лечении ряда состояний, таких как реверсия блокады, ALS и миастенические состояния, при которых нарушается активация мышц нервной системой и симптомы слабость и усталость являются заметными.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

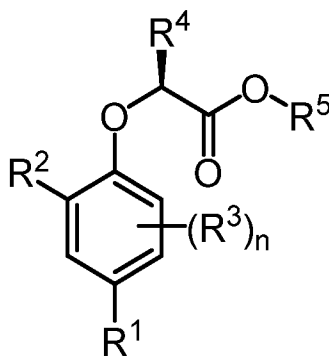
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату

для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть

необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату, при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 представляет собой 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2-тиазол-3-ил, 1,2-оксазол-3-ил или 1,3-оксазол-4-ил.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, определенное в настоящем изобретении.

Описание графических материалов

Фиг. 1. На панели А показано схематическое представление положения трех микроэлектродов (V_1 , V_2 и V_3), когда они вставлены в одно волокно скелетной мышцы для определения G_m . Обратите внимание, что на изображении показано только пронзенное волокно, хотя оно является частью неповрежденной мышцы, содержащей много таких волокон. Все электроды регистрировали мембранный потенциал волокна, и два периферических электрода использовались для подачи тока (-30 нА, 50 мс). Электроды были вставлены с известными межэлектродными расстояниями (X_1 , X_2 и X_3). После введения ток пропускали сначала через электрод V_1 , а затем через электрод V_3 . Получающиеся отклонения в напряжении мембраны измеряли другими электродами. Отклонения стационарного состояния в мембранном потенциале измеряли и делили на величину подаваемого тока (-30 нА) для получения сопротивлений переноса. Затем их строили на графике в зависимости от расстояний между электродами и согласовывали с экспоненциальной функцией (Панель В), из которой можно рассчитать G_m , используя кабельную теорию. Подход, описанный в панели А и В, повторяли для нескольких мышечных волокон в мышцах во время воздействия при повышенных концентрациях соединения А-19 с приблизительно 10 волокнами в каждой концентрации. Среднее значение G_m при каждой концентрации наносили на график как функцию концентрации соединения на панели С и согласовывали с сигмоидальной функцией с 4 параметрами, из которой было получено значение EC_{50} для соединения (пунктирная линия)

Фиг. 2. На панели А показаны характерная запись силы до и после воздействия соединения А-22. Запись силы от репрезентативной мышцы, стимулированной к сокращению в 1) контрольном состоянии перед добавлением нервно-мышечного блокирующего средства, 2) ответ силы на стимуляцию после 90-минутной инкубации с тубокурарином. В настоящем документе мышца демонстрирует серьезное нарушение нервно-мышечной передачи и 3) ответ мышечной силы после добавления соединения А-22 в дозе 50 мкМ. На панели В показана средняя сила (AUC) от 3 мышц относительно их начальной силы. Запись, представленная на панели А (1, 2, 3), соответствуют пунктирным линиям на панели В, соответственно. Таким образом, сила теряется из-за 90-минутной инкубации в тубокурарине и впоследствии восстанавливается при добавлении соединения А-19.

Фиг. 3: На панели А показан протокол напряжения, используемый для вызова токов в участках целых клеток СНО, экспрессирующих каналы человеческого ClC-1. На панели В показана репрезентативная запись тока в участках клетки СНО,

экспрессирующей человеческие каналы ClC-1. Токи были вызваны применением протокола напряжения, показанного на панели А.

Фиг. 4: На панели А показан репрезентативный график I/V постоянной плотности тока в клетке СНО, экспрессирующей ClC-1, до (кружки) и после (квадраты) применения 100 мкМ ингибитора ClC-1, 9-антраценкарбоновой кислоты (9-АС, Sigma A89405). На панели В показан график I/V мгновенной плотности следового тока из той же самой клетки СНО, экспрессирующей ClC-1, как показано на панели А, до (кружки) и после (квадраты) применения 9-АС в концентрации 100 мкМ.

Фиг. 5: На фиг. 5 показаны репрезентативные графики нормированных мгновенных следовых токов от участков клеток СНО, экспрессирующих ClC-1, до (кружки) и после (квадраты) применения М 9-АС в концентрации 100 мк. Моментальные следовые токи на каждой стадии напряжения были нормированы к максимальному следовому току, полученному после стадии напряжения (+)120 мВ, и адаптированы к функции Больцмана для определения потенциала половинной активации, $V_{1/2}$.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

Термины «C₁₋₃ алкил» и «C₁₋₅-алкил» относятся к разветвленной или неразветвленной алкильной группе, содержащей от одного до трех или от одного до пяти атомов углерода, соответственно, включая без ограничения метил, этил, проп-1-ил, проп-2-ил, 2-метил-проп-1-ил, 2-метил-проп-2-ил, 2,2-диметил-проп-1-ил, бут-1-ил, бут-2-ил, 3-метил-бут-1-ил, 3-метил-бут-2-ил, пент-1-ил, пент-2-ил и пент-3-ил.

Термин «C₁₋₅-алкенил» относится к разветвленной или неразветвленной алкенильной группе, содержащей от одного до пяти атомов углерода, два из которых соединены двойной связью, включая в себя без ограничения этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и изопентенил.

Термин «C₁₋₅-алкинил» относится к разветвленной или неразветвленной алкинильной группе, содержащей от одного до пяти атомов углерода, два из которых соединены тройной связью, включая в себя без ограничения этинил, пропинил, бутинил и пентинил.

Термин «-C(=O)-» относится к карбонильной группе и используется в настоящем описании с последующей характеристикой группы, соединенной с ней, такой как, например, термин «-C(=O)-C₁₋₅ алкил», который относится к карбонильной группе, соединенной с разветвленной или неразветвленной алкильной группой, содержащей от

одного до пяти атомов углерода, включая в себя без ограничения карбонильную группу, соединенную с метилом, этилом, проп-1-илом, проп-2-илом, 2-метилпроп-1-илом, 2-метилпроп-2-илом, 2,2-диметилпроп-1-илом, бут-1-илом, бут-2-илом, 3-метилбут-1-илом, 3-метилбут-2-илом, пент-1-илом, пент-2-илом или пент-3-илом.

Термин «C₃₋₅-циклоалкил» относится к группе, содержащей от трех до пяти атомов углерода, включая моноциклический или бициклический карбоцикл, включая без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопропилметил, циклопропилэтил и циклобутилметил.

Термин «C₅-циклоалкенил» относится к группе, содержащей пять атомов углерода, включая моноциклический или бициклический карбоцикл, где два атома углерода в кольце соединены двойной связью, включая в себя без ограничения циклобутенилметил и циклопентенил.

Термин «5-6-членный гетероцикл» относится к группе, содержащей от пяти до шести атомов углерода, где от 1 до 3 атомов углерода в кольце были заменены гетероатомом, выбранным из группы, содержащей азот, серу и кислород. Связывание с гетероциклом может быть в положении гетероатома или через атом углерода гетероцикла.

5-членные гетероциклы включают в себя без ограничения фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, дигидрофуран, дигидротиофен, 3-пирролин, 2-пирролин, 2-имидазолин, 2-пиразолидин, дигидрооксазол, дигидротиазол, дигидроизоксазол, дигидроизотиазол, дигидро-1,2,3-триазол, дигидро-1,2,4-триазол, дигидро-1,2,5-оксадиазол, дигидро-1,2,3-оксадиазол, дигидро-1,2,4-оксадиазол, дигидро-1,3,4-оксадиазол, дигидро-1,2,5-тиадиазол, дигидро-1,2,3-тиадиазол, дигидро-1,2,4-тиадиазол, дигидро-1,3,4-тиадиазол, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, тиазолидин, изоксазолидин, изотиазолидин, 1,2,3-триазазолидин, 1,2,4-триазазолидин, 1,2,5-оксадиазазолидин, 1,2,3-оксадиазазолидин, 1,3,4-оксадиазазолидин, 1,2,5-тиадиазазолидин, 1,2,3-тиадиазазолидин, 1,3,4-тиадиазазолидин, 1,2-оксатиолан, 1,3-оксатиолан, 2-оксазолидинон и 2-пирролидинон.

6-членные гетероциклы включают в себя без ограничения пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, тетрагидропиран, тиан, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-оксатиан, 1,4-диатиан и пиперазин.

Термин «8-10-членный бициклический гетероцикл» относится к группе, содержащей от восьми до десяти тяжелых атомов, в которой две кольцевые системы были конденсированы вместе, где от 1 до 3 атомов углерода в кольце были заменены

гетероатомом, выбранным из группы, содержащей азот, серу и кислород. Связывание с гетероциклом может быть в положении гетероатома или через атом углерода гетероцикла.

Примеры 8-членных бициклических гетероциклов включают в себя без ограничения тетрагидро-4*H*-циклопент[*d*]изоксазол, гексагидро-1*H*-пирролизин, 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пиррол, 1,6-дигидропирроло[2,3-*b*]пиррол, 6*H*-фуро[2,3-*b*]пиррол, 4*H*-фуро[3,2-*b*]пиррол, 6*H*-тиено[2,3-*b*]пиррол и 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол.

Примеры 9-членных бициклических гетероциклов включают в себя без ограничения бензофуран, бензотиофен, индол, безимидазол, индазол, бензотиазол, бензоксазол, 1,2-бензизоксазол, 1,2-бензизотиазол, бензотриазол, пирролопиридин, пиазолопиридин и имидазопиридин.

Примеры 10-членных бициклических гетероциклов включают в себя без ограничения хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин и нафтиридин.

Используемый в настоящем документе термин «период полужизни» означает время, необходимое для того, чтобы соединение потеряло половину своей фармакологической активности. Термин «период полужизни в плазме» означает время, течение которого соединение теряет половину своей фармакологической активности в плазме крови.

Термин «лечение» относится к борьбе с заболеванием или нарушением. Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» включает в себя любое желаемое воздействие на симптомы или патологию описанного в настоящем документе заболевания или состояния и может включать в себя даже минимальные изменения или улучшения в одном или нескольких измеримых маркерах подвергаемого лечению заболевания или состояния. «Лечить» или «лечение» не обязательно означает полное искоренение или излечение заболевания или состояния или связанных с ним симптомов. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «лечение» охватывает улучшение и профилактику.

Термин «улучшение» относится к умеренности в выраженности симптомов заболевания или состояния. Улучшение состояния пациента или попытка исправить или по меньшей мере сделать более приемлемыми состояния, которые трудно вынести, связанные с состоянием пациента, считается «мелиоративным» лечением.

Термин «предотвращать» или «предотвращение» относится к устранению, предупреждению, предотвращению, предвосхищению, остановке или воспрепятствованию чего-либо, особенно с помощью предварительных действий.

Термин «обращение вспять» относится к способности соединения восстанавливать нервно-стимулированную силу в скелетных мышцах, подвергающихся *ex vivo* или *in vivo* недеполяризующему нервно-мышечному блокирующему средству или другому фармацевтическому препарату, способному подавлять нервно-мышечную передачу

Термин «недеполяризующие блокаторы» относится к фармацевтическим средствам, которые противодействуют активации рецепторов ацетилхолина на мембране постсинаптических мышечных волокон, блокируя сайт связывания ацетилхолина на рецепторе. Эти средства используются для блокирования нервно-мышечной передачи и вызывают мышечный паралич в связи с операцией.

Термин «реагент гидролиза сложного эфира» относится к химическому реагенту, который способен превращать сложноэфирную функциональную группу в карбоновую кислоту с удалением спиртового фрагмента исходного сложного эфира, включая в себя, без ограничения, кислоту, основание, источник фторида, PBr_3 , PCl_3 и липазные ферменты.

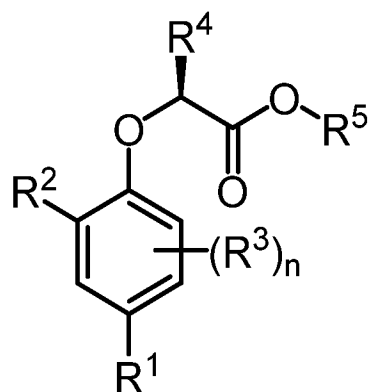
Термин «восстановление силы в мышцах с нервно-мышечной дисфункцией» относится к способности соединения восстанавливать сократительную силу в нервно-стимулированной здоровой мышце крысы после воздействия субмаксимальной концентрации (115 нМ) тубокурарина в течение 90 минут. Восстановление силы определяется количественно как процентная доля силы до тубокурарина, которая восстанавливается соединением.

Термин «общая мембранная проводимость (Гм)» представляет собой электрофизиологическую меру способности ионов пересекать поверхностную мембрану мышечного волокна. Он отражает функцию ионных каналов, которые активны в покоящихся мышечных волокнах, из которых известно, что ClC-1 вносит приблизительно 80% в большинство видов животных.

Соединения

В объем настоящего изобретения входит соединение для лечения, улучшения и/или предотвращения нарушений со стороны нервно-мышечной системы, характеризующихся тем, что нервно-мышечная функция снижена. Как раскрыто в настоящем документе, ингибирование ClC-1 улучшает или восстанавливает нервно-мышечную функцию. Соединения по настоящему изобретению включают в себя соединения, способные ингибировать канал ClC-1, тем самым улучшая или восстанавливая нервно-мышечную функцию.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

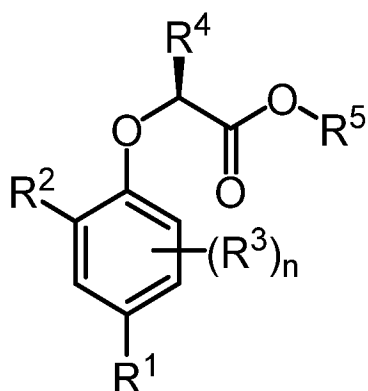


Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
 - R² представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
 - R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
 - R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R₇;
 - R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
 - R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
 - R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;
 - n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату, при условии, что если R² представляет собой 3-тиенил, R¹ представляет собой H, n=0 и R⁵ представляет собой CH₃, тогда R⁴ не представляет собой CH₃.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

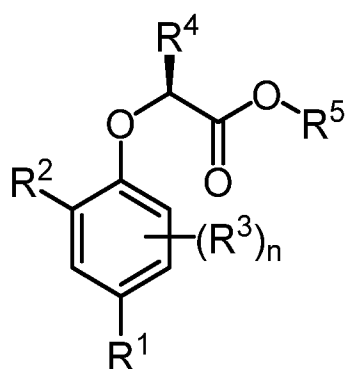
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату, при условии, что если R^2 представляет собой 3-тиенил, R^1 представляет собой H, $n=0$ и R^5 представляет собой CH_3 , тогда R^4 не представляет собой CH_3 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,3,4-тиадиазол-5-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,3,4-оксадиазол-5-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

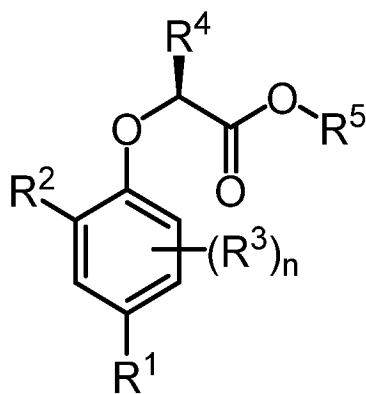


Формула (I)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
 - R^2 представляет собой 6-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;
 - R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
 - R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
 - R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила и C_{2-5} алкинила;
 - R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
 - R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкил, S- C_{1-3} алкила, CH₂-O- C_{1-3} алкила и CH₂-S- C_{1-3} алкила;
 - n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

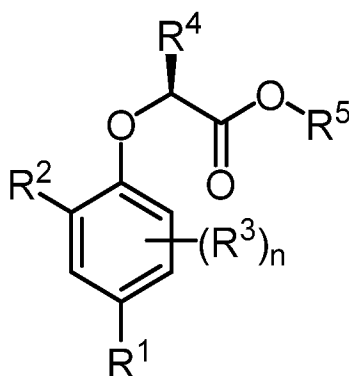


Формула (I)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
 - R^2 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;
 - R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
 - R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
 - R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила и C_{2-5} алкинила;
 - R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
 - R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, S- C_{1-3} алкила, CH₂-O- C_{1-3} алкила и CH₂-S- C_{1-3} алкила;
 - n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^2 представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 . Согласно одному варианту осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический

гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

Согласно одному варианту осуществления R⁵ представляет собой H, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷, и R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R⁵ представляет собой H, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷, и R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

Согласно одному варианту осуществления R⁵ представляет собой H, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷, R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

Согласно одному варианту осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷, и R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, при условии, что если R⁴ представляет собой H, тогда R² выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

Согласно одному варианту осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷, и R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶ при условии, что если R⁴

представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 , при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5

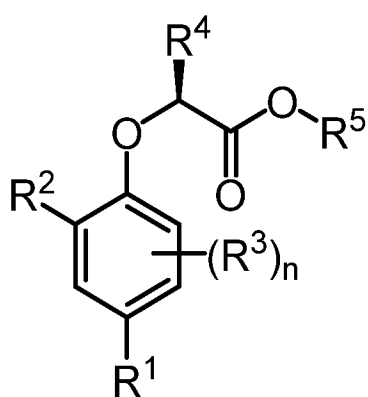
циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату. Согласно одному варианту осуществления, если R^4 представляет собой Н, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2-оксазол-3-ила или 1,3-оксазол-4-ила. Согласно одному варианту осуществления, если R^4 представляет собой Н, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-илв.

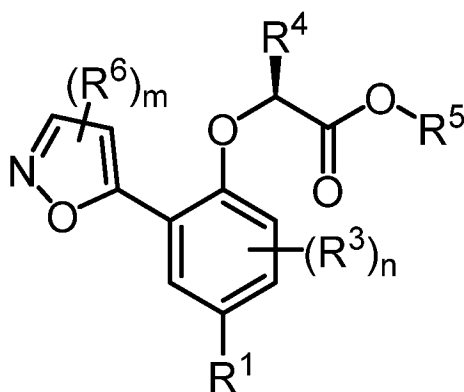
Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,3,4-тиадиазол-5-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,3,4-оксадиазол-5-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



Формула (II)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

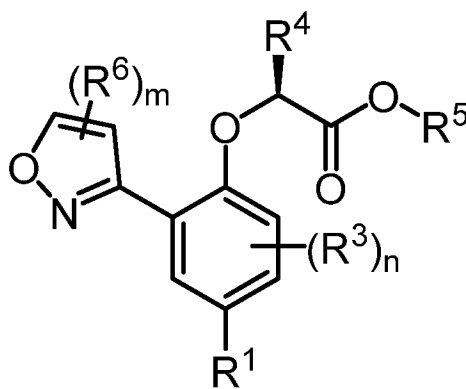
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



Формула (III)

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

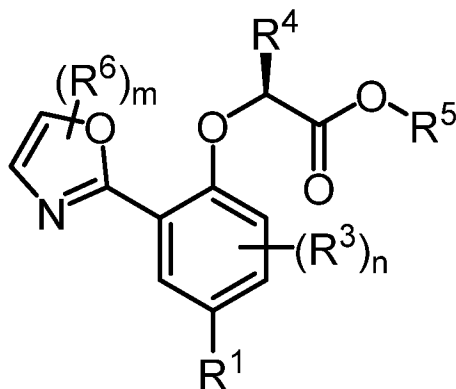
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV):



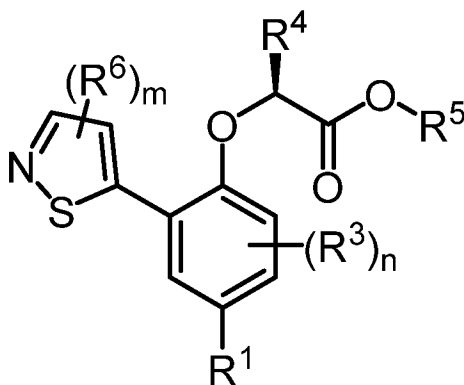
Формула (IV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (V):



Формула (V)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

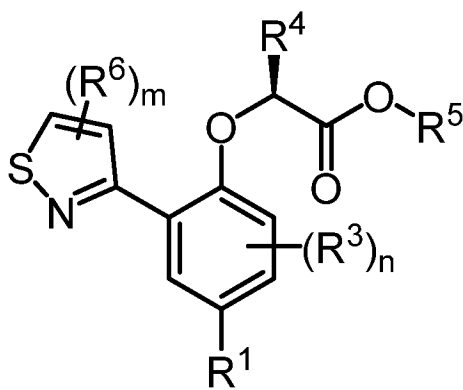
- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VI):



Формула (VI)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

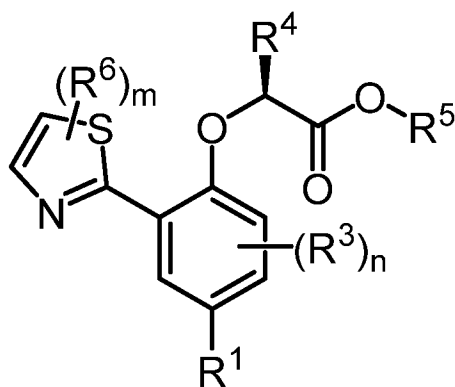
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VII):



Формула (VII)

где:

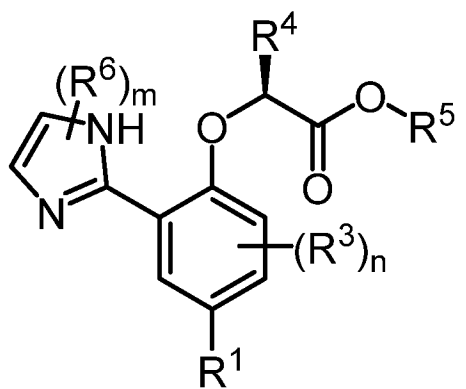
- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VIII):



Формула (VIII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

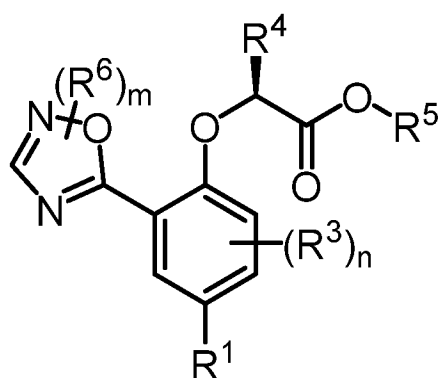
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX):



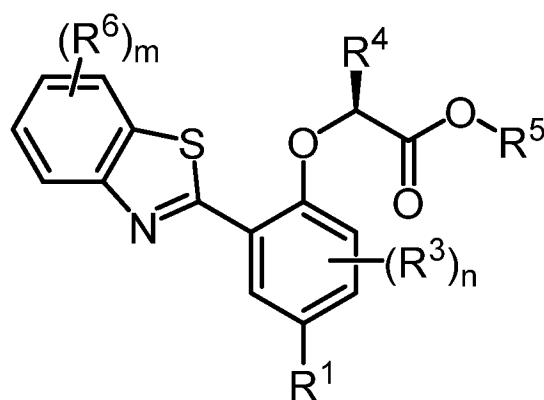
Формула (IX)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- m представляет собой целое число 0 или 1; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (X):



Формула (X)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

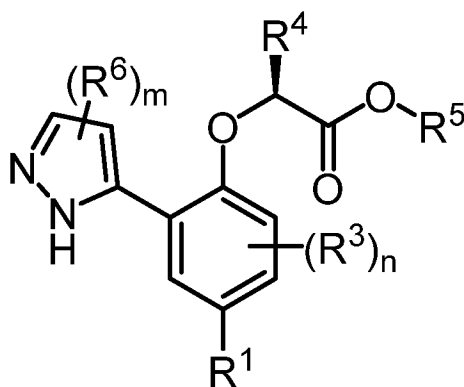
- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2, 3 или 4; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XI):



Формула (XI)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

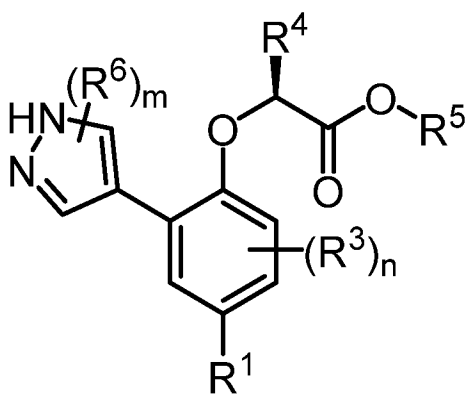
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XII):



Формула (XII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

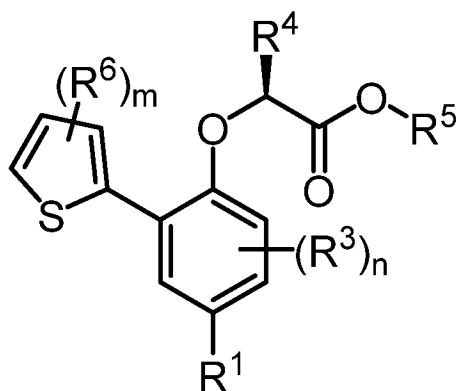
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIII):



Формула (XIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

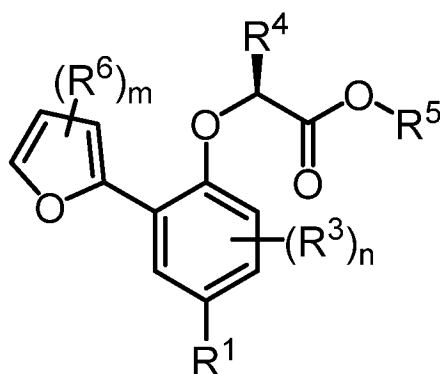
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIV):



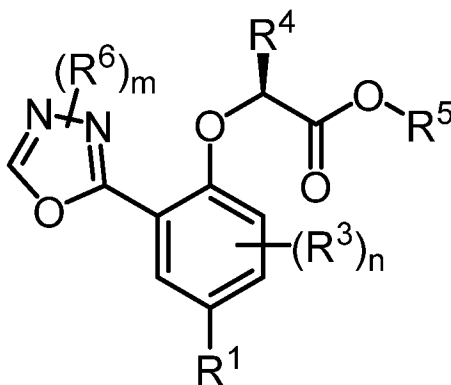
Формула (XIV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIV):



Формула (XIV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинила, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

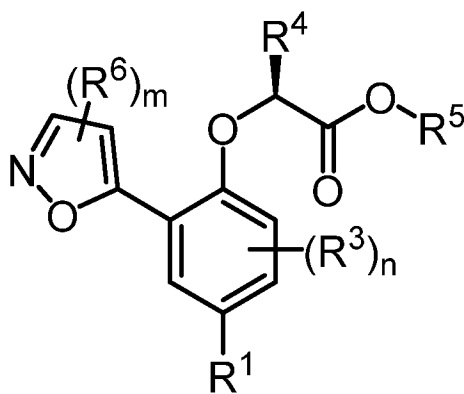
- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



Формула (II)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

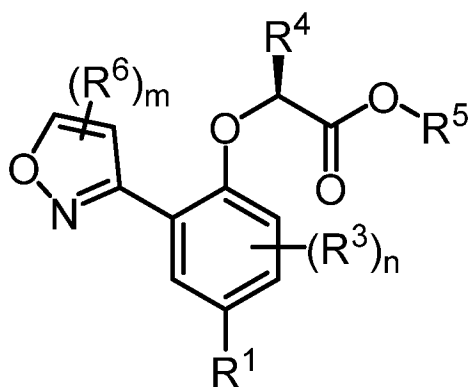
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату, при условии, что если R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой H, тогда n представляет собой 1, 2 или 3, и при условии, что если R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой Me или Et, тогда n представляет собой 2 или 3.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

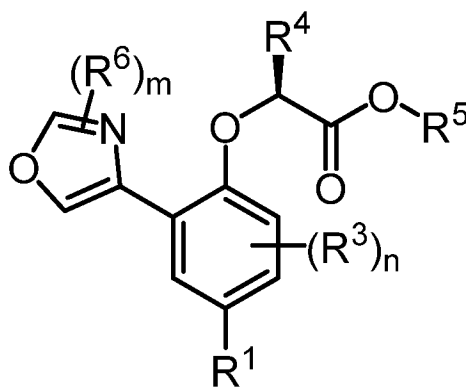
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVI):



Формула (XVI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

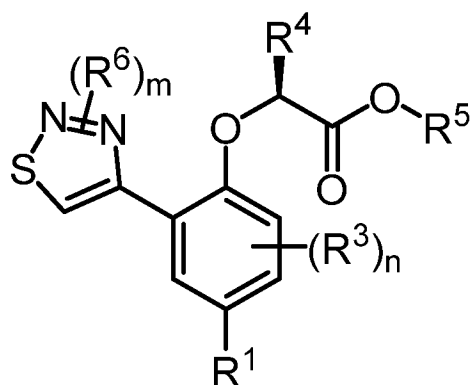
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVII):

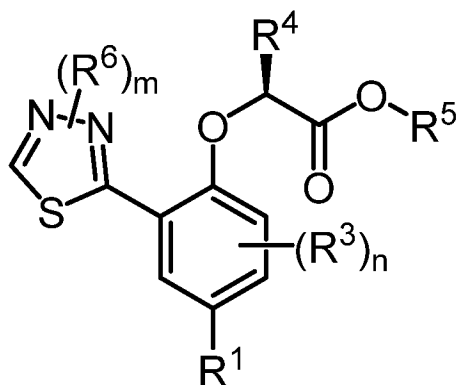


Формула (XVII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;
 - R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
 - R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
 - R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
 - R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
 - R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
 - R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
 - R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
 - m представляет собой целое число 0 или 1; и
 - n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVIII):



Формула (XVIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^2 представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила и C_{1-5} алкинила;

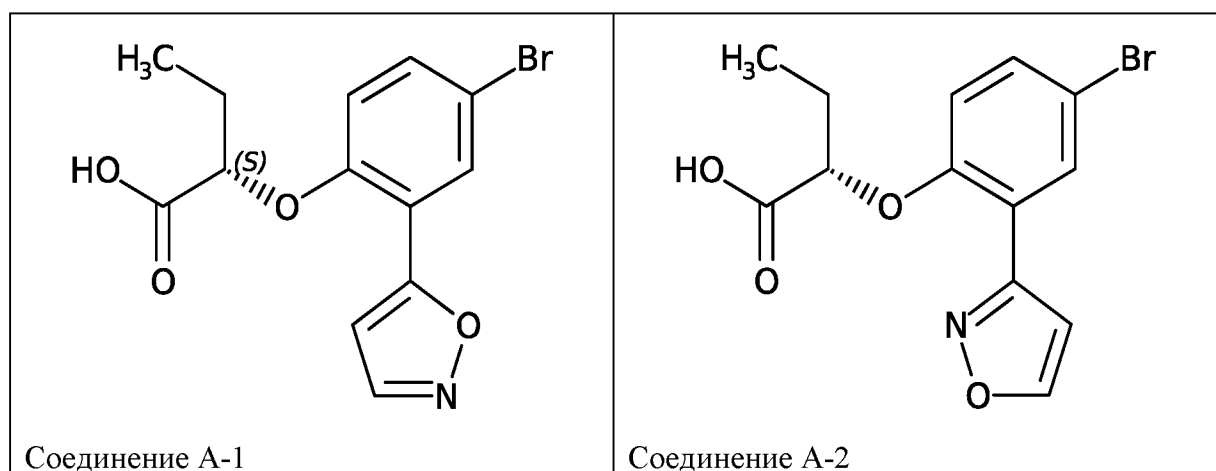
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, $O-C_{1-5}$ алкила, $O-C_{1-5}$ алкенила, $O-C_{1-5}$ алкинила, $O-C_{3-5}$ циклоалкила, $O-C_5$ циклоалкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкинила, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкенил, C_{1-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, $O-C_{1-5}$ алкил, $O-C_{1-5}$ алкенил, $O-C_{1-5}$ алкинил, $O-C_{3-5}$ циклоалкил, $O-C_5$ циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкинил, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкил, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкил и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

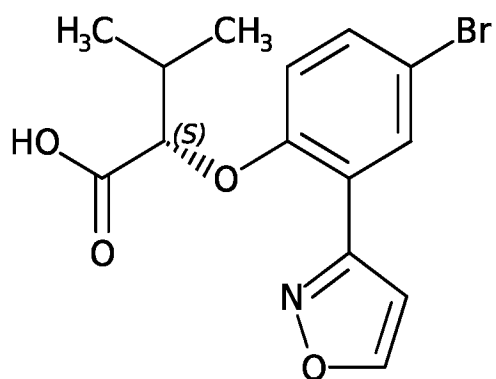
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, $S-C_{1-3}$ алкила, CH_2-O-C_{1-3} алкила и CH_2-S-C_{1-3} алкила.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) или (XVIII), где:

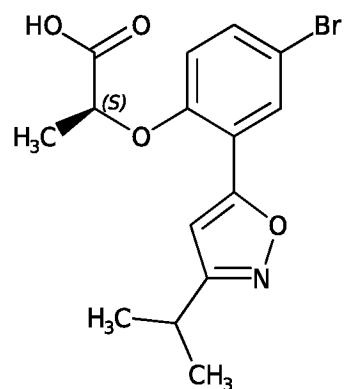
- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила и C_{1-5} алкинила;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{1-5} алкенила, O- C_{1-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{1-5} алкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкенил, C_{1-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{1-5} алкенил, O- C_{1-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{1-5} алкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; и
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, S- C_{1-3} алкила, CH₂-O- C_{1-3} алкила и CH₂-S- C_{1-3} алкила.

Согласно конкретному варианту осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

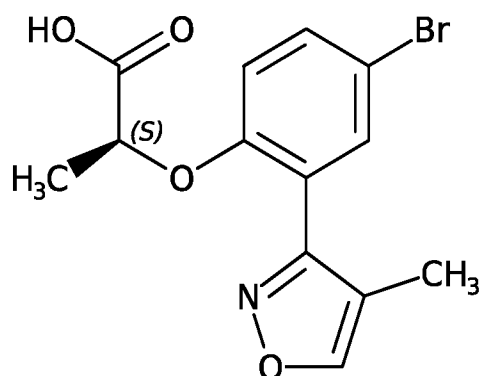




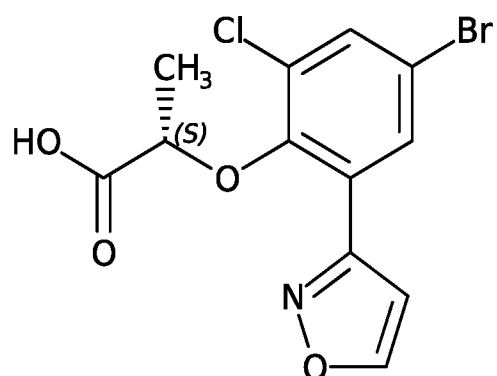
Соединение A-3



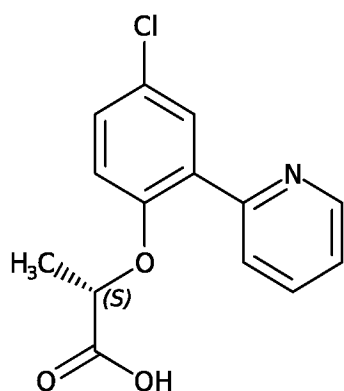
Соединение A-4



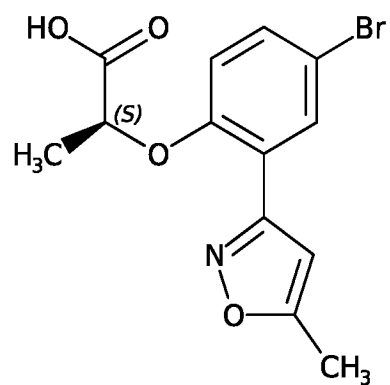
Соединение A-5



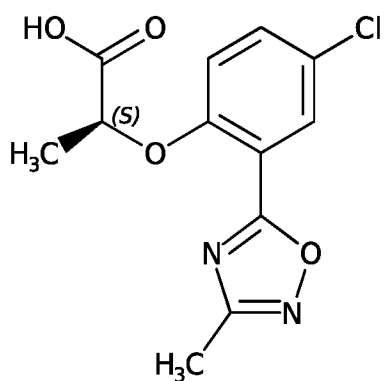
Соединение A-6



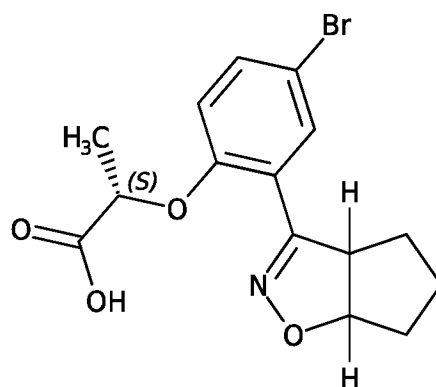
Соединение A-7



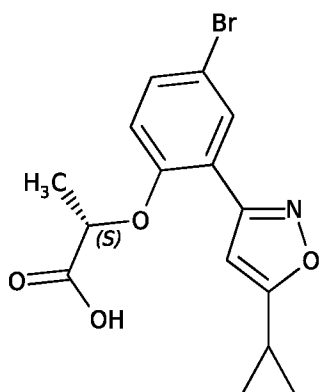
Соединение A-8



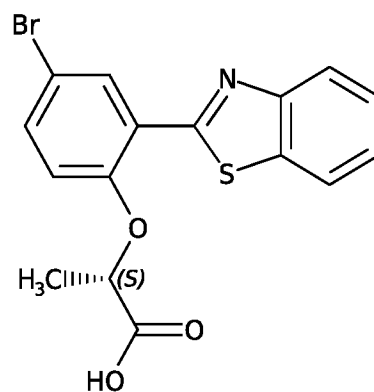
Соединение A-9



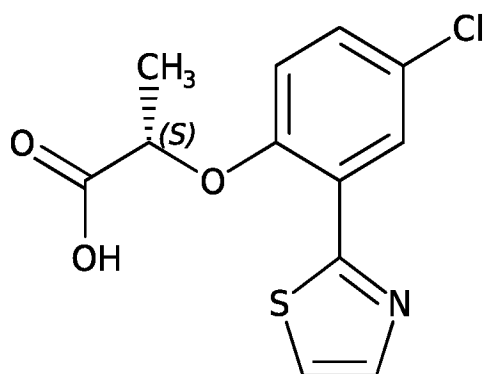
Соединение A-10



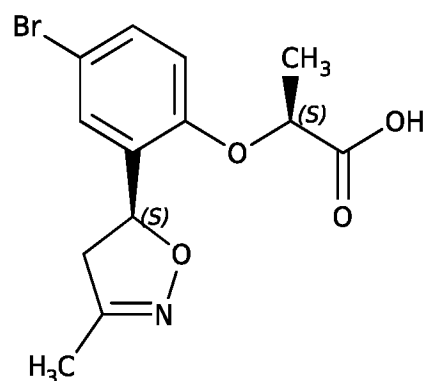
Соединение A-11



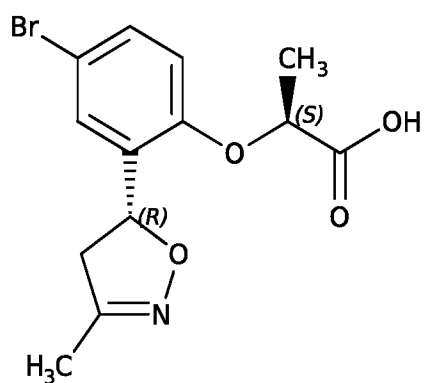
Соединение A-12



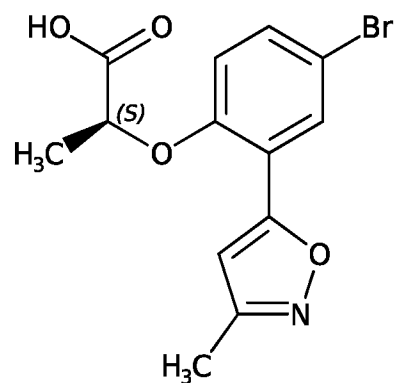
Соединение A-13



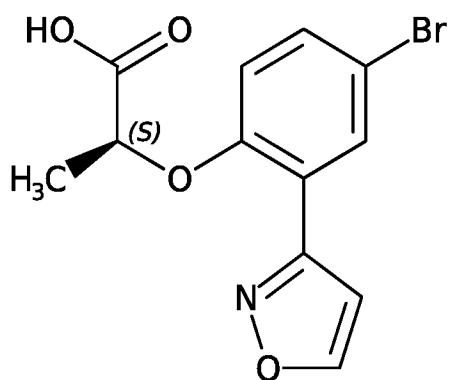
Соединение A-14



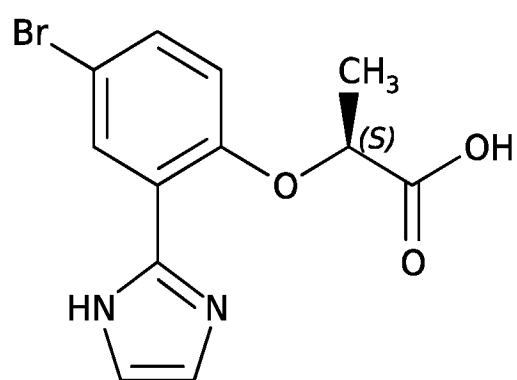
Соединение A-15



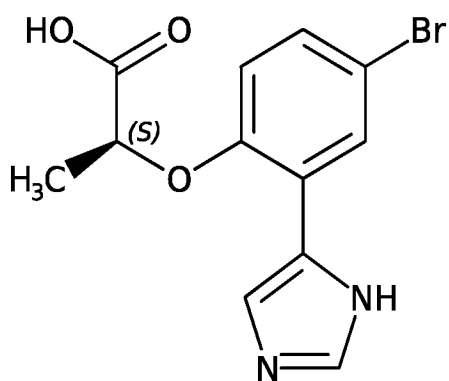
Соединение A-16



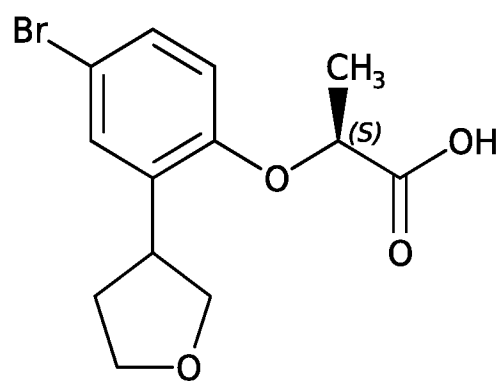
Соединение A-17



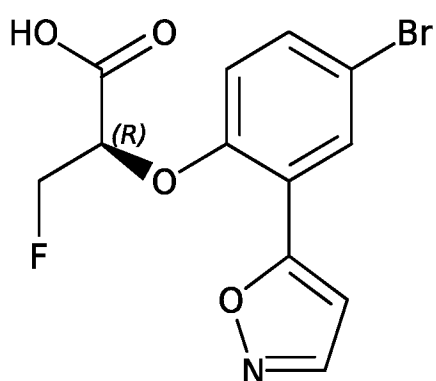
Соединение A-18



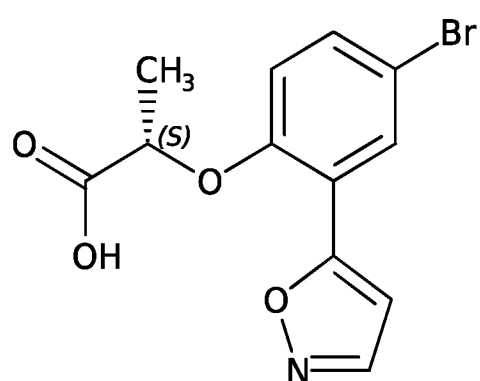
Соединение A-19



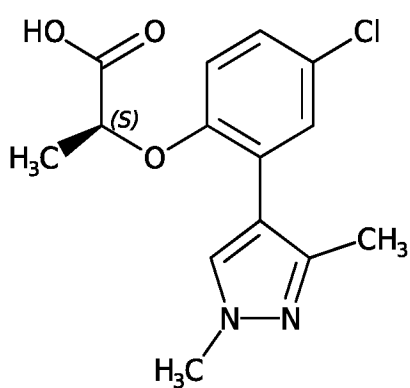
Соединение A-20



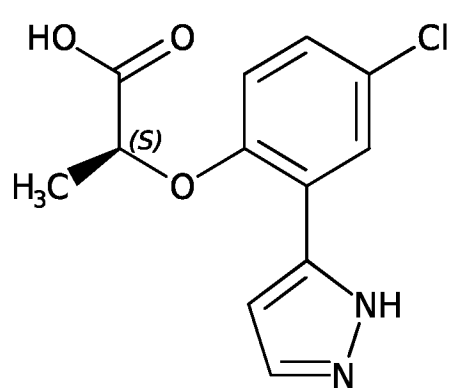
Соединение A-21



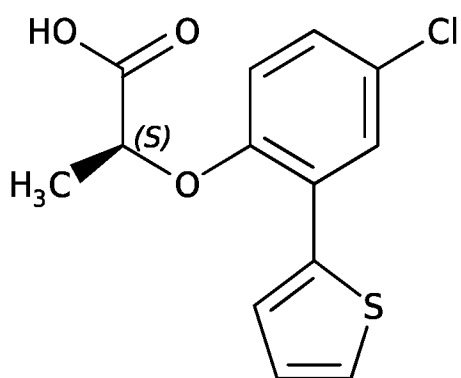
Соединение A-22



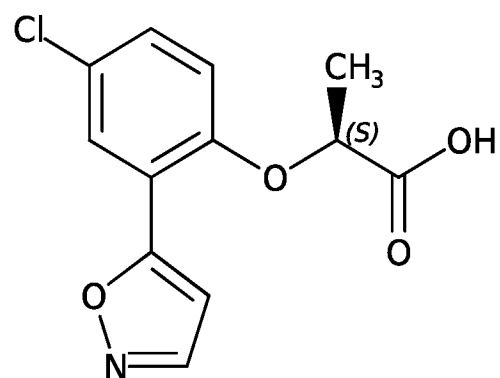
Соединение A-23



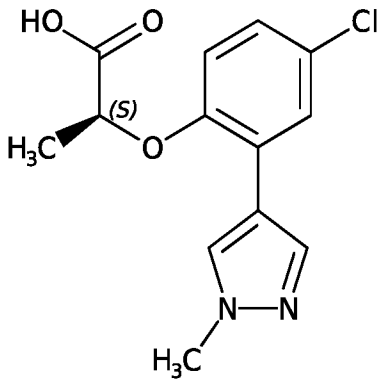
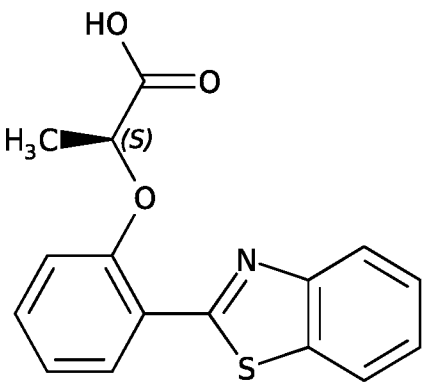
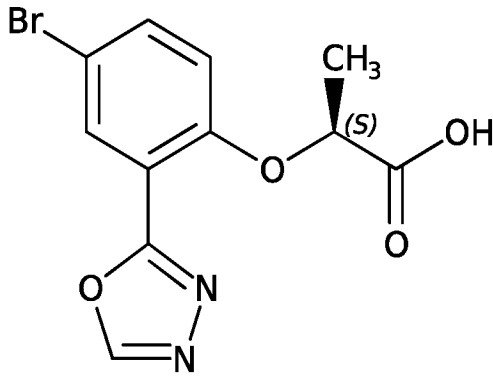
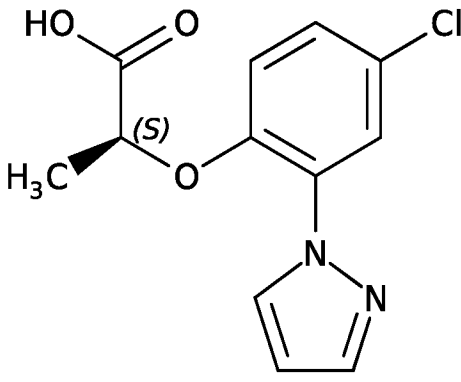
Соединение A-24



Соединение A-25



Соединение A-26

 Соединение A-27	 Соединение A-28
 Соединение A-29	 Соединение A-30

Согласно конкретному варианту осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
- (2*S*)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(пиридин-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-бромфенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;

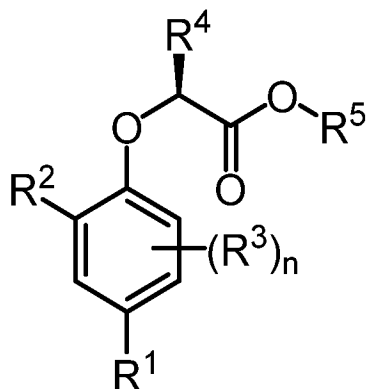
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-1-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;

(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной
 кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой
 кислоты;
 2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты и
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты.

Способы лечения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы. Согласно одному аспекту настоящее изобретение

относится к применению соединений формулы (I) при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады. Таким образом, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



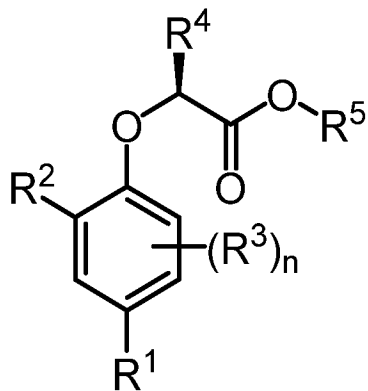
Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, S- C_{1-3} алкила, CH_2 -O- C_{1-3} алкила и CH_2 -S- C_{1-3} алкила;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

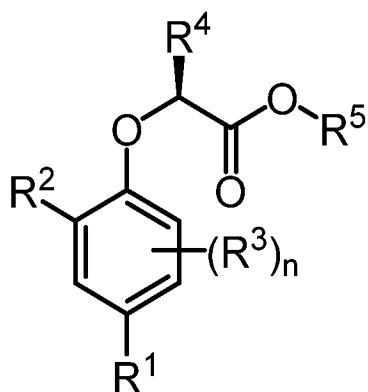
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,3,4-тиадиазол-5-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,3,4-оксадиазол-5-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

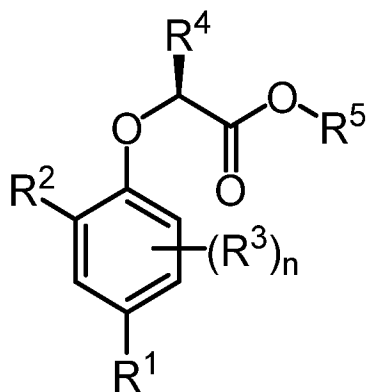


Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
 - R² представляет собой 6-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
 - R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
 - R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
 - R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
 - R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
 - R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;
 - n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



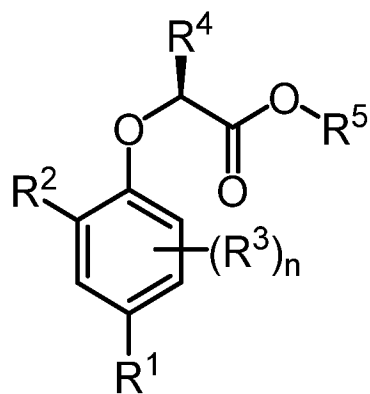
Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 8-10-членный бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅

циклоалкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинила, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, $O-C_{1-5}$ алкил, $O-C_{2-5}$ алкенил, $O-C_{2-5}$ алкинил, $O-C_{3-5}$ циклоалкил, $O-C_5$ циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинил, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкил, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкил и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату, для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила,

1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,3,4-тиадиазол-5-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,3,4-оксадиазол-5-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 . Согласно одному варианту осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Bg и I.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Bg и I.

Согласно одному варианту осуществления R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Bg и I, предпочтительно Cl или Bg.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Bg и I, предпочтительно Cl или Bg.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный

ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть

необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из

которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

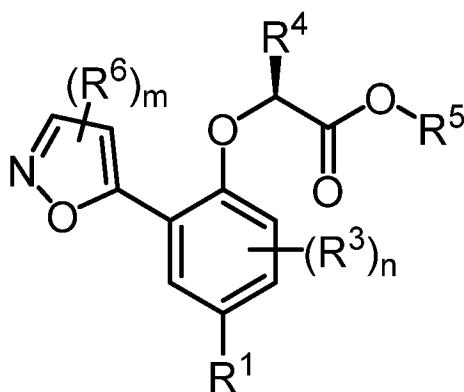
Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления R^5 представляет собой H, R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 , R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br, и R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



Формула (II)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

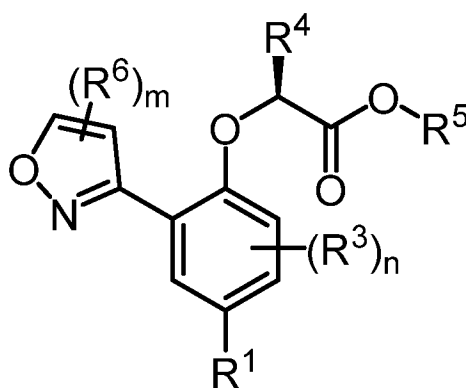
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

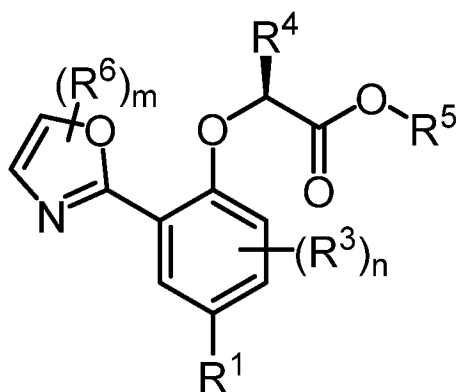
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV):



Формула (IV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

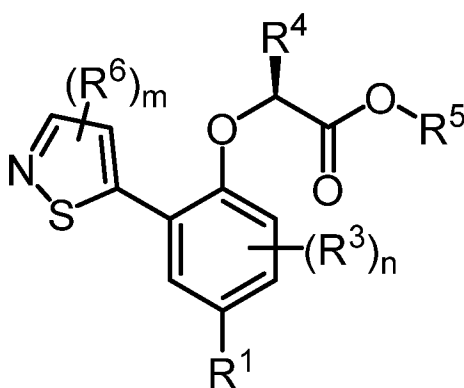
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (V):



Формула (V)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

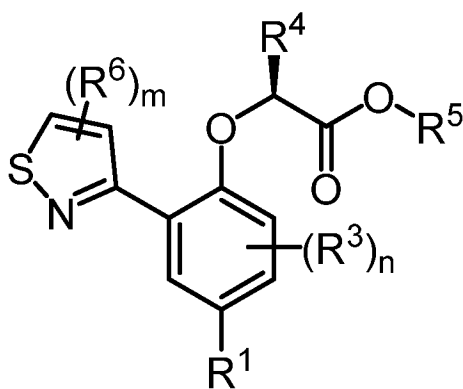
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VI):



Формула (VI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

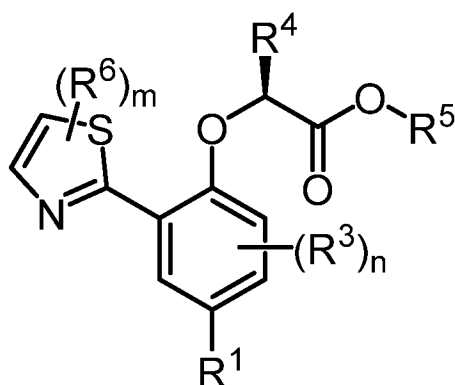
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VII):



Формула (VII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

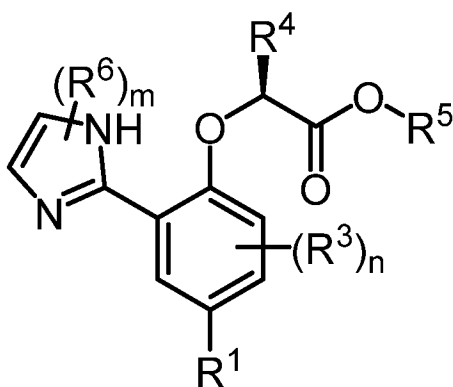
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VIII):



Формула (VIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

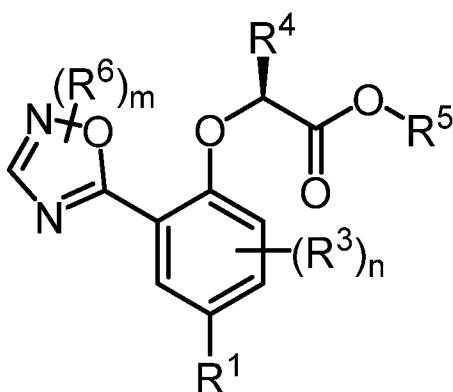
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX):



Формула (IX)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

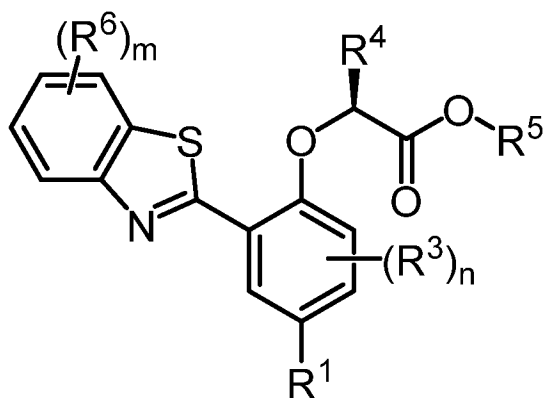
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (X):



Формула (X)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

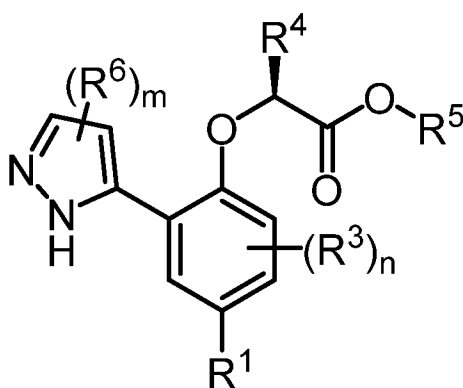
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2, 3 или 4; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XI):



Формула (XI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

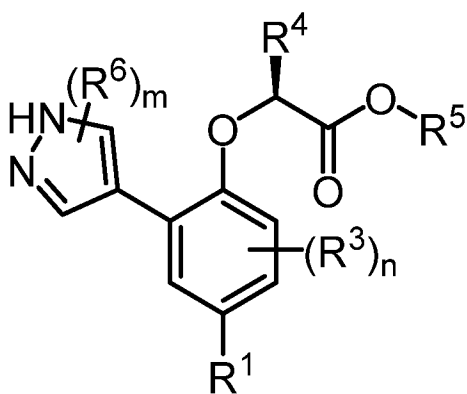
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XII):



Формула (XII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

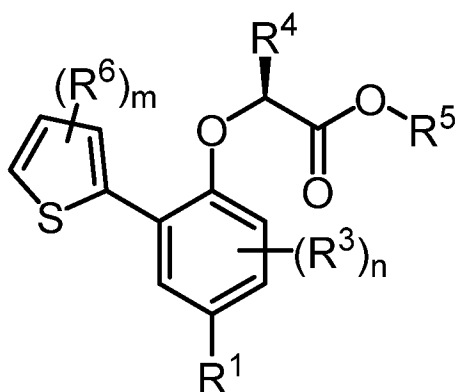
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIII):



Формула (XIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

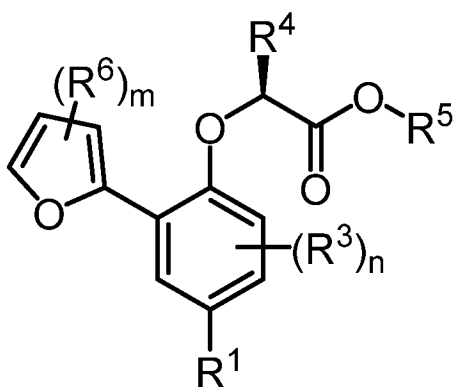
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIV):



Формула (XIV)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

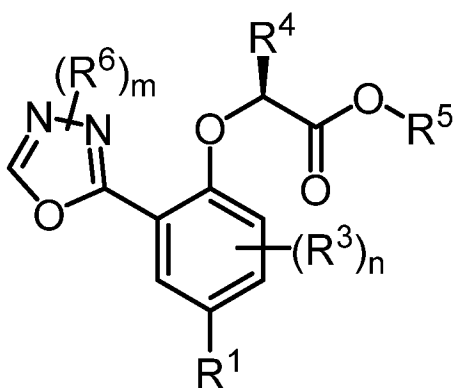
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XIV):



Формула (XIV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

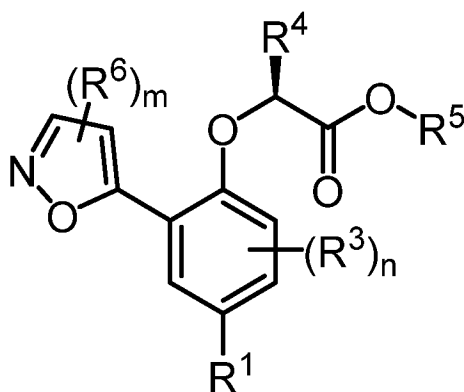
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



Формула (II)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

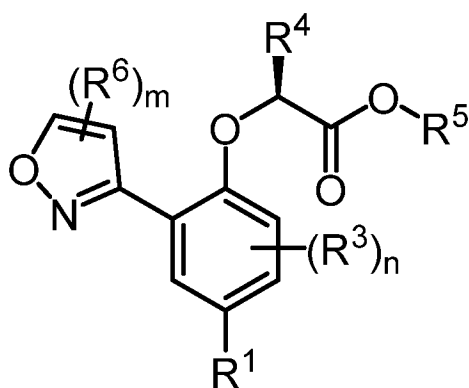
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

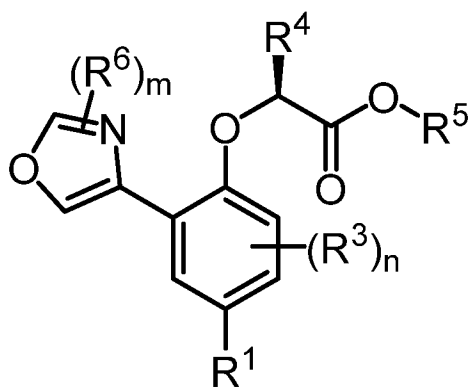
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVI):



Формула (XVI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила,

необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и $\text{CH}_2\text{-S-C}_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

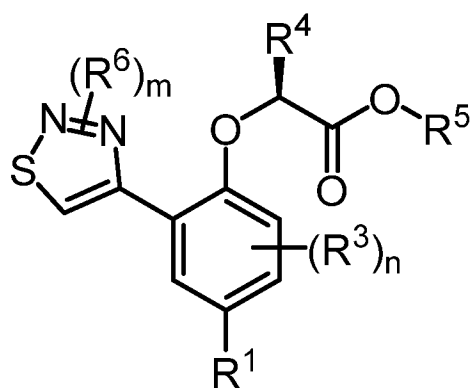
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVII):



Формула (XVII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , CHCl_2 , CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , OCCl_3 и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

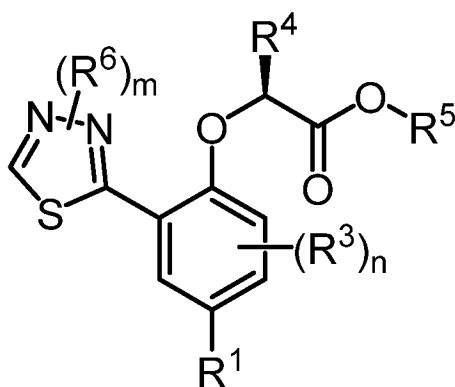
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVIII):



Формула (XVIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила,

необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, полиморфу, таутомеру или сольвату для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады, где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^2 представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила и C_{1-5} алкинила;

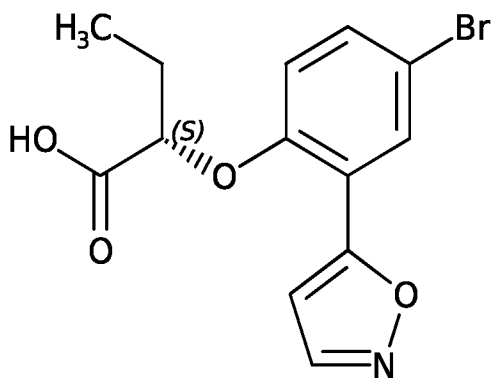
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкенила, C_{1-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{1-5} алкенила, O- C_{1-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{1-5} алкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкенил, C_{1-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{1-5} алкенил, O- C_{1-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{1-5} алкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила.

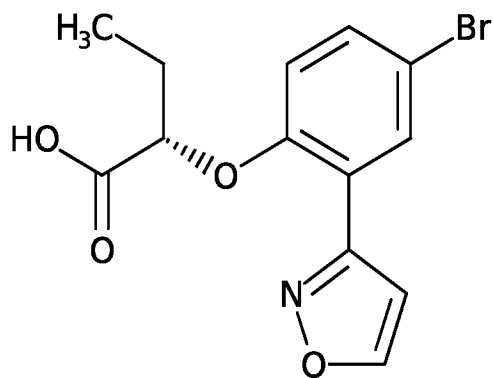
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) или (XVIII) для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады, где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₁₋₅ алкенила, C₁₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₁₋₅ алкенила и C₁₋₅ алкинила;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₁₋₅ алкенила, C₁₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₁₋₅ алкенила, O-C₁₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₁₋₅ алкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ алкенил, C₁₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₁₋₅ алкенил, O-C₁₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₁₋₅ алкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; и
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила.

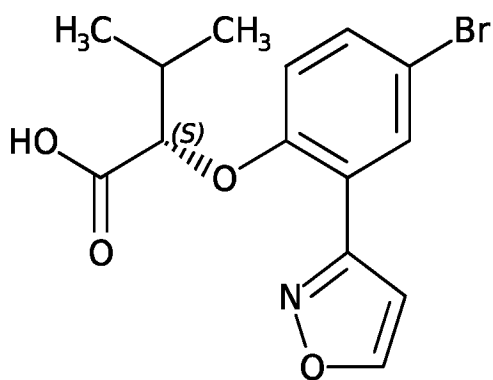
Согласно одному варианту осуществления соединение для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады выбрано из группы, состоящей из:



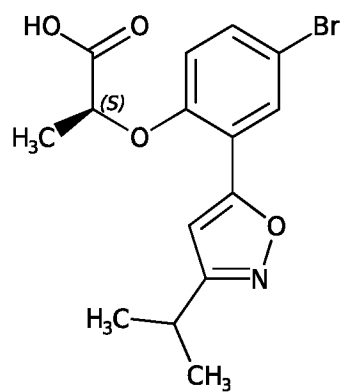
Соединение А-1



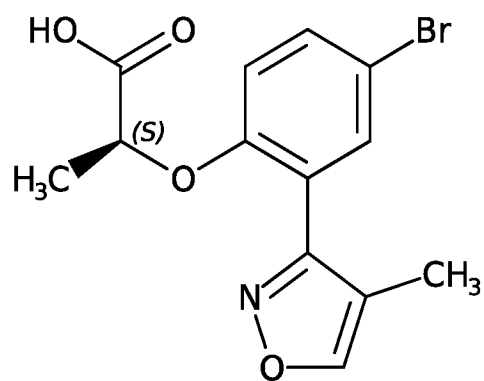
Соединение А-2



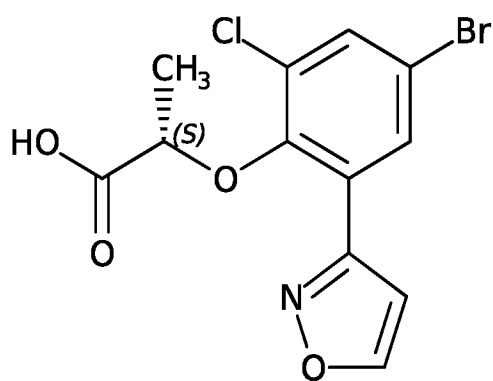
Соединение А-3



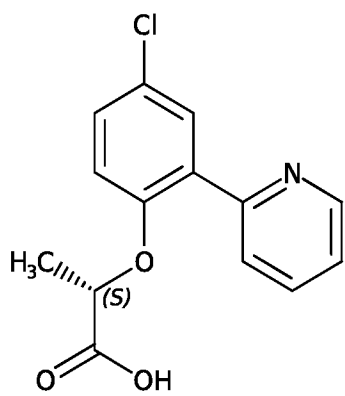
Соединение А-4



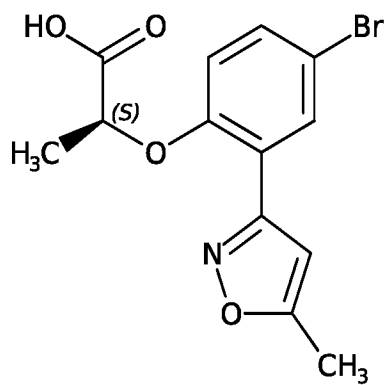
Соединение А-5



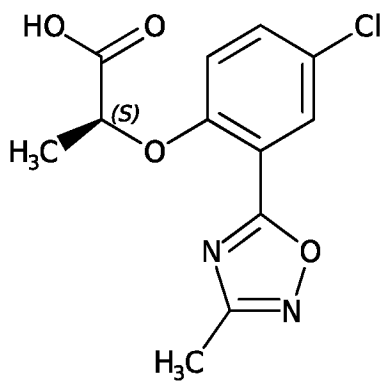
Соединение А-6



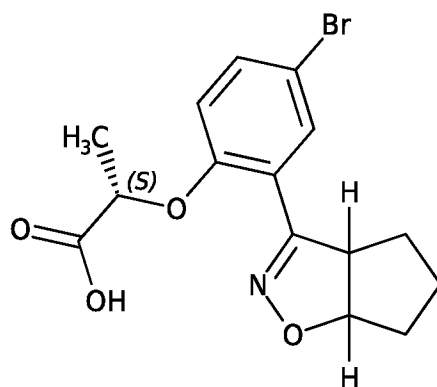
Соединение А-7



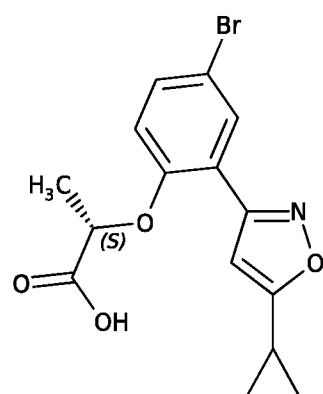
Соединение А-8



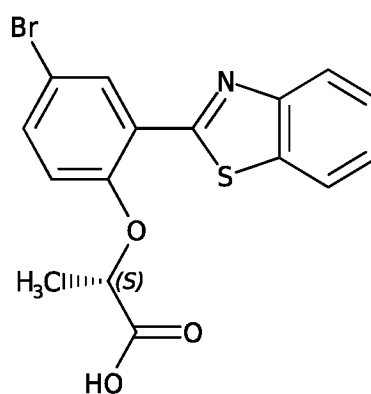
Соединение A-9



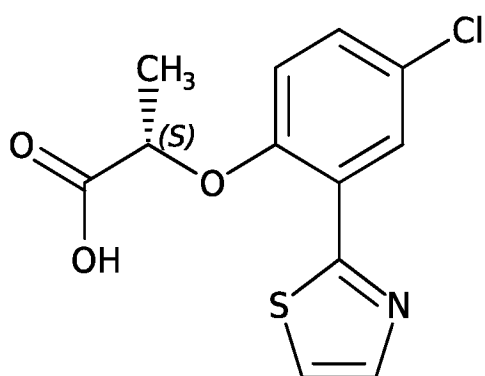
Соединение A-10



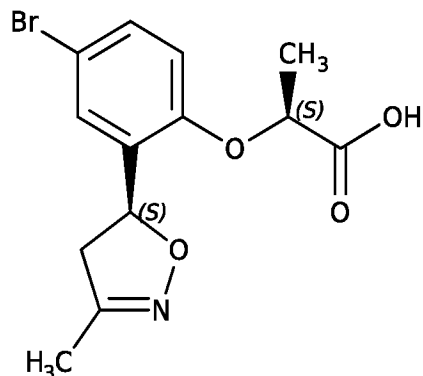
Соединение A-11



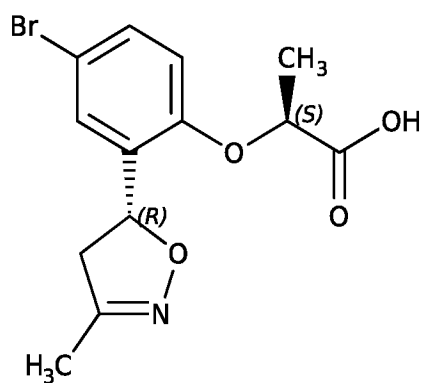
Соединение A-12



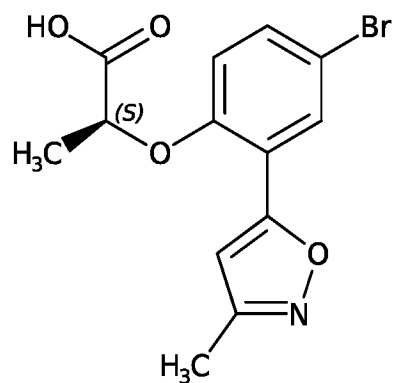
Соединение A-13



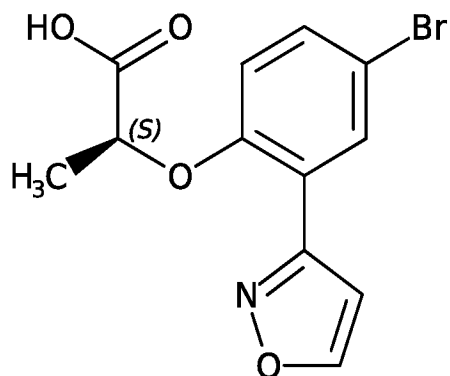
Соединение A-14



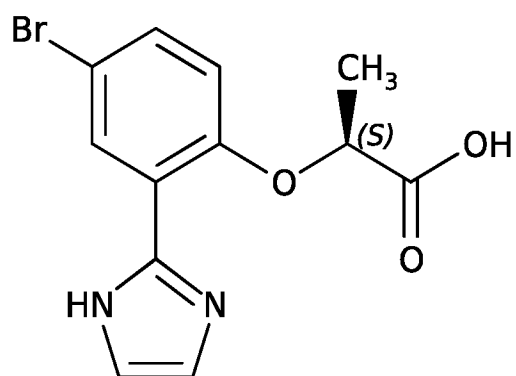
Соединение A-15



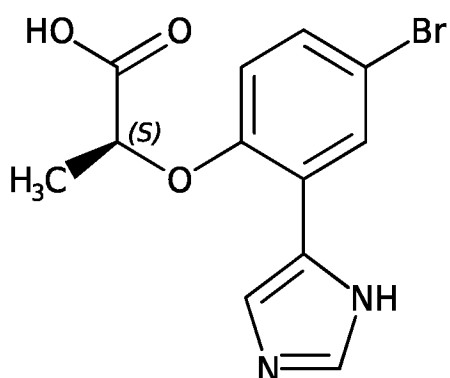
Соединение A-16



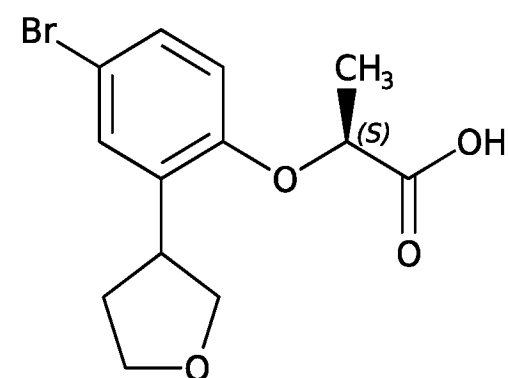
Соединение A-17



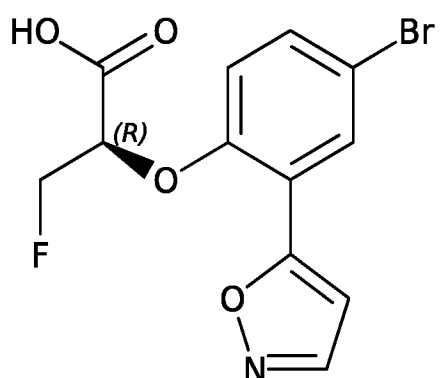
Соединение A-18



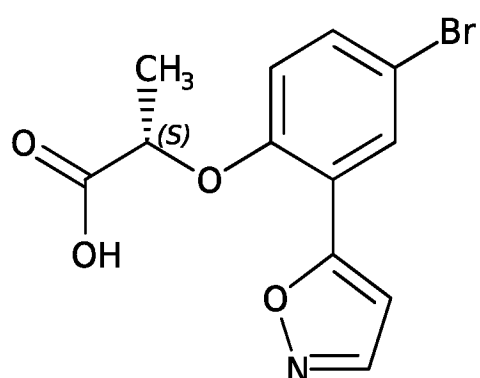
Соединение A-19



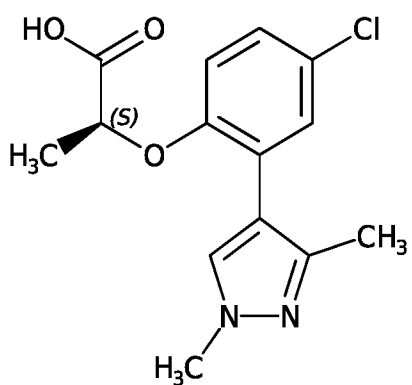
Соединение A-20



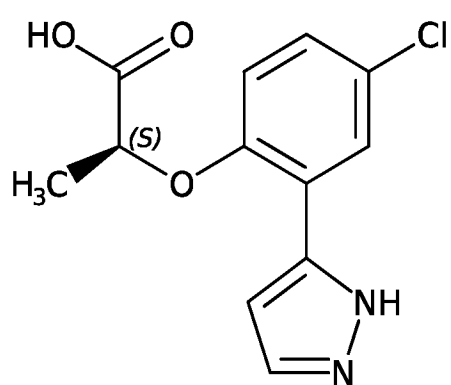
Соединение A-21



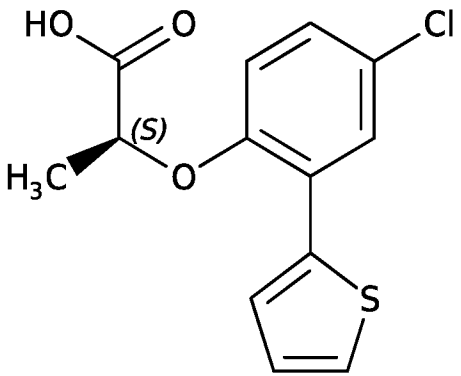
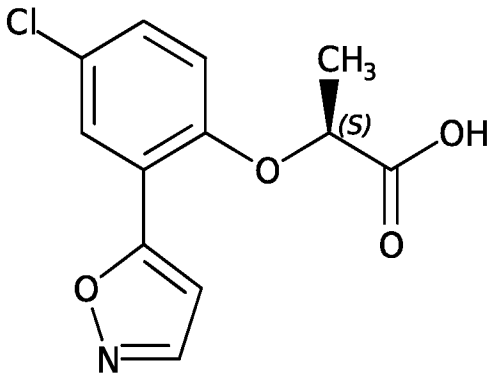
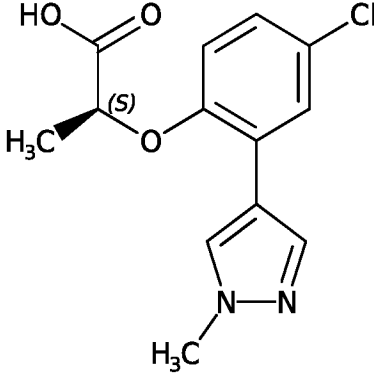
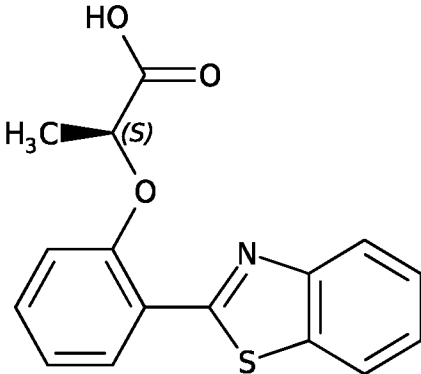
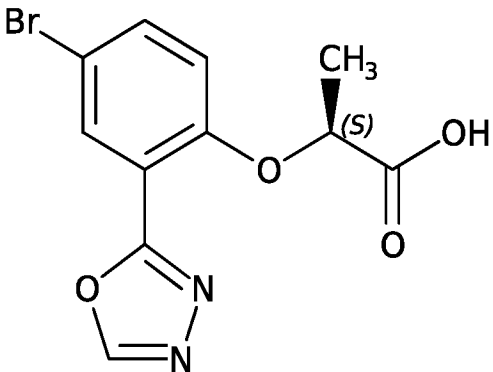
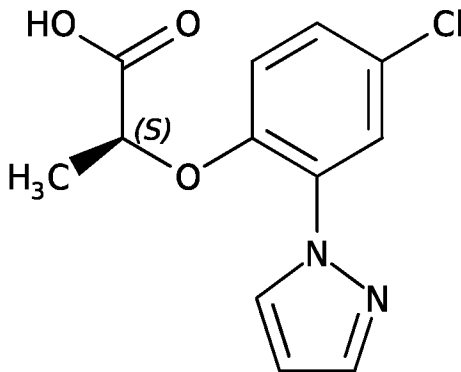
Соединение A-22



Соединение A-23



Соединение A-24

 Соединение A-25	 Соединение A-26
 Соединение A-27	 Соединение A-28
 Соединение A-29	 Соединение A-30

Согласно конкретному варианту осуществления соединение для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады выбрано из группы, состоящей из:

- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
- (2*S*)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(пиридин-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-бромфенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-1-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной
 кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой
 кислоты;
 2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты и
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты.

Согласно одному варианту осуществления соединение или соединение для применения согласно настоящему изобретению было модифицировано для того, чтобы увеличить его период полужизни при введении пациенту, в частности его период полужизни в плазме.

Согласно одному варианту осуществления соединение или соединение для применения согласно настоящему изобретению дополнительно содержит фрагмент, конъюгированный с указанным соединением, таким образом, образуя конъюгированное с фрагментом соединение. Согласно одному варианту осуществления указанное конъюгированное с фрагментом соединение характеризуется периодом полужизни в плазме и/или сыворотке, превышающим период полужизни в плазме и/или сыворотке не конъюгированного с фрагментом соединения.

Согласно одному варианту осуществления фрагмент, конъюгированный с соединением или соединением для применения согласно настоящему изобретению, представляет собой один или несколько типов фрагментов, выбранных из группы, состоящей из альбумина, жирных кислот, полиэтиленгликоля (ПЭГ), ацилирующих групп, антител и фрагментов антител.

Нарушения со стороны нервно-мышечной системы

Соединение или соединение для применения по настоящему изобретению используют для лечения, улучшения и/или предотвращения нарушений со стороны нервно-мышечной системы или отмены нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующим нервно-мышечным блокатором или антибиотиком.

Авторы настоящего изобретения показали, что ингибирование каналов ClC-1 усиливает нервно-мышечную передачу. Следовательно, функция ClC-1 может способствовать мышечной слабости в условиях нарушения нервно-мышечной передачи.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения описанное в настоящем документе соединение или соединение для применения ингибирует каналы ClC-1. Таким образом, понятно, что соединения и/или соединения для применения формулы (I) ингибируют каналы ClC-1.

Нарушение со стороны нервно-мышечной системы может также включать в себя нервно-мышечные дисфункции.

Нарушения со стороны нервно-мышечной системы включают в себя, например, нарушения с симптомами мышечной слабости и усталости. Такие нарушения могут включать в себя состояния с пониженным фактором безопасности нервно-мышечной передачи. Согласно одному варианту осуществления нарушения со стороны нервно-мышечной системы представляют собой нарушения двигательных нейронов. Нарушения двигательных нейронов представляют собой нарушения с пониженной безопасностью при нервно-мышечной передаче. Согласно одному варианту осуществления нарушения двигательных нейронов выбраны из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (ALS) (Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Incremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, **1994**, *17*, 747-754), мышечной атрофии позвоночника (SMA) (Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, **2012**, *79*, 2050-2055), болезни Шарко-Мари-Тута (Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J, Greenslade M, Forester N, Duff J, Bradshaw A, Kleinle S, Boczonadi V, Steele H, Ramesh V, Franko E, Pyle A, Lochmüller H, Chinnery PF, Horvath R. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology*, **2017**, *28*;88(13):1226-1234), X-сцепленной бульбоспинальной амиотрофии (Yamada, M., Inaba, A., Shiojiri, T. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*, **1997**, *146*, 183-185), болезни Кеннеди (Stevic, Z., Peric, S., Pavlovic, S., Basta, I., Lavrnic, D., Myasthenic symptoms in a patient with Kennedy's disorder. *Acta Neurologica Belgica*, **2014**, *114*, 71-73), мультифокальной двигательной нейропатии (Roberts, M., Willison, H.J., Vincent, A., Newsom-Davis, J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. *Ann Neurol*. **1995**, *38*, 111-118), синдрома Гийена-Барре (Ansar, V., Valadi, N. *Guillain-Barré Syndrome Prim. Care*, **2015**, *42*, 189-193); полиомиелита (Trojan, D.A., Gendron, D., Cashman, N.R. Electrophysiology and electrodiagnosis of the post-polio motor unit. *Orthopedics*, **1991**, *14*, 1353-1361 и Birk T.J. Poliomyelitis and the post-polio syndrome: exercise capacities and adaptation - current research, future directions, and widespread applicability. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **1993**, *25*, 466-472), постполиомиелитного синдрома (Garcia, C.C., Potian, J.G., Hognason, K., Thyagarajan, B., Sultatos, L.G., Souayah, N., Routh, V.H., McArdle, J.J. Acetylcholinesterase deficiency contributes to neuromuscular junction dysfunction in type 1 diabetic neuropathy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2012**, *15*, E551 – 561) и саркопении (Gilmore K.J., Morat T., Doherty T.J.,

Rice C.L., Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3 stages of sarcopenia. **2017** 55(5):676-684).

Таким образом, согласно одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS). Согласно другому предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой спинальную мышечную атрофию (SMA). Согласно другому предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT). Согласно другому предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой саркопению. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой миопатию критических состояний (CIM).

Как указано выше, нарушения со стороны нервно-мышечной системы включают в себя, например, нарушения с симптомами мышечной слабости и усталости. Такое нарушение может, например, включать в себя сахарный диабет (Burton, A. Take your pyridostigmine: that's an (ethical?) order! *Lancet Neurol.*, **2003**, 2, 268).

Согласно одному варианту осуществления соединение или соединение для применения по настоящему изобретению используют для предотвращения нарушения со стороны нервно-мышечной системы. Соединение или соединение для применения может, например, использоваться профилактически против газа нервно-паралитического действия, который, как известно, вызывает симптомы мышечной слабости и усталости (Kawamura, Y., Kihara, M., Nishimoto, K., Taki, M. Efficacy of a half dose of oral pyridostigmine in the treatment of chronic fatigue syndrome: three case reports. *Pathophysiology*, **2003**, 9, 189-194).

Согласно другому варианту осуществления нарушения со стороны нервно-мышечной системы представляют собой синдром хронической усталости. Синдром хронической усталости (CFS) (Fletcher, S.N., Kennedy, D.D., Ghosh, I.R., Misra, V.P., Kiff, K., Coakley, J.H., Hinds, C.J. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit. Care Med.* **2003**, 31, 1012 – 1016) - это общее название для медицинского состояния, характеризующегося изнурительными симптомами, включающими в себя усталость, которая длится как минимум шесть месяцев у взрослых. CFS может также относиться к системной непереносимости физической нагрузки (SEID), миалгическому энцефаломиелиту (ME), синдрому поствирусной усталости (PVFS), синдрому хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS) или

нескольким другим терминам. Симптомы CFS включают в себя недомогание после нагрузки; неосвежающий сон, широко распространенные боли в мышцах и суставах, физическое истощение и мышечную слабость.

Согласно еще одному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой полинейропатию критических состояний (Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2015**, 1852, 615 – 621) или CIM (Latronico, N., Bolton, C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* **2011**, 10, 931-941). Полинейропатия критических состояний и CIM представляют собой частично совпадающие синдромы распространенной мышечной слабости и неврологической дисфункции, развивающейся у критически больных пациентов.

Нарушение со стороны нервно-мышечной системы может также включать в себя метаболическую миопатию (Milone, M., Wong, L.J. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol. Genet. Metab.*, 2013, 110, 35 – 41) и митохондриальную миопатию (Srivastava, A., Hunter, J.M. Reversal of neuromuscular block. *Br. J. Anaesth.* **2009**, 103, 115 – 129). Метаболические миопатии возникают в результате нарушений в биохимическом метаболизме, которые в первую очередь влияют на мышцы. Они могут включать в себя нарушения накопления гликогена, нарушение накопления липидов и нарушение накопления 3-фосфокреатина. Митохондриальная миопатия представляет собой тип миопатии, связанный с нарушением митохондрий. Симптомы митохондриальных миопатий включают в себя мышечные и неврологические проблемы, такие как мышечная слабость, непереносимость физических упражнений, потеря слуха и проблемы с равновесием и координацией.

Согласно другому варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой периодический паралич, в частности гипокалиемический периодический паралич, который представляет собой нарушение возбудимости скелетных мышц, которое сопровождается повторяющимися эпизодами слабости, часто вызываемыми физической нагрузкой, стрессом или богатой углеводами пищей (Wu, F., Mi, W., Cannon, SC, *Neurology*, 2013, 80, 1110-1116 и Suetterlin, K. et al., *Current Opinion Neurology*, 2014, 27, 583-590) или гиперкалиемический периодический паралич, который представляет собой наследственное аутосомно-доминантное нарушение, которое поражает натриевые каналы в мышечных клетках и способность регулировать уровни калия в крови (Ammat, T. et al., *Journal of General Physiology*, 2015, 146, 509-525).

Согласно предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой миастеническое состояние. Миастенические состояния характеризуются мышечной слабостью и недостаточностью нервно-мышечной передачи. Врожденная тяжелая псевдопаралитическая миастения (Finlayson, S., Beeson, D., Palace, J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract. Neurol.*, **2013**, *13*, 80 – 91) представляет собой наследственное нарушение со стороны нервно-мышечной системы, вызванное дефектами нескольких типов в нервно-мышечном соединении.

Тяжелая псевдопаралитическая миастения и синдром Ламберта-Итона (Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 1098-107) являются примерами миастенических состояний. Тяжелая псевдопаралитическая миастения представляет собой аутоиммунное или врожденное нарушение со стороны нервно-мышечной системы, которое приводит к колебаниям мышечной слабости и усталости. В наиболее распространенных случаях мышечная слабость вызвана циркулирующими антителами, которые блокируют рецепторы ACh на постсинаптическом нервно-мышечном соединении, ингибируя возбуждающие эффекты нейротрансмиттерного ACh на никотиновые рецепторы ACh в нервно-мышечных соединениях (Gilhus, N.E., Owe, J.F., Hoff, J.M., Romi, F., Skeie, G.O., Aarli, J.A. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches, *Autoimmune Diseases*, **2011**, Article ID 84739). Миастенический синдром Ламберта-Итона (также известный как LEMS, синдром Ламберта-Итона или синдром Итона-Ламберта) является редким аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется мышечной слабостью конечностей. Это результат аутоиммунной реакции, при которой антитела образуются против пресинаптических потенциалзависимых кальциевых каналов и, вероятно, других нервных терминальных белков в нервно-мышечном соединении.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой тяжелую псевдопаралитическую миастению. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой синдром Ламберта-Итона.

Нервно-мышечная блокада используется в связи с операцией под общим наркозом. Реверсивные средства используются для более быстрого и безопасного восстановления мышечной функции после такой блокады. Осложнения с чрезмерной мышечной слабостью после блокады во время операции могут привести к отсроченному отлучению

от искусственной вентиляции легких и респираторным осложнениям после операции. Поскольку такие осложнения оказывают выраженное влияние на исход операции и будущее качество жизни пациентов, существует потребность в улучшенных реверсивных средствах (Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* **2010** 111(1):120-8). Таким образом, согласно одному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы было индуцировано нервно-мышечным блокирующим средством. Согласно одному конкретному варианту осуществления нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой мышечную слабость, вызванную нервно-мышечной блокадой после операции. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение или соединение для применения используют для отмены и/или ослабления нервно-мышечной блокады после операции. Согласно одному варианту осуществления нервно-мышечная блокада индуцирована лекарственным средством. Согласно одному варианту осуществления нервно-мышечная блокада индуцирована антибиотиком. Согласно одному варианту осуществления нервно-мышечная блокада индуцирована недеполяризующим нервно-мышечным блокатором.

Фармацевтические составы

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, содержащая соединение или соединение для применения согласно настоящему изобретению. Композицию согласно настоящему изобретению используют для лечения, улучшения и/или предотвращения нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при купировании и/или ослаблении нервно-мышечной блокады. Таким образом, предпочтительно, чтобы описанные в настоящем документе композиции и соединения были фармацевтически приемлемыми. Согласно одному варианту осуществления описанная в настоящем документе композиция находится в форме фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления описанная в настоящем документе композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Комбинированная терапия

Композиция по настоящему изобретению может содержать дополнительные активные ингредиенты/средства или другие компоненты для повышения эффективности композиции. Таким образом, согласно одному варианту осуществления композиция

дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное средство. Понятно, что активное средство подходит для лечения, профилактики или ослабления указанного нарушения со стороны нервно-мышечной системы.

Активное средство согласно предпочтительному варианту осуществления представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы. Указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы, например, может быть выбран из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекариума, ривастигмина, производного фенантрена, галантамина, пиперидинов, донепезила, такрина, эдрофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.

Предпочтительно ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из неостигмина, физостигмина и пиридостигмина. Предпочтительно, чтобы ингибитор ацетилхолинэстеразы представлял собой неостигмин или пиридостигмин.

Активное средство также может представлять собой иммунодепрессивный препарат. Иммунодепрессивные препараты представляют собой лекарственные средства, которые подавляют или снижают силу иммунной системы организма. Они также известны как препараты против отторжения. Иммунодепрессивные препараты включают в себя, без ограничения, глюкокортикоиды, кортикостероиды, цитостатики, антитела и лекарственные средства, действующие на иммунофилины. Согласно одному варианту осуществления активное средство представляет собой преднизон.

Активное средство также может представлять собой средство, которое используется при антимиотоническом лечении. Такие средства включают в себя, например, блокаторы потенциалзависимых Na^+ -каналов и аминогликозиды.

Активное средство также может представлять собой средство для снятия нервно-мышечной блокады после операции. Такие средства включают в себя, например, неостигмин или сугаммадекс (Org 25969, торговое наименование Брайдан). Активное средство также может представлять собой средство для повышения чувствительности к Ca^{2+} сократительных филаментов в мышцах. Такие средства включают в себя тирасемтив и СК-2127107 (Hwee, D.T., Kennedy, A.R., Hartman, J.J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F.I., Jasper, J.R. The small-molecule fast skeletal troponin activator, СК-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2015, 353, 159 – 168).

Активное средство также может представлять собой средство для увеличения высвобождения ACh путем блокирования потенциалзависимых K^+ -каналов в пресинаптическом конце. Такое средство включает в себя 3,4-аминопиридин.

Способы

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики и/или облегчения нарушения со стороны нервно-мышечной системы, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества определенного в настоящем документе соединения или соединения для применения нуждающемуся в этом человеку.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу реверсии и/или ослабления нервно-мышечной блокады, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества определенного в настоящем документе соединения или соединения для применения нуждающемуся в этом человеку.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу восстановления нервно-мышечной передачи, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества определенного в настоящем документе соединения или соединения для применения нуждающемуся в этом человеку.

Нуждающийся в этом человек может представлять собой человека, страдающего от нарушения со стороны нервно-мышечной системы, или человека, подверженного риску развития нарушения со стороны нервно-мышечной системы, или человека, имеющего симптомы мышечной слабости и/или усталости. Согласно другому варианту осуществления нуждающийся в этом человек представляет собой человека с пониженной безопасностью нервно-мышечной передачи с длительным восстановлением после нервно-мышечной блокады. Типы нарушений со стороны нервно-мышечной системы определены в настоящем документе выше. Согласно предпочтительному варианту осуществления у человека имеется боковой амиотрофический склероз, мышечная атрофия позвоночника, тяжелая псевдопаралитическая миастения или синдром Ламберта-Итона.

Терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое вызывает терапевтический ответ или желаемый эффект у получающего его человека. Способы введения, составы и дозировки могут быть оптимизированы специалистами в настоящей области техники.

Способ лечения может сочетаться с другими способами, которые, как известно, лечат, предотвращают и/или улучшают нарушения со стороны нервно-мышечной системы. Способ лечения может, например, сочетаться с введением любого из средств, указанных в настоящем документе выше. Согласно одному варианту осуществления лечение сочетается с введением ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как, например, неостигмин или пиридостигмин.

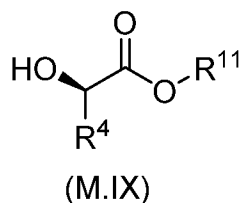
Другой аспект настоящего изобретения относится к применению определенного в настоящем документе соединения для производства лекарственного средства для лечения, профилактики и/или облегчения нарушения со стороны нервно-мышечной системы.

Другой аспект относится к применению определенного в настоящем документе соединения для производства лекарственного средства или средства обратного действия для реверсии и/или уменьшения нервно-мышечной блокады после операции.

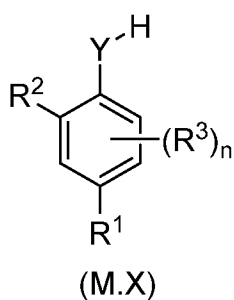
Способ изготовления

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам изготовления соединений или соединений для применения согласно формуле (I).

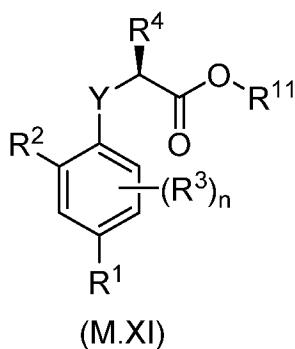
Один способ изготовления соединений или соединений для применения согласно настоящему изобретению включает в себя стадии осуществления взаимодействия соединения формулы (M.IX)



где R^4 определен в настоящем описании и R^{11} представляет собой защитную группу, такую, которая выбрана из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ароматического кольца, гетероароматического кольца и -алкилен-Si-алкила, с первым реагентом, способным превращать спирт (OH) в уходящую группу, а затем с соединением формулы (M.X)



где R^1 , R^2 , R^3 и n определены в настоящем описании и Y представляет собой O, с образованием соединения формулы (M.XI)

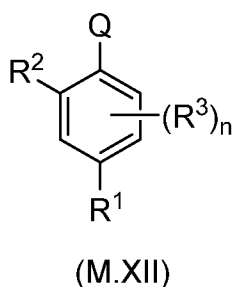


; и

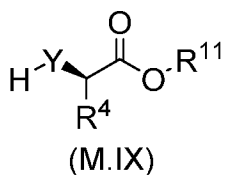
осуществление взаимодействия продукта соединения а) с гидролизующим сложный эфир реагентом, тем самым образуя соединение, как определено в настоящем изобретении.

Второй способ изготовления соединений или соединений для применения согласно настоящему изобретению включает в себя стадии

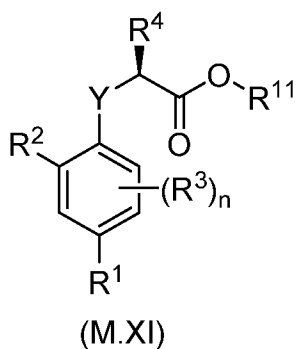
осуществления взаимодействия соединения формулы (M.XII)



где R^1 , R^2 , R^3 и n определены в настоящем описании и Q представляет собой уходящую группу, такую, которая выбрана из группы, состоящей из фтора и йода, с соединением формулы (M.IX)



где R^4 определен в настоящем описании и R^{11} представляет собой защитную группу, такую, которая выбрана из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ароматического кольца, гетероароматического кольца и -алкилен-Si-алкила, где Y представляет собой O , с образованием соединения формулы (M.XI)

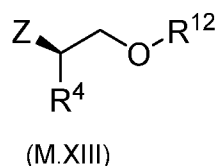


где Y представляет собой O; и

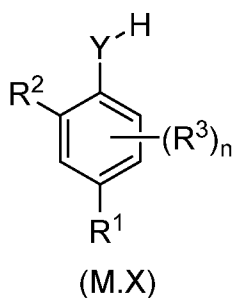
b. осуществление взаимодействия продукта соединения а) с гидролизующим сложный эфир реагентом, тем самым образуя соединение, как определено в настоящем описании.

Третий способ изготовления соединений или соединений для применения согласно настоящему изобретению включает в себя стадии

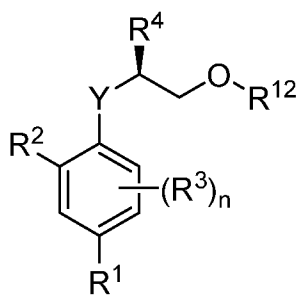
осуществления взаимодействия соединения формулы (M.XIII)



где R⁴ определен в настоящем описании, Z представляет собой OH и R¹² представляет собой защитную группу, такую как -Si-алкил, с первым реагентом, способным превращать спирт (Z) в уходящую группу, а затем с соединением формулы (M.X)



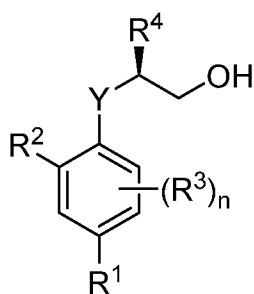
где R¹, R², R³ и n определены в настоящем описании и Y представляет собой O, с образованием соединения формулы (M.XIV)



(M.XIV)

;

осуществление взаимодействия продукта соединения а) с отщепляющим эфир реагентом с образованием соединения формулы (M.XV)



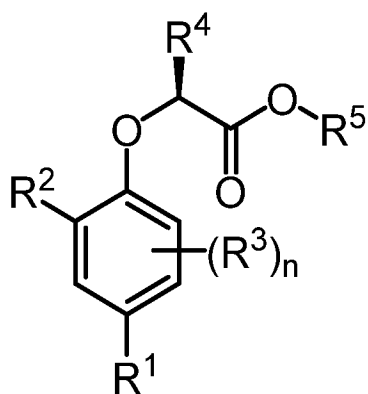
(M.XV)

; и

осуществление взаимодействия продукта соединения б) с окислителем, тем самым образуя соединение, как определено в настоящем описании.

Пункты

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R² представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

2. Соединение по п. 1, где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^2 представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;
- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

3. Соединение по п. 1, где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R² представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 8-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₂₋₅ алкинила;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, S-C₁₋₃ алкила, CH₂-O-C₁₋₃ алкила и CH₂-S-C₁₋₃ алкила;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват, при условии, что если R² представляет собой 3-тиенил, R¹ представляет собой H, n=0 и R⁵ представляет собой CH₃, тогда R⁴ не представляет собой CH₃.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R² представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;
- R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;
- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;
- R² выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила и C_{3-5} циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br, I, C_{1-5} алкила и C_{3-5} циклоалкила;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2 -O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 ;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^4 представляет собой H или дейтерий;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br, I, C_{1-5} алкила и C_{3-5} циклоалкила;
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
- или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 5-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 6-членный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 8-членный бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 10-членный бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из фурана, тиафена, пиррола, имидазола, пиразола, оксазола, тиазола,

изоксазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,2,3-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,5-тиадиазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, дигидрофурана, дигидротиофена, 3-пирролина, 2-пирролина, 2-имидазолина, 2-пиразолидина, дигидрооксазола, дигидротиазола, дигидроизоксазола, дигидроизотиазола, дигидро-1,2,3-триазола, дигидро-1,2,4-триазола, дигидро-1,2,5-оксадиазола, дигидро-1,2,3-оксадиазола, дигидро-1,3,4-оксадиазола, дигидро-1,2,5-тиадиазола, дигидро-1,2,3-тиадиазола, дигидро-1,3,4-тиадиазола, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, пирролидина, имидазолидина, пиразолидина, оксазолидина, тиазолидина, изоксазолидина, изотиазолидина, 1,2,3-триазолидина, 1,2,4-триазолидина, 1,2,5-оксазазолидина, 1,2,3-оксазазолидина, 1,3,4-оксазазолидина, 1,2,5-тиазазолидина, 1,2,3-тиазазолидина, 1,3,4-тиазазолидина, 1,2-оксатиолана, 1,3-оксатиолана, 2-оксазолидинона и 2-пирролидинона.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из фурана, тиофена, пиррола, имидазола, пиразола, оксазола, тиазола, изоксазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,2,3-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,5-тиадиазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола и 1,3,4-тиадиазола.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из тиофена, пиррола, изоксазола, 1,2,4-оксадиазола и 1,3,4-оксадиазола.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из изоксазол-5-ила и изоксазол-3-ила.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, тетрагидропирана, тиана, пиперидина, 1,4-диоксана, морфолина, 1,4-оксатиана, 1,4-диатиана и пиперазина, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-4*H*-циклопент[d]изоксазола, гексагидро-1*H*-пирролизина, 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пиррола, 1,6-дигидропирроло[2,3-*b*]пиррола, 6*H*-фуоро[2,3-*b*]пиррола, 4*H*-фуоро[3,2-*b*]пиррола, 6*H*-тиено[2,3-*b*]пиррола и 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из бензофурана, бензотиофена, индола, бензимидазола, индазола, бензотиазола, бензоксазола, 1,2-бензизоксазола, 1,2-бензизотиазола, бензотриазола,

пирролопиридина, пиазолопиридина и имидазопиридина, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

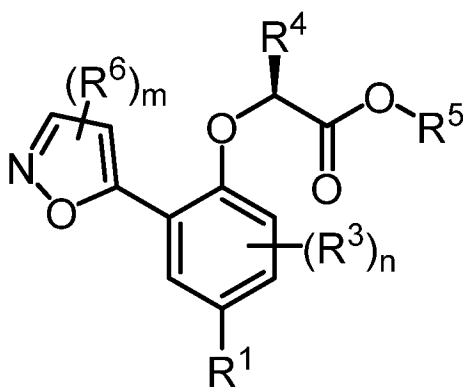
23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из хинолина, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, фталазина и нафтиридина, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из изоксазола, оксазола, оксадиазола, бензотиазола, тиазола, имидазола, тетрагидрофурана, триазола, пиазола, тиофена, где каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



Формула (II)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

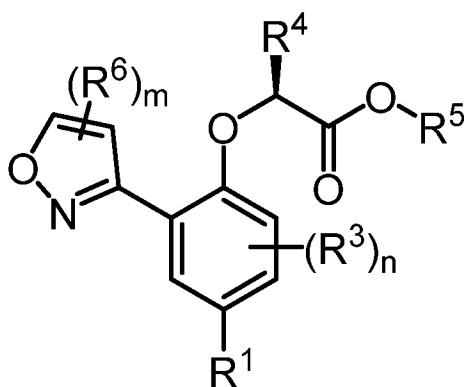
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

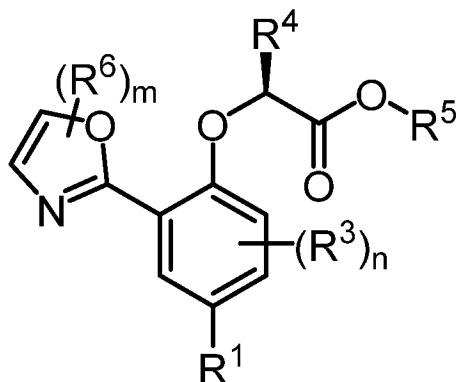
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (IV):



Формула (IV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

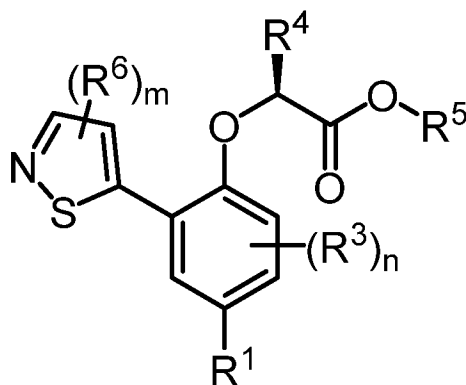
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (V):



Формула (V)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

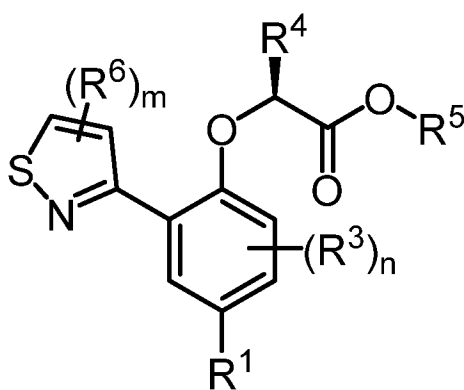
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (VI):



Формула (VI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

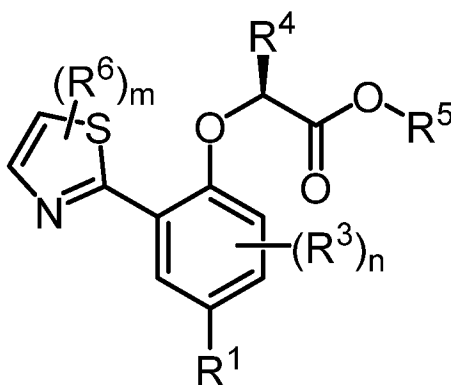
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (VII):



Формула (VII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

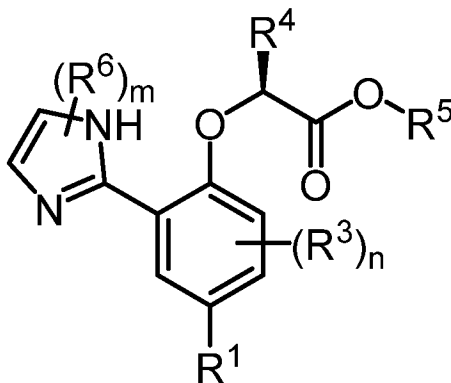
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (VIII):



Формула (VIII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

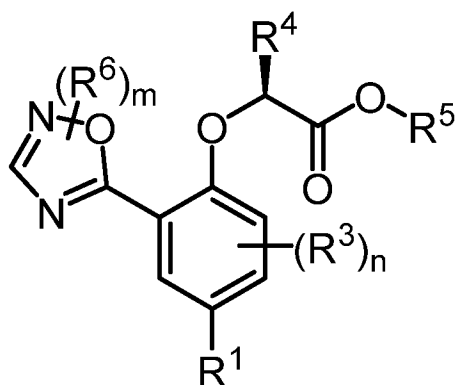
- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (IX):



Формула (IX)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

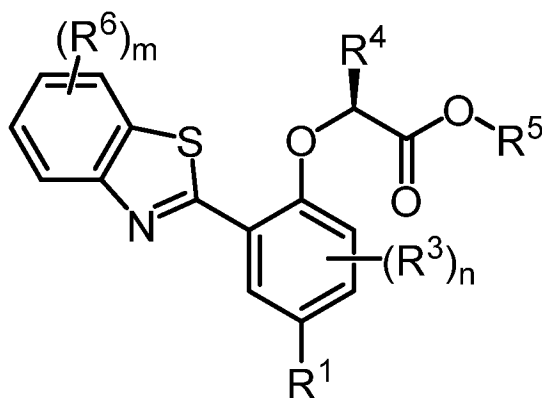
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (X):



Формула (X)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

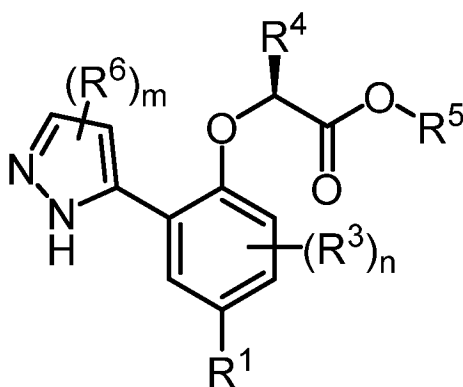
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2, 3 или 4; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XI):



Формула (XI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

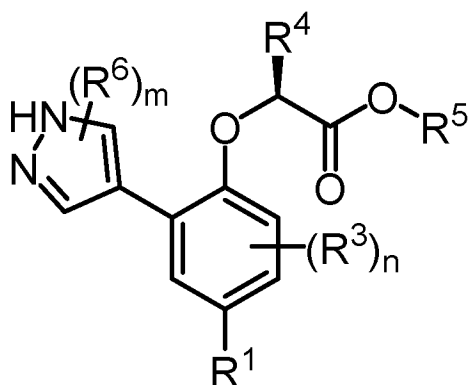
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XII):



Формула (XII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

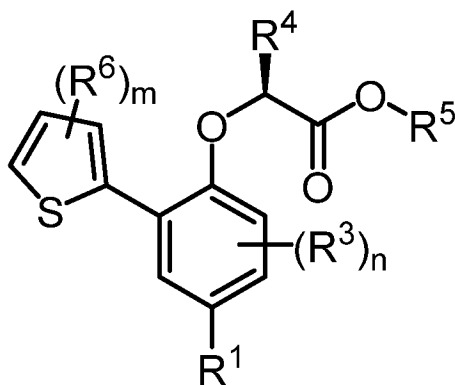
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XIII):



Формула (XIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

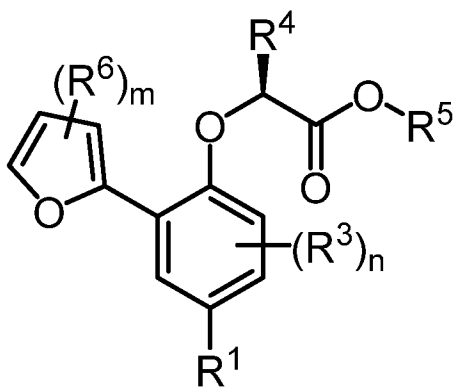
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XIV):



Формула (XIV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

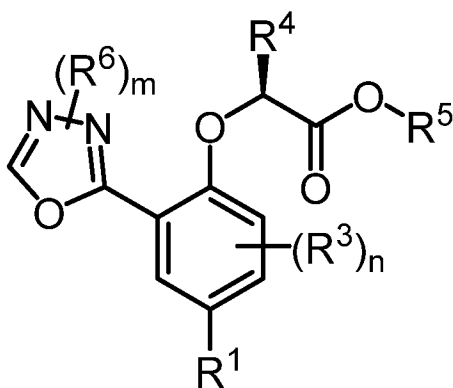
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XV):



Формула (XV)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

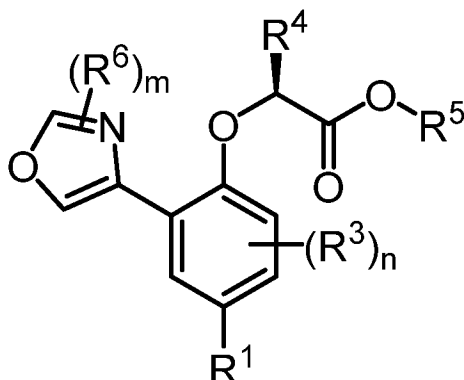
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XVI):



Формула (XVI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинила, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

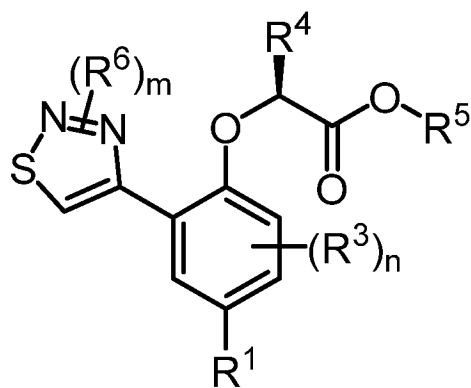
- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XVII):



Формула (XVII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

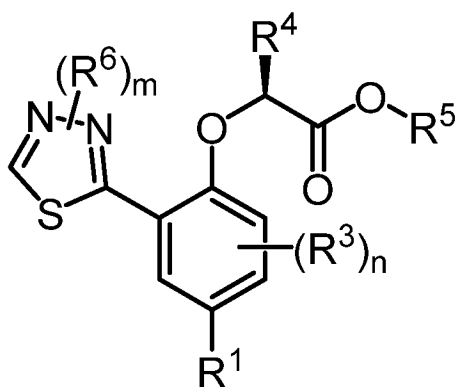
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XVIII):



Формула (XVIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими,

одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

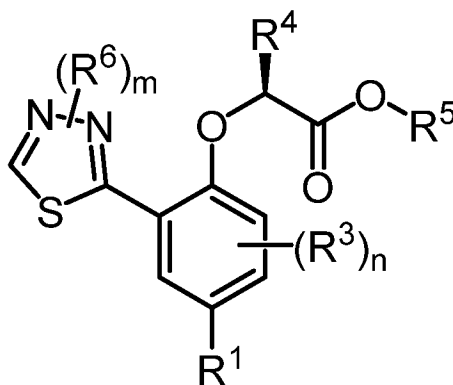
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (XVIII):



Формула (XVIII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl или Br;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним

или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где;

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила и C_{2-5} алкинила;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)-

C_{3-5} циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, $O-C_{1-5}$ алкил, $O-C_{2-5}$ алкенил, $O-C_{2-5}$ алкинил, $O-C_{3-5}$ циклоалкил, $O-C_5$ циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинил, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкил, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкил и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, $S-C_{1-3}$ алкила, CH_2-O-C_{1-3} алкила и CH_2-S-C_{1-3} алкила.

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой пиридин-2-ил.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил.

48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил.

49. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 1H-имидазол-4-ил.

50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой 4H-1,2,4-триазол-3-ил.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и Br.

53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой Cl.

54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой Br.

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n представляет собой 0.

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n представляет собой 1.

57. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n представляет собой 2.

58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, F, Cl и Br.

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой дейтерий или тритий.

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой F, Cl, Br или I.

61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой F.

62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой H или D.
63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор-бутила, трет-бутила, 1-этилпропила, 2-метилбутила, пентила, аллила, гомо-аллила, винила, кротила, бутенила, пентенила, бутадиенила, пентадиенила, этинила, пропинила, бутинила, пентинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклопентенила, необязательно замещенных одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .
65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .
66. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой метил.
67. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой этил.
68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой н-пропил или изопропил.
69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный одним или несколькими F.
70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ и $-CH_2CF_3$.
71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, каждый из которых является монозамещенным F.
72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 выбран из группы, состоящей из фторметила, фторэтила и фторпропила.
73. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R^4 выбран из группы, состоящей из фторметила, дифторметила, 2-фторэт-1-ила, (1S)-1-фторэт-1-ила, (1R)-1-фторэт-1-ила, (1S)-1,2-дифторэт-1-ила, (1R)-1,2-дифторэт-1-ила, 3-фторпроп-1-ила, (1S)-1-фторпроп-1-ила, (1R)-1-фторпроп-1-ила, (2S)-2-фторпроп-1-ила, (2R)-2-фторпроп-1-ила, (1S)-2-фтор-1-метилэт-1-ила, (1S)-2-фтор-1-метилэт-1-ила и 2-фтор-1-(фторметил)эт-1-ила.

74. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R^4 выбран из группы, состоящей из фторметила, 2-фторэт-1-ила, (1*S*)-1-фторэт-1-ила и (1*R*)-1-фторэт-1-ила.

75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{F}$.

76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 .

77. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Me}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Et}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-n\text{Pr}$ или $-\text{CH}_2-\text{O}-i\text{Pr}$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 .

78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Me}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Et}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-n\text{Pr}$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-i\text{Pr}$, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 .

79. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

80. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой циклопропил, циклопропилметил или циклобутил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

81. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой водород.

82. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 .

83. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой метил или трет-бутил.

84. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 .

85. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 .

86. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где m представляет собой 0.
87. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где m представляет собой 1.
88. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где m представляет собой 2.
89. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила и C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена.
90. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный одним или несколькими атомами F.
91. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{1-5} алкил.
92. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой метил или изопропил.
93. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{2-5} алкенил, замещенный одним или несколькими атомами F.
94. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{2-5} алкенил.
95. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{2-5} алкинил, замещенный одним или несколькими атомами F.
96. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{2-5} алкинил.
97. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, замещенный одним или несколькими атомами F.
98. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{3-5} циклоалкил.
99. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой циклопропил.
100. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_5 циклоалкенил, замещенный одним или несколькими атомами F.
101. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_5 циклоалкенил.
102. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой дейтерий.
103. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой F, Cl или Br.

104. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой дейтерий.

105. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой F.

106. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой О-С₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 .

107. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^2 представляет собой 3-тиенил, R^1 представляет собой H, $n=0$ и R^5 представляет собой CH₃, тогда R^4 не представляет собой CH₃.

108. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^1 представляет собой F, Cl или Br, R^2 представляет собой 1,2-оксазол-5-ил, R^4 представляет собой H, R^5 представляет собой H и R^6 представляет собой H, тогда n представляет собой 1, 2 или 3.

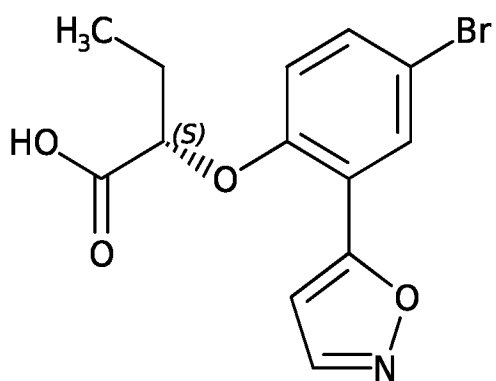
109. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^1 представляет собой F, Cl или Br, R^2 представляет собой 1,2-оксазол-5-ил, R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой Me или Et и R^6 представляет собой H, тогда n представляет собой 2 или 3.

110. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^1 представляет собой Cl, R^2 представляет собой 1,3-оксазол-4-ил, R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой Me и R^6 представляет собой H, тогда n представляет собой 1, 2 или 3.

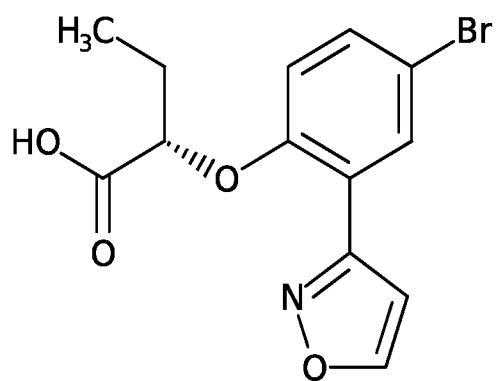
111. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила.

112. Соединение по любому из предыдущих пунктов, причем если R^4 представляет собой H, тогда R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2-оксазол-3-ила и 1,3-оксазол-4-ила.

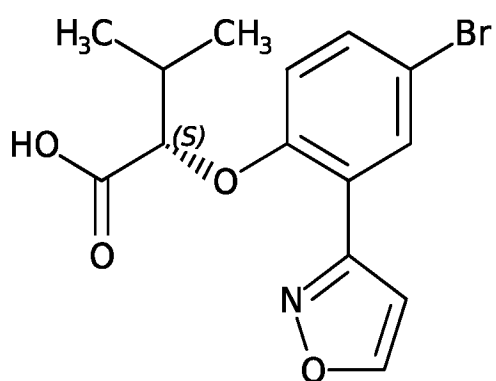
113. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



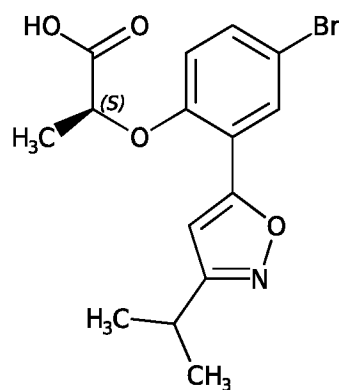
Соединение A-1



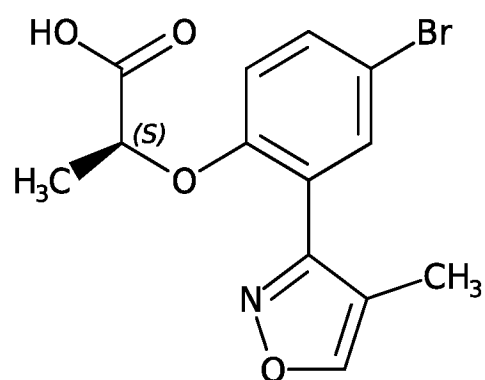
Соединение A-2



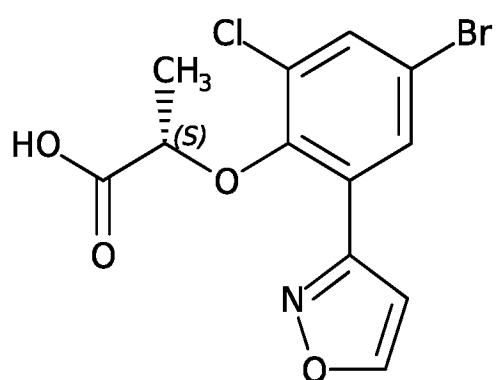
Соединение A-3



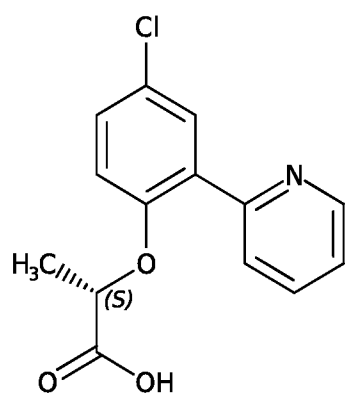
Соединение A-4



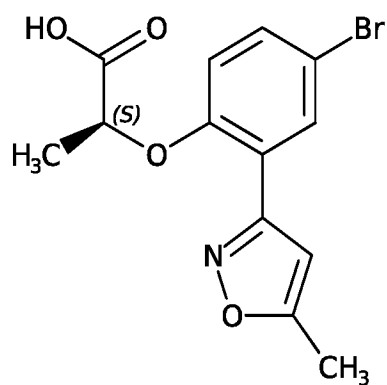
Соединение A-5



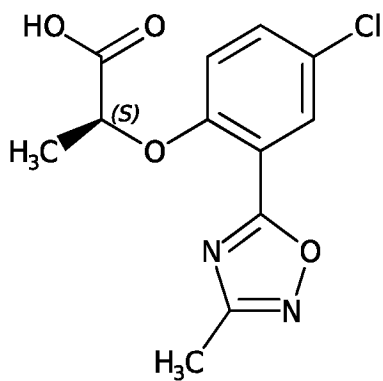
Соединение A-6



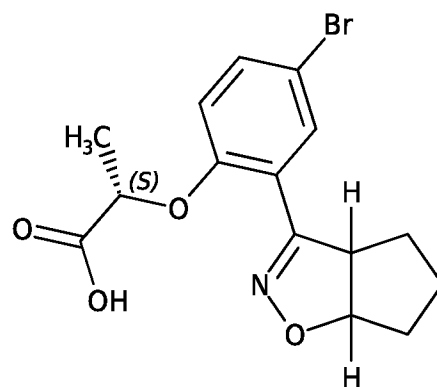
Соединение A-7



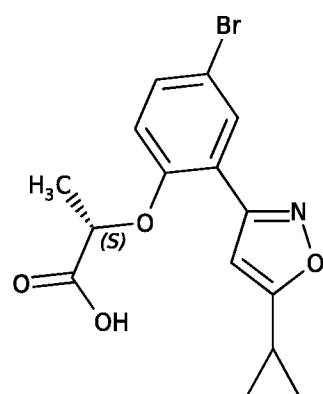
Соединение A-8



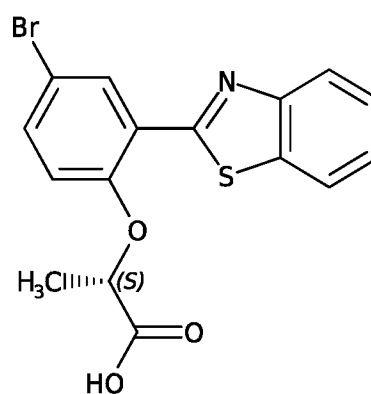
Соединение A-9



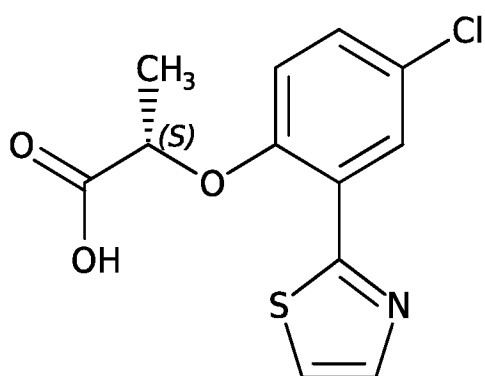
Соединение A-10



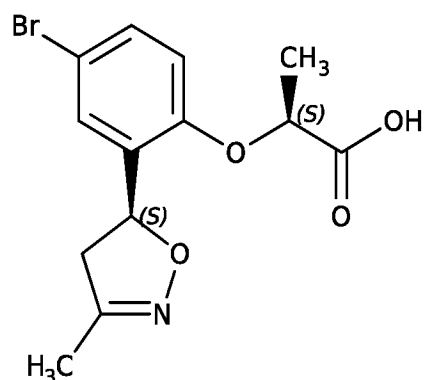
Соединение A-11



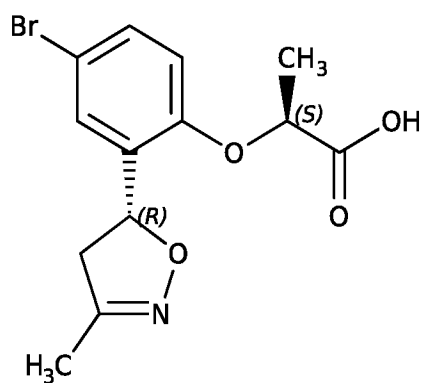
Соединение A-12



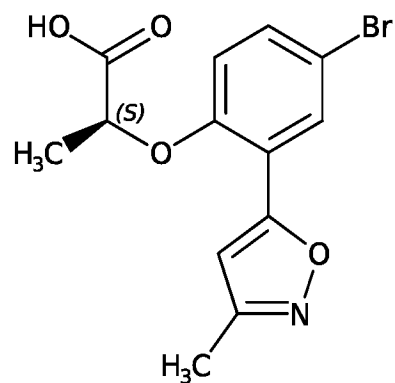
Соединение A-13



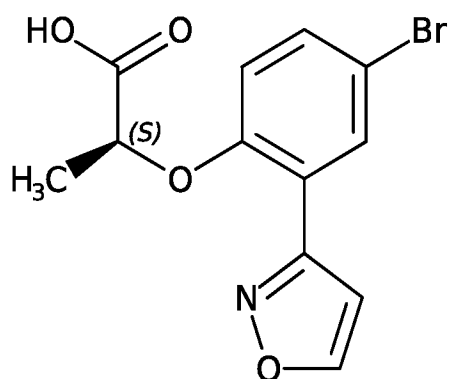
Соединение A-14



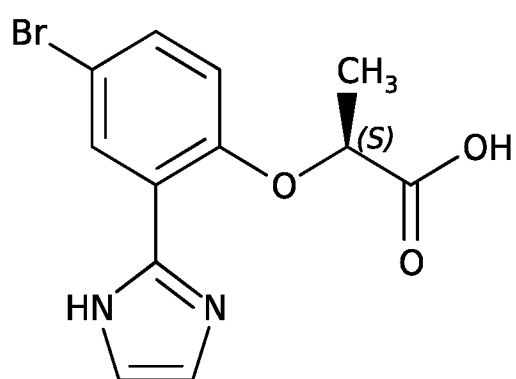
Соединение A-15



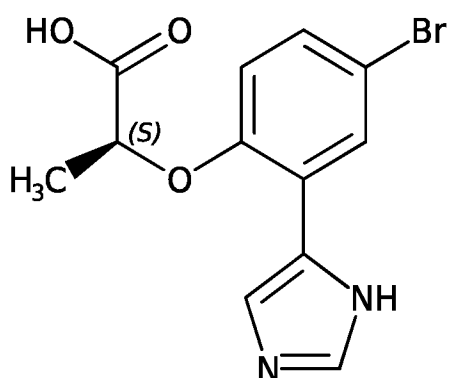
Соединение A-16



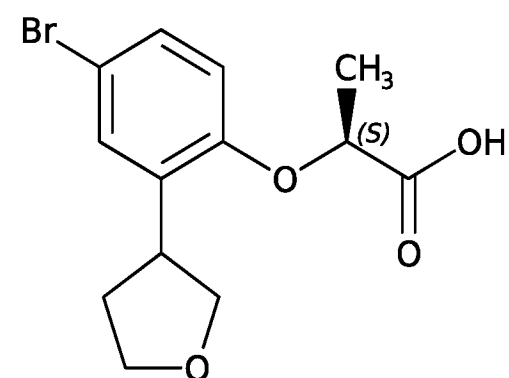
Соединение A-17



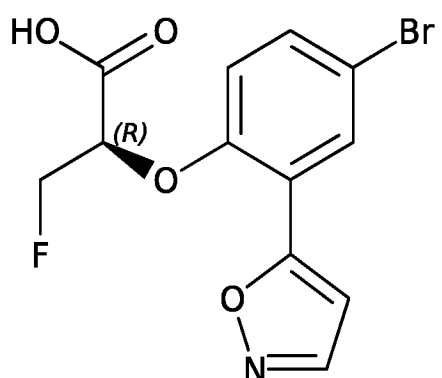
Соединение A-18



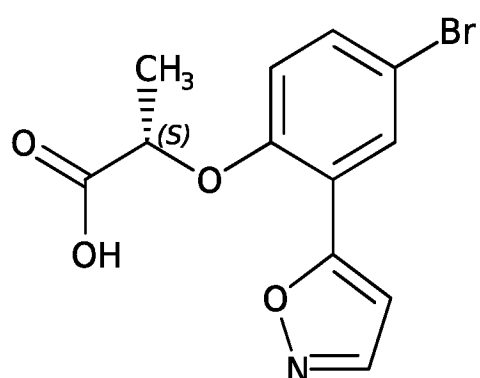
Соединение A-19



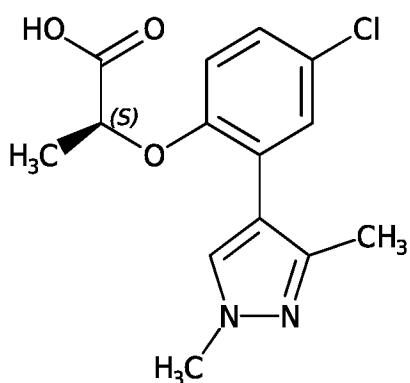
Соединение A-20



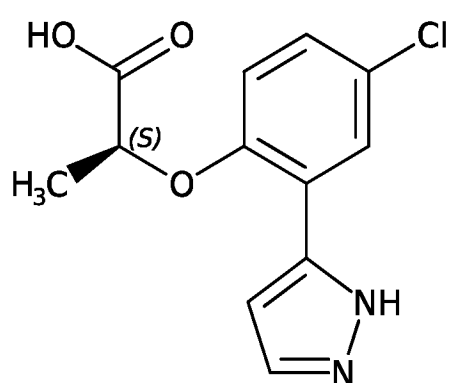
Соединение A-21



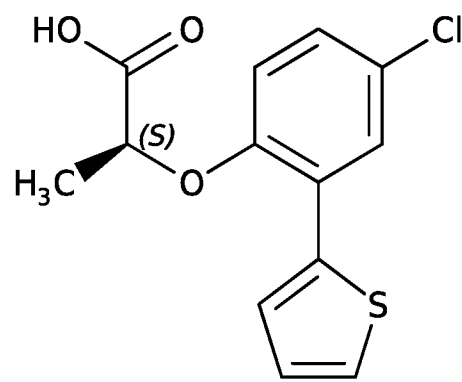
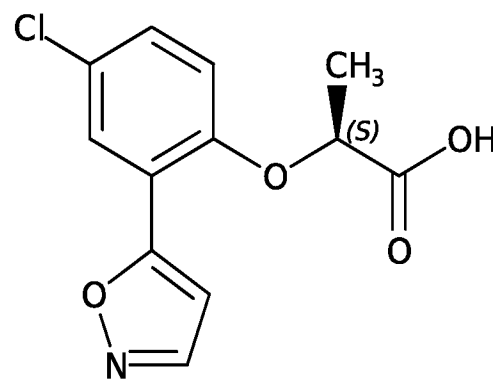
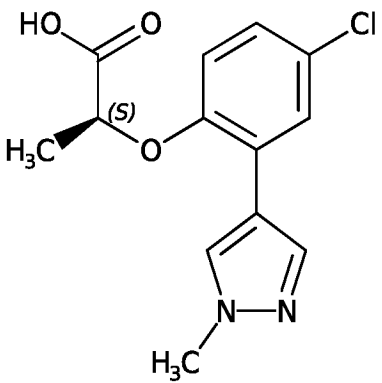
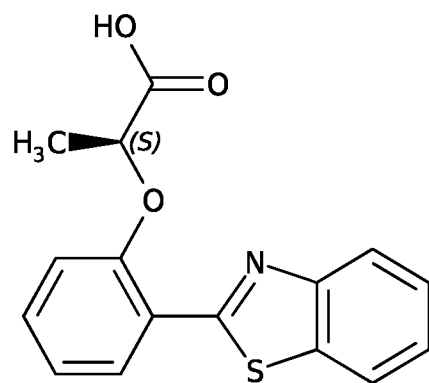
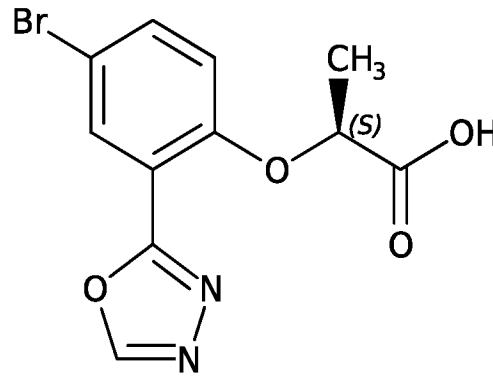
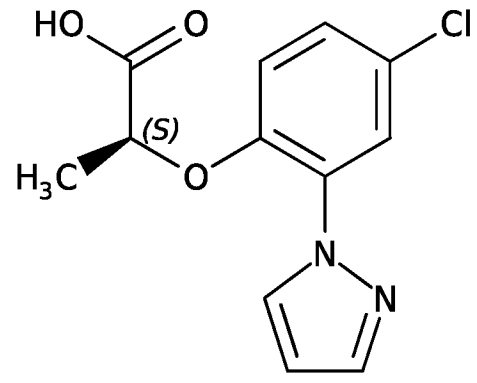
Соединение A-22



Соединение A-23



Соединение A-24

 Соединение A-25	 Соединение A-26
 Соединение A-27	 Соединение A-28
 Соединение A-29	 Соединение A-30

114. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
- (2*S*)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(пиридин-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-бромфенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-1-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной
 кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой
 кислоты;
 2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановой кислоты;
2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты и
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты.

115. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем соединение обладает активностью в отношении рецептора ClC-1.

116. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем соединение представляет собой ингибитор ионного канала ClC-1.

117. Соединение по п. 80, причем $EC_{50} < 50$ мкМ, предпочтительно < 40 мкМ, более предпочтительно < 30 мкМ, более предпочтительно < 20 мкМ, более предпочтительно < 15 мкМ, еще более предпочтительно < 10 мкМ и наиболее предпочтительно < 5 мкМ.

118. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем восстановление силы в мышцах с нервно-мышечной дисфункцией составляет $> 5\%$, предпочтительно $> 10\%$, более предпочтительно $> 15\%$, более предпочтительно $> 20\%$, более предпочтительно $> 25\%$ еще более предпочтительно $> 30\%$ и наиболее предпочтительно $> 35\%$.

119. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем соединение улучшает восстановленную силу в изолированных камбаловидных мышцах крысы после воздействия тубокурарина.

120. Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов.

121. Композиция по любому из предшествующих пунктов, причем композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

122. Соединение или композиция по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

123. Композиция по любому из предшествующих пунктов, причем композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

124. Композиция по любому из предшествующих пунктов, причем композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное средство.

125. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное дополнительное активное средство подходит для лечения, профилактики или ослабления указанного нарушения со стороны нервно-мышечной системы.

126. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное дополнительное активное средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы.

127. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-

тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, пиперидиновы, донепезила, такрина, эдрофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.

128. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой неостигмин или пиридостигмин.

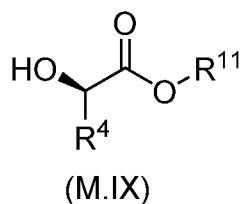
129. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное дополнительное активное средство представляет собой сугаммадекс.

130. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное дополнительное активное средство представляет собой тирасемтив или СК-2127107.

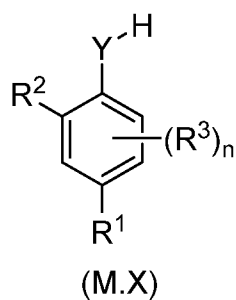
131. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное дополнительное активное средство представляет собой 3,4-аминопиридин.

132. Способ изготовления соединения по любому из предыдущих пунктов, причем способ включает в себя стадии

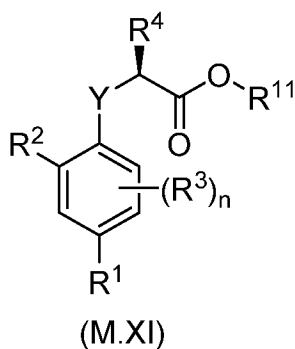
а. осуществления взаимодействия соединения формулы



где R^4 определен в любом из предыдущих пунктов и R^{11} выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ароматического кольца, гетероароматического кольца и -алкилен-Si-алкила, с первым реагентом, способным превращать спирт (ОН) в уходящую группу, а затем с соединением формулы



где R^1 , R^2 , R^3 и n определены в любом из предыдущих пунктов и Y представляет собой О, с образованием соединения формулы

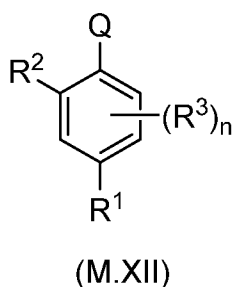


; и

b. осуществление взаимодействия продукта соединения а) с гидролизующим сложный эфир реагентом, тем самым образуя соединение по любому из предыдущих пунктов.

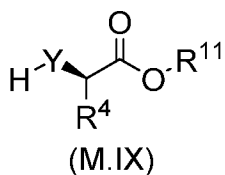
133. Способ изготовления соединения по любому из предыдущих пунктов, причем способ включает в себя стадии

a. осуществления взаимодействия соединения формулы



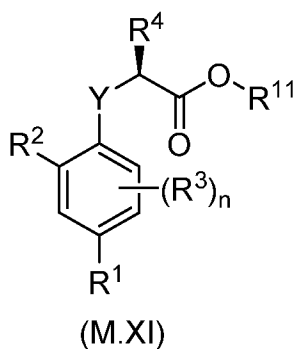
,

где R^1 , R^2 , R^3 и n определены в любом из предыдущих пунктов и Q представляет собой уходящую группу, такую, которая выбрана из группы, состоящей из фтора и йода, с соединением формулы



,

где R^4 определен в любом из предыдущих пунктов и R^{11} выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ароматического кольца, гетероароматического кольца и -алкилен-Si-алкила, где Y представляет собой O , с образованием соединения формулы

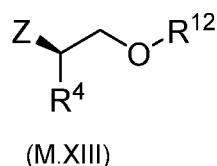


где Y представляет собой O; и

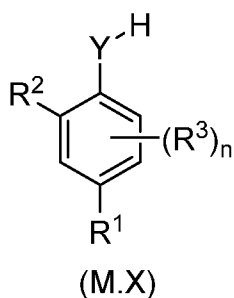
b. осуществление взаимодействия продукта соединения а) с гидролизующим сложный эфир реагентом, тем самым образуя соединение по любому из предыдущих пунктов.

134. Способ изготовления соединения по любому из предыдущих пунктов, причем способ включает в себя стадии

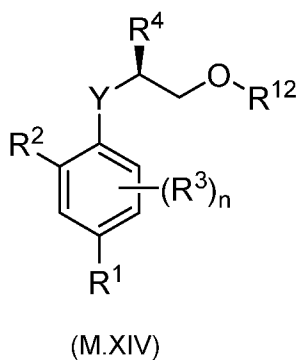
a. осуществления взаимодействия соединения формулы



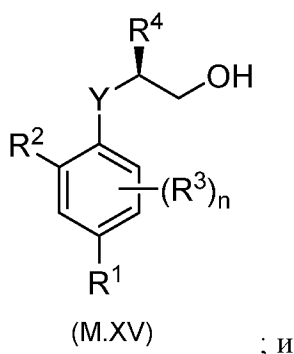
где R⁴ определен в любом из предыдущих пунктов, Z представляет собой OH и R¹² выбран из группы, состоящей из -Si-алкила, с первым реагентом, способным превращать спирт (Z) в уходящую группу, а затем с соединением формулы



где R¹, R², R³ и n определены в любом из предыдущих пунктов и Y представляет собой O, с образованием соединения формулы



b. осуществление взаимодействия продукта соединения а) с отщепляющим эфир реагентом с образованием соединения формулы



с. осуществление взаимодействия продукта соединения б) с окислителем, тем самым образуя соединение по любому из предыдущих пунктов.

135. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

136. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой тяжелую псевдопаралитическую миастению.

137. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой аутоиммунную миастению.

138. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой врожденную тяжелую псевдопаралитическую миастению.

139. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой синдром Ламберта-Итона.

140. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой миопатию критических состояний.

141. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS).

142. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой спинальную мышечную атрофию (SMA).

143. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой миопатию критических состояний (CIM).

144. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT).

145. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой саркопению.

146. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой обратимую диабетическую полиневропатию.

147. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой периодический паралич.

148. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы представляет собой гипокалиемический периодический паралич или гиперкалиемический периодический паралич.

149. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы выбрано из группы, состоящей из синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости и полинейропатии критических состояний.

150. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем соединение предназначено для применения при лечении симптомов показания, выбранного из группы, состоящей из тяжелой псевдопаралитической миастении (такой

как аутоиммунная и врожденная миастения), синдрома Ламберта-Итона, миопатии критических состояний, бокового амиотрофического склероза (ALS), мышечной атрофии позвоночника (SMA), миопатии критических состояний (CIM), реверсивной диабетической полинейропатии, синдрома Гийена-Барре, полиомиелита, постполиомиелитного синдрома, синдрома хронической усталости, полиневропатии критических состояний, периодического паралича, гипокалиемического периодического паралича и гиперкалиемического периодического паралича.

151. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нарушение со стороны нервно-мышечной системы было индуцировано нервно-мышечным блокирующим средством.

152. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нервно-мышечная блокада представляет собой нервно-мышечную блокаду после операции.

153. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем нервно-мышечная блокада индуцирована лекарственным средством.

154. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем лекарственное средство представляет собой антибиотик.

155. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем лекарственное средство представляет собой недеполяризующий нервно-мышечный блокатор.

156. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное соединение дополнительно модифицировано для увеличения его периода полужизни при введении пациенту, в частности его периода полужизни в плазме.

157. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное соединение дополнительно содержит фрагмент, конъюгированный с указанным соединением, таким образом образуя соединение, конъюгированное с фрагментом.

158. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем конъюгированное с фрагментом соединение характеризуется периодом полужизни в плазме и/или сыворотке, превышающим период полужизни в плазме и/или сыворотке неконъюгированного с фрагментом соединения.

159. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем конъюгированный с соединением фрагмент представляет собой один или несколько типов фрагментов, выбранных из группы, состоящей из альбумина, жирных кислот, полиэтиленгликоля (ПЭГ), групп ацилирования, антитела и фрагментов антител.

160. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное соединение содержится в композиции.

161. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

162. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

163. Соединение для применения по любому из пунктов, причем композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное средство.

164. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное дополнительное активное средство подходит для лечения, профилактики или ослабления указанного нарушения со стороны нервно-мышечной системы.

165. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное дополнительное активное средство представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы.

166. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, пиперидинов, донепезила, такрина, эдрофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.

167. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой неостигмин или пиридостигмин.

168. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное дополнительное активное средство представляет собой сугаммадекс.

169. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное дополнительное активное средство представляет собой тирасемтив.

170. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем указанное дополнительное активное средство представляет собой 3,4-аминопиридин.

171. Способ лечения, профилактики и/или облегчения нарушения со стороны нервно-мышечной системы, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в любом из предшествующих пунктов, нуждающемуся в этом человеку.

172. Применение соединения, как оно определено в любом из предшествующих пунктов, для производства лекарственного средства для лечения, профилактики и/или улучшения нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для устранения и/или ослабления нервно-мышечной блокады.

173. Способ отмены и/или ослабления нервно-мышечной блокады, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в любом из предшествующих пунктов, нуждающемуся в этом человеку.

174. Способ восстановления нервно-мышечной передачи, причем указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в любом из предшествующих пунктов, нуждающемуся в этом человеку.

175. Способ восстановления нервно-мышечной передачи, предусматривающий введение соединения, определенного в любом из предшествующих пунктов, нуждающемуся в этом индивидууму.

Примеры

Вещества и способы

Химические вещества

Соединения для исследования получали от различных поставщиков, включая Enamine, Vitas и CanAm BioResearch. Что касается синтеза конкретных соединений, пожалуйста, см. ниже.

Общие стратегии синтеза

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы следующими стратегиями синтеза, общие способы A-C:

Спектры ЯМР

Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на любом спектрометре Bruker AM-300 и их калибровали с применением остаточного недеитерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектры обрабатывали с применением Spinworks версии 4.0 (разработано Dr. Kirk Marat, Department of Chemistry, University of Manitoba), или на Bruker 400 МГц Ultrashield plus, оборудованном зондом BBO 400 МГц S1 5 мм с Z градиентометрическим датчиком, или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III HD, оборудованном Bruker 5 мм SmartProbeTM, с калибровкой с применением остаточного

нейтрального растворителя в качестве внутреннего стандарта и спектры обрабатывали с применением topspin версии 3.2.7.

Способ 1 HPLC

Waters Acquity UPLC, X-Select; колонка: Waters X-Select UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм. Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN. Градиент 5-95% растворителя В в течение 10 минут; детектор: диодная матрица.

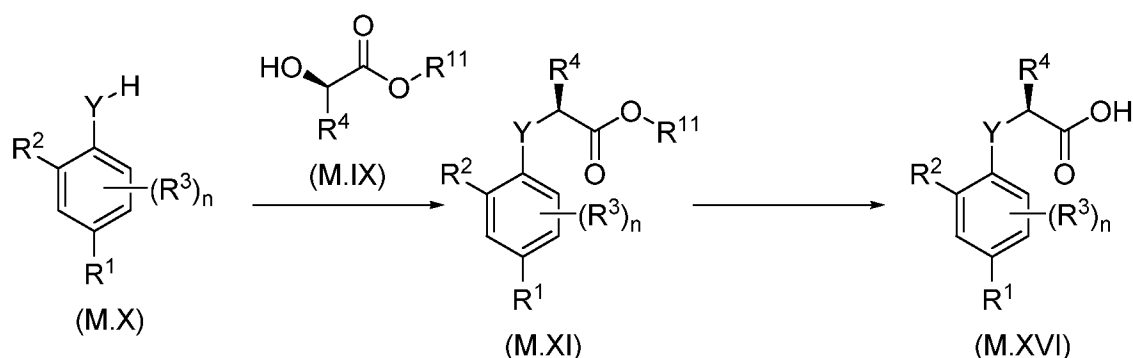
Способ 2 HPLC

Продукт анализировали при помощи Waters 2695 HPLC, состоящего из Waters 996 матричного фотодиодного детектора, Kromasil Eternity C18, 5 мкм, 4,6 × 150 мм колонка. Скорость потока: 1 мл/минута, время пробега 20 минут. Растворитель А: метанол; растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в воде. Градиент 0-100% растворителя В в течение 15 минут при наблюдении при 280 нм.

Способ 3 HPLC

Waters Acquity UPLC, X-Select; колонка: Waters X-Select UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм. Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN. Градиент 5-95% растворителя В в течение 3 минут; детектор: диодная матрица.

Общий способ А

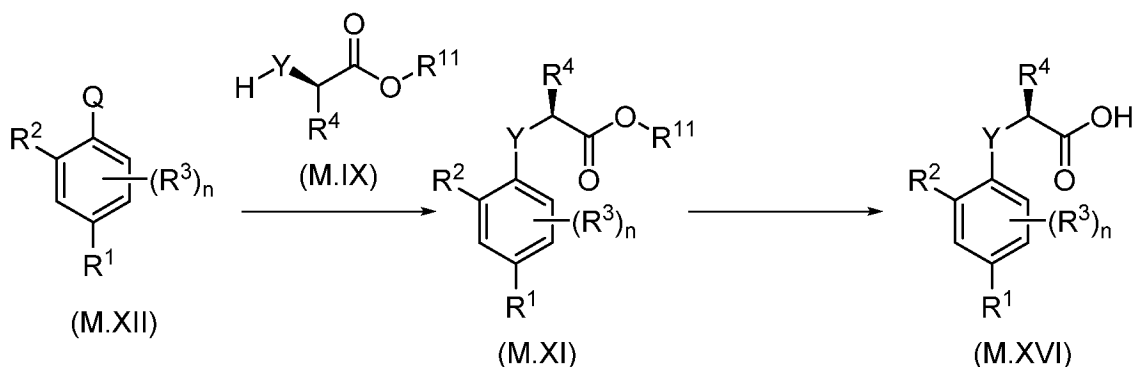


Способ А включает в себя синтез соединений формулы (M.XVI) (которые такие же, что и формула (I), в которой R⁵ представляет собой H), которые являются эфирной структурой, где Y = кислород и -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ определены в формуле (I) выше. Соединение (M.X), в случае, если Y = O представляет собой фенол, является доступным или коммерчески, или синтетически (см. ниже), и может быть превращено в эфир (M.XI)

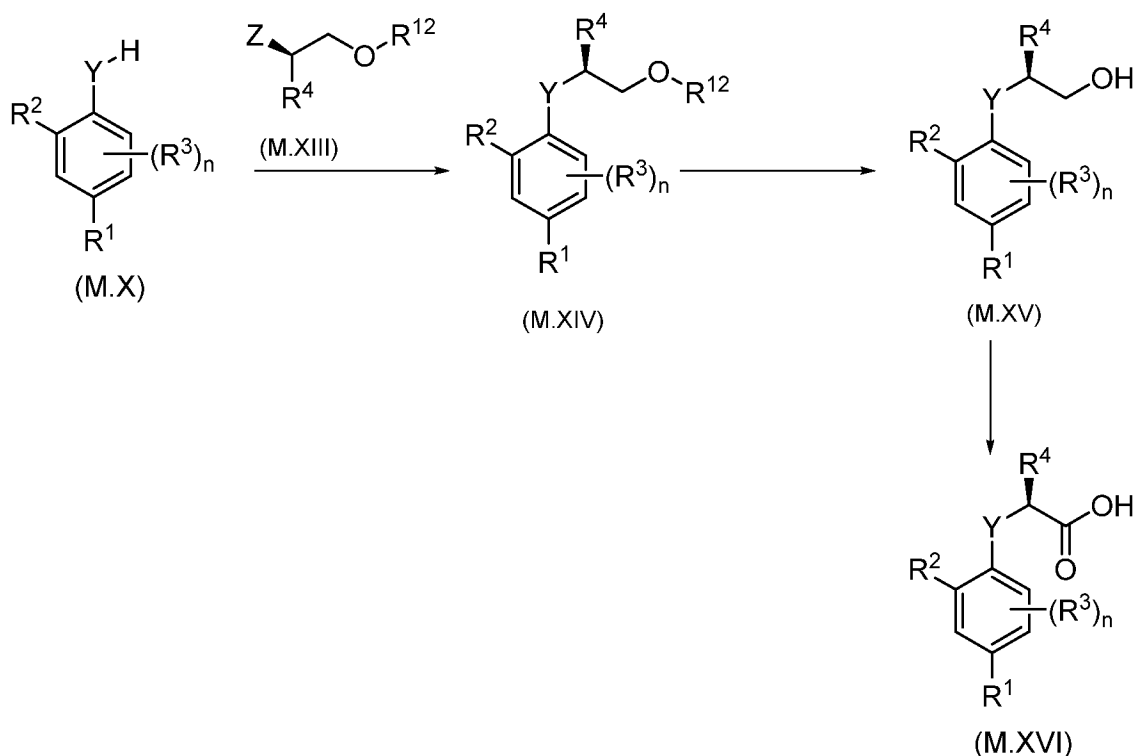
способами, которые включают в себя реакционные условия Мицунобу. Этот эфир содержит сложноэфирную функциональную группу $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$, которая может быть гидролизована в диапазоне стандартных условий, включая обработку кислотой или основанием, с получением структуры карбоновой кислоты (M.XVI), $\text{Y} = \text{O}$. Стандартные условия для гидролиза сложного эфира также могут, например, включать в себя ферментативный гидролиз с использованием, например, эстеразы или липазы. Кроме того, если сложноэфирная молекула (M.XI) содержит, например, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ группу, как $-\text{OR}^{11}$, тогда источник фтористого иона, такой как тетра-*n*-бутиламмония фторид, может быть использован для превращения (M.XI) в соответствующую карбоновую кислоту (M.XVI).

Замещенные фенолы общей формулы (M.X), $\text{Y} = \text{O}$, могут быть получены различными стандартными способами, например, сложноэфирной перегруппировкой в перегруппировке Фриса, перегруппировкой *N*-фенилгидроксиламинов в перегруппировке Бамбергера, гидролизом фенольных сложных эфиров или эфиров, восстановлением хинонов, заменой ароматического амина или гидроксильной группой водой и бисульфидом натрия в реакции Бухерера. Другие способы включают в себя гидролиз солей диазония реакцией перегруппировки диенонов в диенонфенольной перегруппировке, окислением арилсиланов или процессом Хока.

Общий способ В



Карбоновые кислоты формулы (M.XVI) (которые такие же, что и формула (I), в которой R^5 представляет собой H) также могут быть получены процедурой, показанной как общий способ В. Фенольный эфир формулы (M.XI) может быть получен заменой подходящей уходящей группы Q в (M.XII) нуклеофилом YH в (M.IX), например, $\text{YH}=\text{OH}$. Q может быть, например, галогеном, таким как фтор или йод, и эфирный продукт формулы (M.XI) может быть превращен в производное карбоновой кислоты (M.XVI) одним из диапазона способов, изложенных в общем способе А, включая гидролиз сложноэфирной функциональной группы.

Общий способ С

Карбоновые кислоты формулы (M.XVI) (которые такие же, что и формула (I), в которой R^5 представляет собой H) могут быть получены процедурой, показанной как общий способ С. Фенольный эфир формулы (M.XIV) может быть получен с использованием, например, условий Мицунобу, если (M.X) является фенольной структурой, т. е., $Y = O$, и (M.XIII) представляет собой подходящий вторичный спирт, т. е., $Z = OH$, и $-R^{12}$ представляет собой подходящую защитную группу, такую как силилсодержащий фрагмент. При удалении защитной группы $-R^{12}$ первичный спирт в (M.XV) может быть окислен до карбоновой кислоты при стандартных условиях, включая перманганат калия, условия окисления Джонса, окисление Хейнса, тетроксид рутения или TEMPO, с образованием (M.XVI).

В таблице 1 ниже показаны иллюстративные соединения, определенные общей формулой (I). В таблице 1 система HPLC является одним из способов, определенных в разделе вещества и способы.

Таблица 1: Иллюстративные примеры по настоящему изобретению

Номер соединения	Название по IUPAC	^1H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
------------------	-------------------	-----------	------------------------	----------------

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-1	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 6,3, 4,9 Гц, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	4,066 (1)	A
A-2	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 4,99 (dd, J = 6,3, 4,9 Гц, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	4,025 (1)	A
A-3	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,9 Гц, 6H).	4,391 (1)	A
A-4	(2 <i>S</i>)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, Chloroform-d) δ 8,08 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,95 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,12 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Гц, 6H).	4,790 (1)	A
A-5	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,74 (q, J = 1,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,94 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	3,707 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-6	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,07 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,67 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).	4,064 (1)	A
A-7	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(пиридин-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,44 (s, 1H), 8,68 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,10 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,87 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 5,03 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).	1,63 (1)	A
A-8	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,23 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,04 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 2,47 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	3,975 (1)	A
A-9	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,24 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 5,09 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).	3,34 (1)	A
A-10	(2 <i>S</i>)-2-(2-{3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-4-бромфенокси)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,20 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 0,4H) 7,68 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 0,6H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 6,94 (app t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,15 – 5,12 (m, 1H), 5,02 (p, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 1,93 (dd, <i>J</i> = 13,8, 6,3 Гц, 1H), 1,77 – 1,58 (m, 4H), 1,54 (app dd, <i>J</i> = 6,7, 2,6 Гц, 3H), 1,32 – 1,21 (m, 1H).	4,05 и 4,14 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-11	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,03 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,22 (tt, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 0,96 - 0,89 (m, 2H).	4,603 (1)	A
A-12	(2 <i>S</i>)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-бромфенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,35 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (dt, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (dt, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,29 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,77 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	5,284 (1)	A
A-13	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	3,790 (1)	A
A-14	(2 <i>S</i>)-2-{4-бром-2-[(5 <i>S</i>)-3-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,63 (dd, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 4,93 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,43 (ddd, J = 17,4, 11,1, 1,3 Гц, 1H), 2,89 (ddd, J = 17,3, 7,3, 1,1 Гц, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	3,103 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-15	(2 <i>S</i>)-2-{4-бром-2-[(5 <i>R</i>)-3-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, br, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,64 (dd, J = 11,0, 6,8 Гц, 1H), 4,94 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,48 (ddd, J = 17,5, 11,0, 1,3 Гц, 1H), 2,92 (dd, J = 17,7, 6,8 Гц, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	3,198 (1)	A
A-16	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,24 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,622 (1)	A
A-17	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, Chloroform-d) δ 8,10 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 4,96 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	2,168 (1)	A
A-18	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,12 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,10 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	0,677 (3)	A
A-19	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,72 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	1,179 (1)	A
A-20	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(oxolan-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,434 и 3,532 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-21	(2 <i>R</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,72 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,53 (dt, <i>J</i> = 30,6, 2,8 Гц, 1H), 4,98 (dq, <i>J</i> = 48,1, 10,7, 2,8 Гц, 2H).	3,537 (1)	C
A-22	(2 <i>S</i>)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H); 7,90 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H); 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,6 Гц, 1H); 7,21 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H); 6,95 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H); 4,47 (q, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H); 1,47 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).	3,667 (1)	A
A-23	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,25 (dq, <i>J</i> = 5,6, 2,7 Гц, 2H), 6,94 - 6,80 (m, 1H), 4,86 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	3,186 (1)	A
A-24	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(1H-пиразол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,19 (s, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 5,01 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	3,183 (1)	A
A-25	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,27 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 3,8, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 5,2, 3,7 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,04 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	4,606 (1)	A
A-26	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,28 (br. s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 5,15 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	3,533 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-27	(2S)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,98 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,130 (1)	A
A-28	(2S)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 8,19 - 8,02 (m, 2H), 7,60 - 7,40 (m, 3H), 7,23 - 7,06 (m, 2H), 5,25 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,77 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	4,227 (1)	A
A-29	(2S)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	1,088 (1)	A
A-30	(2S)-2-[4-хлор-2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,32 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 1,7, 0,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 2,5, 1,8 Гц, 1H), 5,11 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	3,22 (1)	A
A-31	(2R)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,66 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,48 (dt, J = 30,9, 2,7 Гц, 1H), 4,95 (ddd, J = 46,6, 10,7, 3,3 Гц, 1H), 4,92 (ddd, J = 48,1, 10,6, 2,3 Гц, 1H) (свободная кислота).	3,526 (1)	C

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-32	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,99 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,25 (1)	A
A-33	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 8,4, 3,8 Гц, 1H), 1,78 (ddd, J = 14,2, 8,4, 5,9 Гц, 1H), 1,45 (ddd, J = 14,2, 8,0, 3,8 Гц, 1H), 0,81 - 0,68 (m, 1H), 0,35 - 0,20 (m, 2H), 0,04 - -0,03 (m, 1H), -0,03 - -0,10 (m, 1H).	4,798 (1)	A
A-34	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,95 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,45 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	3,446 (1)	A
A-35	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,22 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,99 (dd, J = 6,4, 4,9 Гц, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,888 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-36	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,19 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 2,28 (heptd, J = 6,9, 4,3 Гц, 1H), 1,00 (d, J = 6,9 Гц, 6H) (свободная кислота).	4,223 (1)	A
A-37	(2S)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,05 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,22 (tt, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H) (свободная кислота).	4,449 (1)	A
A-38	(2S)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,74 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,93 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,581 (1)	A
A-39	(2R)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,69 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,47 (dt, J = 30,6, 2,9 Гц, 1H), 4,95 (ddd, J = 46,4, 10,7, 3,5 Гц, 1H), 4,92 (ddd, J = 48,1, 10,7, 2,2 Гц, 1H) (свободная кислота).	3,371 (1)	C
A-40	(2S)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,18 (s, 1H), 9,01 (q, J = 1,6 Гц, 1H), 7,59 (dt, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,54 (d, J = 6,7 Гц, 3H) (свободная кислота).	2,918 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-41	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 6,7, 4,8 Гц, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 0,87 - 0,78 (m, 1H), 0,46 - 0,37 (m, 2H), 0,20 - 0,04 (m, 2H) (свободная кислота).	4,376 (1)	A
A-42	(2S)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,12 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 6,7 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,570 (1)	A
A-43	(2S)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,52 (d, J = 1,8 Гц, 1H); 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H); 6,99-6,20 (m, 2H); 4,92 (q, J = 6,9 Гц, 1H); 1,77 (d, J = 6,9 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,738 (1)	A
A-44	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,31 (s, 1H); 9,01 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 8,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H); 7,29 (d, J = 11,0 Гц, 1H); 7,10 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 5,20 (q, J = 6,7 Гц, 1H); 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,847 (1)	A
A-45	(2S)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,88 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 4,95 (q, J = 6,8 Гц, 1H); 1,77 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота).	4,140 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-46	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,13 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,402 (1)	A
A-47	(2R)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,77 (s, 1H); 9,03 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H); 7,47 (d, J = 11,5 Гц, 1H); 7,09 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 5,54 (d, J = 30,8 Гц, 1H); 4,97 (ddd, J = 46,3, 10,6, 3,2 Гц, 1H), 4,93 (ddd, J = 48,0, 10,6, 2,0 Гц, 1H) (свободная кислота)	3,671 (1)	C
A-48	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,639 (1)	A
A-49	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,29 (br. s, 1H), 8,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,05 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 2,11 - 1,88 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H) (свободная кислота)	2,127 (1)	A
A-50	(2S)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, Chloroform-d) δ 8,32 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,94 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,78 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота)	3,792 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-51	(2R)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,31 (d, br, J = 28,7 Гц, 1H), 5,05 - 4,81 (m, 2H).	3,384 (1)	C
A-52	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,48 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,18 - 6,98 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 7,0, 4,7 Гц, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,08 - 0,83 (m, 1H), 0,60 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 1H), 0,20 - 0,13 (m, 1H) (свободная кислота).	4,456 (1)	A
A-53	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,49 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 4,79 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,14 (d, J = 6,9 Гц, 3H) (свободная кислота)	4,294 (1)	A
A-54	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,33 (s, 1H); 8,55 (d, J = 0,9 Гц, 1H); 8,52 (d, J = 1,0 Гц, 1H); 8,18 (d, J = 8,2 Гц, 1H); 7,23 (d, J = 10,9 Гц, 1H); 5,22 (q, J = 6,7 Гц, 1H); 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,818 (1)	A
A-55	(2S)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,3 (dd, J = 1,9 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,11 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,792 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-56	(2R)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,78 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,60 (dt, J = 31,0, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (ddd, J = 46,0, 10,7, 3,3 Гц, 1H), 4,98 (ddd, J = 48,2, 10,7, 2,0 Гц, 1H) (свободная кислота).	3,701 (1)	C
A-57	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,07-9,46 (br, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,56-4,45 (m, 0,5H), 2,64-2,23 (m, 2H).	10,539 (2)	A
A-59	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,32 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,17 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	4,015 (1)	A
A-60	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67-5,66 (br, 1H), 4,87-4,76 (m, 0,5H), 4,58-4,46 (m, 0,5H), 2,69-2,23 (m, 2H)	10,688 (2)	A
A-61	(2S)-2-[4-бром-2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 - 7,86 (m, 2H), 7,22 (d, br, J = 8,5 Гц, 1H), 6,90 (d, br, J = 8,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,22 (s, br 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Гц, 3H)	2,816 (1)	A
A-62	(2S)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,57 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,48 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	3,762 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-63	(2R)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (d, J = 1,6 Гц, 1H); 7,97 (d, J = 8,1 Гц, 1H); 7,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H); 7,06 (d, J = 11,3 Гц, 1H); 4,93-4,62 (m, 3H).	1,857 (1)	C
A-64	2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 7,92 (d, J = 2,6 Гц, 1H); 7,61 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 7,55 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H); 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H); 4,30 (s, 2H).	1,594 (1)	A
A-65	(2S)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,56 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,199 (1)	A
A-66	(2R)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,98 - 4,70 (m, 3H).	4,131 (1)	C
A-67	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	4,605 (1)	A
A-68	2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,92 (d, J = 2,6 Гц, 1H); 7,63 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,56 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H); 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H); 4,26 (s, 2H).	1,910 (1)	A
A-69	2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,92 (d, J = 2,6 Гц, 1H); 7,63 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,56 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H); 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H); 4,26 (s, 2H).	1,910 (1)	A

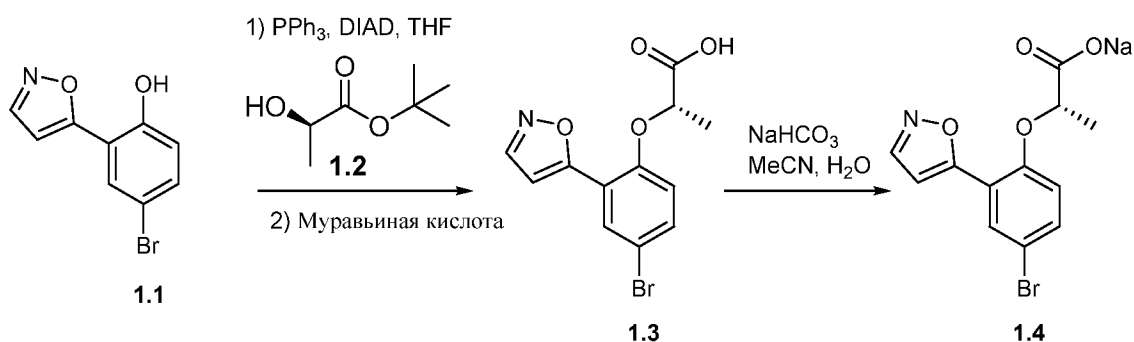
Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-70	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,59 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,48 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	1,821 (3)	A
A-71	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,23 (dd, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 4H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 2H).	5,392 (1)	A
A-72	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H); 7,10 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 6,97 (d, J = 11,4 Гц, 1H); 4,46 (q, J = 6,6 Гц, 1H); 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	2,153 (1)	A
A-73	2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 8,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H); 7,53 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,09 (d, J = 11,4 Гц, 1H); 4,29 (s, 2H).	2,062 (1)	A
A-74	2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,00 (d, J = 1,1 Гц, 3H).	3,674 (1)	A
A-75	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 7,9, 4,1 Гц, 1H), 1,95 (ddd, J = 14,0, 7,8, 6,0 Гц, 1H), 1,60 (ddd, J = 14,2, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 0,89 - 0,79 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), 0,12 - 0,06 (m, 1H), 0,03 - -0,04 (m, 1H).	1,97 мин (3)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-76	(2S)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (d, J = 1,7 Гц, 1H); 7,94 (d, J = 8,2 Гц, 1H); 7,28 (d, J = 1,6 Гц, 1H); 6,96 (d, J = 11,4 Гц, 1H); 4,02 (d, J = 7,4 Гц, 1H); 1,36-1,21 (m, 1H); 0,61-0,32 (m, 4H).	2,573 (1)	A
A-77	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J = 1,8 Гц, 1H); 7,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H); 7,50 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H); 7,18 (d, J = 1,8 Гц, 1H); 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H); 4,07 (d, J = 7,5 Гц, 1H); 1,40-1,27 (m, 1H); 0,63-0,13 (m, 4H).	2,430 (1)	A
A-78	2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H); 7,64 (d, J = 1,9 Гц, 1H); 7,44 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H); 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 1H); 4,26 (s, 2H).	1,791 (1)	A
A-79	2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H).	3,966 (1)	A
A-80	(2S)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,13 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 6,7 Гц, 3H) (свободная кислота).	3,408 (1)	A
A-81	(2S)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,66 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 1,18 (t, 3H);	11,606 (2)	B
A-82	2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMF-d ₇) δ 9,87 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H).	3,588 (1)	A

Номер соединения	Название по IUPAC	¹ H ЯМР	Время удерживания HPLC	Способ синтеза
A-83	(2 <i>S</i>)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,14 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	3,93 (1)	A

Конкретные примеры синтеза

Пример 1: (S)-2-(4-Бром-2-(изоксазол-5-ил)фенокси)пропановая кислота;
адаптировано из общего способа A



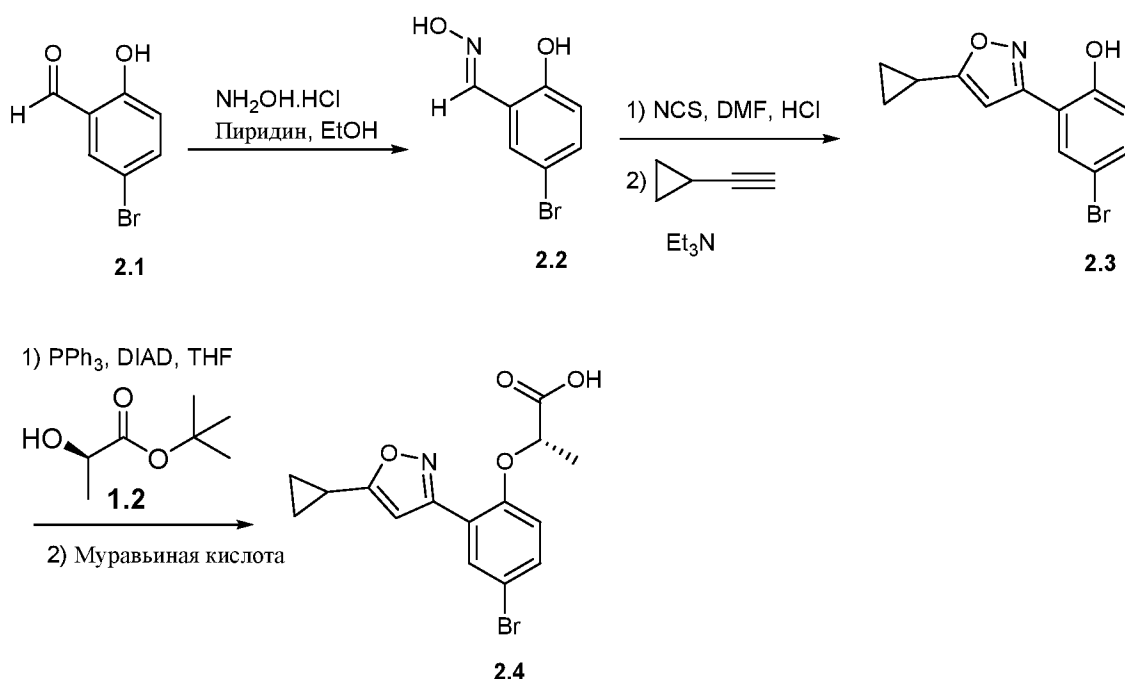
К раствору (*R*)-трет-бутил-2-гидроксипропаноата (**1.2**) (2,076 г, 14,20 ммоль), 4-бром-2-(изоксазол-5-ил)фенола (**1.1**) (3,75 г, 15,62 ммоль) и трифенилфосфина (5,21 г, 19,88 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли DIAD (3,87 мл, 19,88 ммоль) по каплям в течение 20 мин. Раствор перемешивали дополнительно 15 мин при 0°C. Ярко-желтый раствор оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали всю ночь. Добавляли MeOH (10 мл) и летучие вещества удаляли в вакууме с получением темно-оранжевого масла. Добавляли муравьиную кислоту (55 мл, 1434 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и избыток муравьиной кислоты удаляли совместным выпариванием с толуолом (30 мл). Добавляли водн. NaOH (0,5 М) и водный слой промывали EtOAc (2 × 25 мл). Водный слой подкисляли водн. HCl (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (80 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) (с элюированием 40%) с получением (*S*)-2-(4-бром-2-(изоксазол-5-ил)фенокси)пропановой кислоты (**1.3**) (1,897 г, 5,77 ммоль, 40,7% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. Продукт анализировали методом LCMS (Waters Acquity UPLC, C18, Waters X-Bridge UPLC C18, 1,7

мкм, $2,1 \times 30$ мм, кислотный (0,1% муравьиной кислоты) 10 мин способ, 5-95% MeCN/вода): 1923-89-B2, m/z 312,122 (M+H)⁺ (ES⁺); 310,072 (M-H)⁻ (ES⁻), приблизительно 3,672 мин, 100% чистоты при 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶) δ 13,29 (s, 1H); 8,70 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H); 7,98 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H); 7,64 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H); 7,16 - 7,02 (m, 2H); 5,16 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H); 1,61 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

К раствору (*S*)-2-(4-бром-2-(изоксазол-5-ил)фенокси)пропановой кислоты (**1.3**) (1,017 г, 3,26 ммоль) в MeCN (23 мл) добавляли NaHCO₃ (0,274 г, 3,26 ммоль) в H₂O (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Спустя заданное время летучие вещества удаляли в вакууме. Затем добавляли воду и раствор промывали CH₂Cl₂. Водный слой затем концентрировали при пониженном давлении и избыток муравьиной кислоты удаляли совместным выпариванием с толуолом (30 мл). Полученное бесцветное твердое вещество сушили в десикаторе в течение 3 суток. Продукт (**1.4**) анализировали методом LCMS (Agilent Infinity, X-Select, Waters X-Select C18, 2,5 мкм, $4,6 \times 30$ мм, основной (0,1% бикарбонат аммония) 4 мин способ, 5-95% MeCN/вода): m/z 312,150 (M+H-Na)⁺ (ES⁺); 334,053, (M+H)⁺ (ES⁺); 312,061 (M-H)⁻ (ES⁻), приблизительно 1,312 мин, 100% чистоты при 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶) δ 8,66 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H); 7,90 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H); 7,52 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Гц, 1H); 7,21 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H); 6,95 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H); 4,47 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H); 1,47 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

В завершении, в таком примере показано, что соединение **1.4** может быть получено с применением стратегии синтеза общего способа А.

Пример 2: (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановая кислота, адаптировано из общего способа А



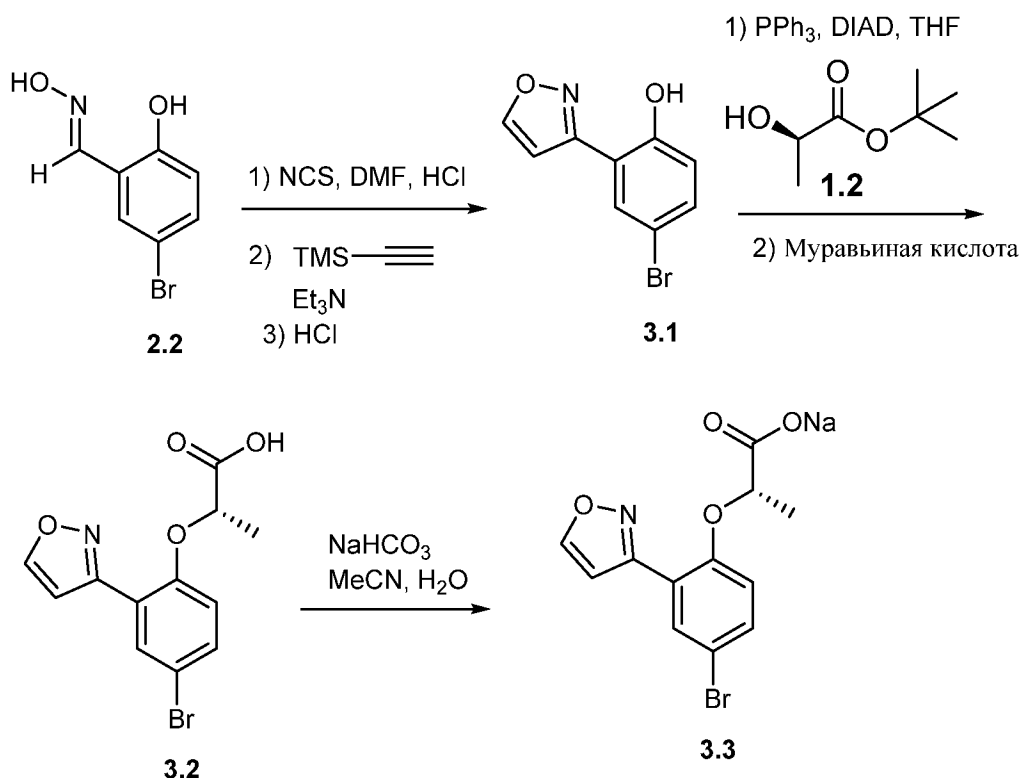
Гидроксиламина гидрохлорид (1,59 г, 22,88 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бром-2-гидроксibenзальдегида (**2.1**) (2,3 г, 11,44 ммоль) и пиридина (2,78 мл, 34,3 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре. Через 4 часа смесь разбавляли водой (200 мл), значение pH раствора доводили до 4 - 5 добавлением 1 М хлористоводородной кислоты и перемешивали в течение 3 часов. Полученное осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3×10 мл) и сушили в вакууме при 45°C в течение 3 суток с получением (*E*)-5-бром-2-гидроксibenзальдегид оксима (**2.2**) (1,986 г, 9,14 ммоль, 80% выход) в виде грязно белого твердого вещества. Продукт анализировали методом LCMS (Waters Acquity UPLC, X-Select, Waters X-Select UPLC C18, 1,7 мкм, $2,1 \times 30$ мм, кислотный (0,1% муравьиной кислоты) 3 мин способ, 5-95% MeCN/воды): m/z 216/218 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); приблизительно 1,268 мин, 99,4% чистоты (двухкомпонентная матрица). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H).

N-Хлорсукцинимид (220 мг, 1,650 ммоль), а затем 1 каплю 1 М хлористоводородной кислоты добавляли к перемешиваемому раствору (*E*)-5-бром-2-гидроксibenзальдегид оксима (**2.2**) (300 мг, 1,375 ммоль) в DMF (6 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли этинилциклопропан (0,140 мл, 1,650 ммоль), а затем триэтиламин (0,249 мл, 1,787 ммоль), и смесь сохраняли при комн. темп. в течение 16 часов. Добавляли насыщенный раствор метабисульфита натрия (2 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли 0,5 М хлористоводородную кислоту (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические экстракты промывали раствором бикарбоната натрия (30 мл), затем соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4)

и выпаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии (24 г, картридж с силикагелем Grace) с элюированием с градиентом 0-100% этилацетата в изогексане с получением 4-бром-2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенола (**2.3**) (172 мг, 0,522 ммоль, 38,0% выход) в виде масла. Продукт анализировали методом LCMS (Waters Acquity UPLC, X-Select, Waters X-Select UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм, кислотный (0,1% муравьиной кислоты) 3 мин способ, 5-95% MeCN/воды) m/z 280/282 ($M+H$)⁺ (ES^+); 278/280 ($M-H$)⁻ (ES^-), приблизительно 1,753 мин, 85% чистоты (диодная матрица). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,21 (qt, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H).

DIAD (0,163 мл, 0,840 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенола (168 мг, 0,600 ммоль), (R)-трет-бутил-2-гидроксипропаноата (96 мг, 0,660 ммоль) и трифенилфосфина (220 мг, 0,840 ммоль) в безводном THF (6 мл). Через 2 часа реакционный раствор выпаривали в вакууме до масла. Такое масло растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и нагревали до 70°C в течение 30 минут. Смесь выпаривали в вакууме и остаток совместно выпаривали с толуолом (4 мл). Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и экстрагировали 0,5 М раствором гидроксида натрия (30 мл). Водную фазу промывали этилацетатом (30 мл), подкисляли до значения pH 3 - 4 добавлением по каплям концентрированной хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические экстракты сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (12 г, картридж с силикагелем Grace) с градиентом элюирования 5 - 50% 99/1 этилацетата/уксусной кислоты в изогексане. Содержащие продукт фракции выпаривали, остаток растирали в порошок с 4:1 изогексаном/этилацетатом (0,5 мл) и раствор декантировали из полученного твердого вещества, которое промывали изогексаном (0,5 мл) и сушили всю ночь в вакууме при 45°C с получением (S)-2-(4-бром-2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)феноксипропановой кислоты (**2.4**) (96 мг, 0,271 ммоль, 45% выход)

Пример 3: (S)-2-(4-бром-2-(изоксазол-3-ил)феноксипропановая кислота, адаптировано из общего способа А



N-Хлорсукцинимид (360 мг, 2,69 ммоль), а затем 1 каплю 1 М хлористоводородной кислоты добавляли к перемешиваемому раствору (*E*)-5-бром-2-гидроксibenзальдегид оксима (**2.2**) (485 мг, 2,245 ммоль) в DMF (10 мл, 129 ммоль). Через 1 час добавляли этинилтриметилсилан (0,311 мл, 2,245 ммоль) и триэтиламин (0,407 мл, 2,92 ммоль). Через 16 часов смесь разбавляли водой (50 мл), доводили значения pH до 5 - 6 при помощи 1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), раствор фильтровали, затем добавляли к картриджу с силикагелем, 24 г, уравнивали в изогексане. Колонку элюировали с градиентом 0 - 50% этилацетата в изогексане с получением 4-бром-2-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)фенола (**3.1**) (408 мг, 1,002 ммоль, 44,6% выход) в виде масла.

Продукт анализировали методом LCMS (Waters Acquity UPLC, X-Select, Waters X-Select UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм, кислотный (0,1% муравьиной кислоты) 3 мин способ, 5-95% MeCN/вода): *m/z* 312/314 (M+H)⁺ (ES⁺); 310/312 (M-H)⁻ (ES⁻), приблизительно 1,999 мин, 76,7% чистоты (диодная матрица). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 0,36 (s, 9H).

DIAD (266 мг, 1,314 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-2-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)фенола (300 мг, 0,730 ммоль), (*R*)-трет-бутил-2-

гидроксипропаноата (149 мг, 1,022 ммоль) и трифенилфосфина (345 мг, 1,314 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (6 мл, 0,730 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь выпаривали в вакууме, остаток растворяли в 4:1 изогексане/дихлорметане и использовали в картридже с силикагелем, 24 г, в изогексане, что элюировали с градиентом 0-40% этилацетата в изогексане с получением (*S*)-трет-бутил-2-(4-бром-2-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)фенокси)пропаноата (**3.2**) в виде масла.

Это масло растворяли в муравьиной кислоте (2 мл, 0,730 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 2 часов, затем выпаривали и остаток совместно выпаривали с толуолом (4 мл). Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и экстрагировали 0,5 М раствором гидроксида натрия (20 мл). Через 15 минут водные фазы подкисляли до значения pH 3 - 4, добавлением по каплям концентрированной хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органические экстракты сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (12 г, картридж с силикагелем Grace) с элюированием с градиентом 5 - 45% этилацетата/уксусной кислоты (99/1) в изогексане. Содержащие продукт фракции выпаривали и остаток совместно выпаривали с толуолом (4 мл). Остатки растирали в порошок с 4:1 изогексаном/этилацетатом (0,5 мл) и растворитель декантировали с получением твердого продукта, который сушили в вакууме при 45°C всю ночь с получением (*S*)-2-(4-бром-2-(изоксазол-3-ил)фенокси)пропановой кислоты (**3.3**) (65 мг, 0,206 ммоль, 28% выход).

Описание фармакологических способов и графических материалов

Пример 4. Электрофизиологическое измерение ингибирования соединения ClC-1 в мышцах крысы.

Исследовательская цель этих экспериментов состояла в том, чтобы оценить, ингибируют ли соединения каналы ClC-1 в нативной ткани скелетных мышечных волокон крысы. О явной аффинности к ClC-1 сообщали по концентрации соединения, при которой наблюдалось 50% полного ингибирования соединения ClC-1 (EC₅₀).

Cl-ионные каналы ClC-1 производят приблизительно 80% общей мембранной проводимости (G_m) в поющих скелетных мышечных волокнах большинства животных, включая в себя крыс и человека (Bretag, A H. Muscle chloride channels. *Physiological Reviews*, **1987**, 67, 618-724). Поэтому другие ионные каналы, которые вносят вклад в G_m, можно считать пренебрежимо малыми, и можно оценить, ингибирует ли

соединение ClC-1 в мышцах крысы, сравнивая измерения G_m до и после воздействия соединения. Ингибирование ClC-1 в таких измерениях отражается снижением G_m .

Экспериментально измеряли G_m в отдельных волокнах цельных камбаловидных мышц крысы с использованием способа трех микроэлектродов, описанного в этом примере и во всех подробностях в другом месте (Riisager *et al.*, Determination of cable parameters in skeletal muscle fibres during repetitive firing of action potentials. *Journal of Physiology*, **2014**, 592, 4417-4429). Вкратце, интактные камбаловидные мышцы крысы иссекали у крыс линии Wistar возрастом 12-14 недель и помещали в экспериментальную камеру, которую перфузировали стандартным раствором Кребса-Рингера, содержащим 122 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 2,8 mM KCl, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 1,3 mM CaCl₂, 5,0 mM D-глюкозы. Во время экспериментов раствор выдерживали при температуре приблизительно 30°C и непрерывно уравнивали смесью 95% O₂ и 5% CO₂, pH ~ 7,4. Экспериментальную камеру помещали в вертикальный микроскоп Nikon, который использовали для визуализации отдельных мышечных волокон и трех электродов (стеклянные пипетки, заполненные цитратом калия в концентрации 2 M). Для измерений G_m электроды вставляли в то же волокно с известными межэлектродными расстояниями 0,35–0,5 мм (V1-V2, X1) и 1,1–1,5 мм (V1-V3, X3) (фиг. 1A). Мембранный потенциал проникающего мышечного волокна регистрировали всеми электродами. Кроме того, два электрода использовали для ввода импульсов тока длительностью 50 мс -30 нА. Учитывая расположение электродов, можно определить три различных расстояния между электродами (X1-X2, X1-X3, X2-X3), и, следовательно, ответы потенциала мембраны на подачу тока можно получить на трех расстояниях от точки подачи тока. Отклонение установившегося напряжения на каждом расстоянии делили на величину введенного тока (-30 нА), и полученные сопротивления переноса наносили на график в зависимости от расстояния между электродами, и данные согласовывали с моноэкспоненциальной функцией, из которой можно рассчитать G_m с использованием кабельной теории (фиг. 1B).

Чтобы установить зависимость доза-ответ, сначала определяли G_m в 10 мышечных волокнах в отсутствие соединения, а затем при четырех возрастающих концентрациях соединения с определениями G_m в 5-10 волокнах при каждой концентрации. Средние значения G_m при каждой концентрации наносили на график в зависимости от концентрации соединения, и данные согласовывали с сигмоидальной функцией для получения значения EC₅₀ (фиг. 1C). В таблице 2 приведены значения EC₅₀ для ряда соединений с n значениями, относящимися к количеству экспериментов, каждый из которых отражает регистрации от приблизительно 50 волокон.

Таблица 2: Ингибирование ионного канала ClC-1 с использованием соединений настоящего изобретения

Исследуемое соединение	EC₅₀ (мкМ)
Соединение A-1	12,4 (n=1)
Соединение A-2	4,3 (n=4)
Соединение A-3	11,6 (n=1)
Соединение A-11	10,3 (n=2)
Соединение A-16	1,8 ± 1,1 (n=4)
Соединение A-22	7,5 ± 3,0 (n=6)
Соединение A-22	7,5 ± 3,0 (n=6)
Соединение (2R)-A-22	>80 (n=1)
Соединение A-26	3,6 (n=4)
Соединение A-31	3,3 (n=4)
Соединение A-33	4,6 (n=2)
Соединение A-34	2,0 (n=3)
Соединение A-35	10,4 (n=2)
Соединение A-39	5,2 (n=4)
Соединение A-41	4,3 (n=4)
Соединение A-42	3,2 (n=3)
Соединение A-44	2,9 (n=3)
Соединение A-47	7,7 (n=2)
Соединение A-59	5,6 (n=2)
Соединение A-62	9,4 (n=1)
Соединение A-63	10,8 (n=1)
Соединение A-64	7,4 (n=4)
Соединение A-69	7,8 (n=1)
Соединение A-71	6,5 (n=2)
Соединение A-81	8,1 ± 1,2 (n=2)
Соединение (2R)-A-81	>80 (n=1)

В заключение, в этом примере продемонстрировано, что соединения по настоящему изобретению характеризуются значением EC₅₀ в диапазоне 1-12 мкМ. Например, соединение A-22 характеризуются значением EC₅₀ 7,5 мкМ. Для сравнения (2R)-энантиомер соединения A-22 характеризуются значением EC₅₀ выше 80 мкМ, что показывает, что хиральный центр значительно влияет на активность в канале ClC-1.

Пример 5: Измерение силы в модели *in vitro*

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют ионные каналы ClC-1 и увеличивают мышечную возбудимость и тем самым улучшают мышечную функцию в клинических условиях, когда мышечная активация неэффективна. Такие условия приводят к потере сократительной функции скелетных мышц, слабости и чрезмерной усталости. В этой серии экспериментов соединения исследовали на их способность восстанавливать сократительную функцию изолированной мышцы крысы,

когда нервно-мышечная передача была ослаблена, подобно нарушениям со стороны нервно-мышечной системы.

Экспериментально, камбаловидные мышцы от 4-5 нед крыс изолировали с оставшимся двигательным нервом. Препараты нервно-мышечной системы устанавливали в экспериментальных установках, которые позволяли электростимуляцию двигательного нерва. Стимуляция двигательного нерва приводила к активации мышечных волокон и последующей выработке силы, которую регистрировали. Препараты нервно-мышечной системы также в этих экспериментах инкубировали в стандартном растворе Кребса-Рингера (смотрите пример 5) и раствор нагревали до температуры 30°C и непрерывно уравнивали смесью 95% O₂ и 5% CO₂, pH ~ 7,4.

После установки препарата нервно-мышечной системы в постановке эксперимента сократительную функцию мышцы первоначально оценивали в контрольных условиях (фиг. 2А). Субмаксимальную концентрацию тубокурарина (115 нМ), антагониста ацетилхолиновых рецепторов, затем добавляли в экспериментальную ванну, чтобы вызвать частичное ингибирование способности двигательного нерва активировать мышечные волокна. Экспериментальное состояние имитирует сбой нервно-мышечной передачи в ряде нарушений нервно-мышечной системы. После добавления тубокурарина сила сокращения сократилась в течение следующих 90 минут до 10-50% от контрольной силы. Затем добавляли 50 мкМ исследуемого соединения и сила сокращения восстанавливалась, несмотря на продолжающееся присутствие тубокурарина. Для количественной оценки способности соединения восстанавливать силу, процент первоначальной силы, которая была восстановлена, определяли после 40 минут воздействия соединения (фиг. 2В), а увеличение точки указано в таблице 3.

Таблица 3: Процент увеличения первоначальной силы, которая была восстановлена

Исследуемое соединение	Увеличение точки (%)
Соединение А-1	18
Соединение А-2	27
Соединение А-11	19
Соединение А-16	48
Соединение А-21	13
Соединение А-22	27
Соединение (2R)-А-22	-3
Рацемическое соединение А-22	5
Соединение А-26	20
Соединение (2R)-А-26	-0.3
Соединение А-31	36
Соединение А-33	35
Соединение А-34	43

Соединение A-35	28
Соединение A-39	36
Соединение A-41	25
Соединение A-42	14
Соединение A-44	27
Соединение A-46	11
Соединение A-47	19
Соединение A-49	16
Соединение A-52	11
Соединение A-59	20
Соединение A-62	17
Соединение A-63	23
Соединение A-64	25
Соединение A-66	13
Соединение A-67	13
Соединение A-69	15
Соединение A-71	15
Соединение A-75	10
Соединение A-79	17
Соединение A-78	17
Соединение A-81	45
Соединение (2 <i>R</i>)-A-81	-2

В заключение, этот пример демонстрирует, что соединения по настоящему изобретению способны увеличивать мышечную возбудимость и тем самым улучшать мышечную функцию в клинических условиях. Сократительная способность мышц восстановилась на 10-50%, что означало почти полное восстановление силы.

Данные также показывают, что ни исследуемые рацемические соединения, ни (2*R*)-энантиомеры не способны восстанавливать силу по сравнению с (2*S*)-энантиомерами.

Пример 6. Скрининг соединений на человеческую изоформу CIC-1, экспрессируемую в клетках СНО, с использованием автоматической локальной фиксации потенциала.

Исследовательская цель этих экспериментов состояла в том, чтобы оценить, как соединения влияют на вероятность открытия и амплитуду тока человеческих каналов CIC-1, экспрессируемых в клетках СНО. Эксперименты проводили с использованием автоматизированной системы фиксации потенциала, которая позволяла проводить высокопроизводительную проверку участков целых клеток вместе с внутриклеточным и внеклеточным добавлением соединения.

Автоматические измерения фиксации напряжения

Эксперименты по автоматической локальной фиксации потенциала целых клеток проводили с помощью системы Qpatch 16 (Sophion Bioscience, Баллеруп, Дания) при комнатной температуре. Сбор и анализ данных выполняли в программном обеспечении Qassay (версия 5.6, Odense).

Протокол напряжения и анализ токов ClC-1 целой клетки

Чтобы вызвать токи ClC-1 в участках целых клеток, мембранный потенциал первоначально повышали с потенциала удержания от -30 мВ до +60 мВ в течение 100 мс, а затем до различных исследуемых напряжений (разверток) в диапазоне от +120 мВ до -140 мВ с шагом 20 мВ в течение 300 мс. Для получения остаточных токов потенциал мембраны повышали до -100 мВ после каждого исследуемого напряжения в течение 300 мс, а затем ослабляли до -30 мВ в течение 2 секунд между циклами (фиг. 3).

Вольт-амперные зависимости для амплитуд мгновенных и стационарных токов всей клетки получали путем построения графика средней плотности тока в начале и в конце шага 300 мс относительно мембранного потенциала (фиг. 4).

Чтобы определить относительную общую вероятность открытия (P_0), мгновенные следовые токи нормировали к максимальному следовому току, полученному после наиболее положительного шага напряжения, и наносили на график в зависимости от исследуемого напряжения. Графики нормированных следовых токов от каждого участка целой клетки затем соотносили с функцией Больцмана, позволяющей определить напряжения половинной активации ($V_{1/2}$, фиг. 5).

Растворы

Для экспериментов с автоматической локальной фиксацией напряжения внеклеточные растворы содержали: 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, 4 mM KCl, 145 mM NaCl, 10 mM глюкозы, pH довели до 7,4 с помощью NaOH (2 M). Осмоляльность довели до ~320 с использованием сахарозы.

Внутриклеточные растворы содержали: 80 mM CsF, 60 mM CsCl, 5/1 mM KOH/EGTA, 10 mM HEPES, 10 mM NaCl, pH довели до 7,2 с помощью NaOH (2 M). Осмоляльность довели до ~320 мОсм с использованием сахарозы.

Информация о клеточной линии:

Клетки, используемые в экспериментах по локальной фиксации напряжения, представляли собой клетки яичника китайского хомячка (CHO), конститутивно экспрессирующие человеческие каналы ClC-1. Аминокислотная последовательность,

кодируемая кДНК, используемой для создания этой клеточной линии, была идентична транслированной последовательности для учетного номера GenBank NM_000083.2. Клетки были произведены Charles River (каталог СТ6175, Кливленд ОН, США) в криоконсервированном формате. Эксперименты проводили на клетках непосредственно после оттаивания (3×10^6 клеток использовали в каждом эксперименте).

Протокол исследований

Чтобы оценить влияние соединения на ClC-1, при подаче непосредственно на внутриклеточную сторону клеточной мембраны определяли напряжение половинной активации, $V_{1/2}$, от участков целых клеток с добавлением соединения во внутриклеточный раствор и затем сравнивали с $V_{1/2}$, определенным от контрольных участков клеток с добавлением только носителя во внутриклеточный раствор. Кроме того, влияние добавленного внеклеточного соединения оценивали путем определения амплитуд $V_{1/2}$ и стационарного тока до и после замены внеклеточного раствора на содержание соединения.

Разница в напряжении половинной активации каналов ClC-1, $\Delta V_{1/2}$, определяли как разницу между клеточными участками, обработанными соединением внутриклеточно, и контрольными клеточными участками, и представлена в таблице 4 ниже. Положительный сдвиг в $\Delta V_{1/2}$ отражает ингибирование канала ClC-1 исследуемым соединением. Значения $P < 0,05$ считаются значимыми.

Таблица 4: Процент увеличения первоначальной силы, которая была восстановлена

Исследованное соединение	$\Delta V_{1/2}$ (mV)	P-величина
Соединение A-2	7,2	0,01
Соединение A-16	14,1	<0,01
Соединение A-22	9,3	<0,01
Соединение A-26	21	<0,01
Соединение A-31	13,8	<0,01
Соединение A-33	15,1	<0,01
Соединение A-34	8,1	<0,01
Соединение A-42	6,8	<0,01
Соединение A-44	17,7	<0,01
Соединение A-59	7,9	0,02
Соединение A-64	11,3	<0,01
Соединение A-65	12,8	<0,01
Соединение A-83	10,3	<0,01

Пример 7. Измерение характеристик сокращения мышц *in situ*.

Изометрическую силу задних конечностей измеряли у самок крыс линии Lewis в возрасте 12 недель в присутствии соединения и в его отсутствие.

Крыс помещали под анестезию изофлураном (2–4%), интубировали и впоследствии подключали к микровентилятору (Microvent 1, Hallowell EMC, US). Два стимулирующих электрода вводили через кожу для стимуляции седалищного нерва. Небольшой разрез делали проксимально к лодыжке, чтобы обнажить ахиллово сухожилие, которое было связано хлопковой нитью и соединено с датчиком силы (Fort250, World Precision Instruments) с регулируемым положением (точная установка). Затем ахиллово сухожилие разрезали дистально от прикрепленной хлопковой нити. Крысу помещали на нагретую подушку, и для предотвращения артефактов движения от сокращения голеностопного сустава стопу фиксировали лентой на подножке.

Сократительные свойства мышц оценивали путем подачи электрического тока (в условиях сверхмаксимального напряжения) на нерв и регистрации силы, создаваемой мышцей. Мышца растягивалась до достижения максимальной силы при оценке стимуляцией 2 Гц. Изометрическую силу измеряли каждые 30 секунд при 12 Гц (подергивание), 10 импульсов и каждые 5 минут при 80 Гц (тетаническое сокращение) в течение 1 секунды (80 импульсов). Эту схему стимуляции использовали на протяжении всего эксперимента, за исключением нескольких случаев, когда стимуляцию 80 Гц заменяли на 12 Гц (10 импульсов). Нервно-мышечную передачу частично подавляли постоянной инфузией цизатракурия (Nimbex, GlaxoSmithKline) в концентрации 0,1 мг/кг с регулируемой скоростью инфузии, индивидуально скорректированной для каждого животного для получения уровня ингибирования приблизительно 50% силы, полученной при 12 Гц стимуляции на 4-м импульсе. Когда уровень нервно-мышечного ингибирования был стабильным, исследуемое изделие вводили внутривенно в выбранной концентрации. Влияние исследуемого изделия оценивали на его способность увеличивать силу, создаваемую из применяемой схемы стимуляции. Эффект оценивали по способности увеличивать силу как таковую (тетаническое сокращение, 80 Гц, стимуляция) и соотношению между отдельными пиками подергивания (стимуляция 12 Гц). Эффект наблюдали в течение по меньшей мере 1 часа после введения исследуемого изделия. Кроме того, отмечали время от введения исследуемого изделия до максимального эффекта на силу (как подергивания, так и тетанического сокращения) и время, когда эффект исчезнет (возврат к исходному уровню), если это возможно. Когда это было необходимо, инфузию нервно-мышечного блокирующего средства прекращали с продолжением стимуляции и отслеживанием возврата силы к контрольным уровням. Животных умерщвляли смещением шейных позвонков, пока они были полностью успокоены.

Соединение А-26 вводили в дозе 40,0 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 33,4% (2 эксперимента).

Соединение А-31 вводили в дозе 40,0 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 34,1% (5 экспериментов).

Соединение А-41 вводили в дозе 40,0 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 36,4% (2 эксперимента).

Соединение А-44 вводили в дозе 24,6 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 46,2% (3 эксперимента).

Соединение А-59 вводили в дозе 49,2 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 42,8% (2 эксперимента).

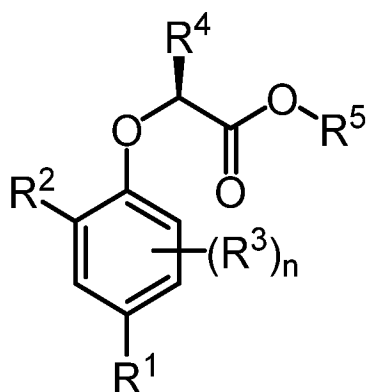
Соединение А-64 вводили в дозе 44,8 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 57,7% (2 эксперимента).

Соединение А-81 вводили в дозе 26,5 мг/кг в/в. Среднее увеличение тетанической силы составляло 52,9% (2 эксперимента).

Это демонстрирует, что соединения по настоящему изобретению, такие как соединения А-26, А-31, А-41, А-44, А-59, А-64 и А-81, могут восстанавливать силу в мышцах *in vivo*, которые были частично ингибированы нервно-мышечным блокатором.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

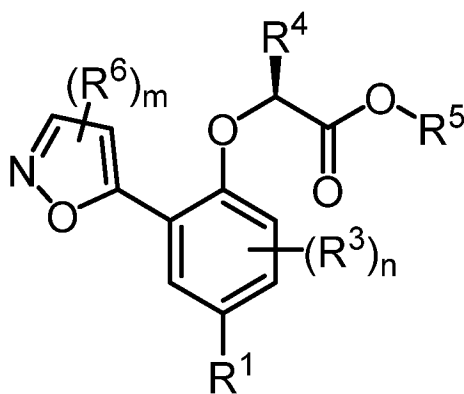
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват

для применения при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или для применения при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

2. Соединение для применения по п. 1, где R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, причем каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

3. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где R² выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 3, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



Формула (II)

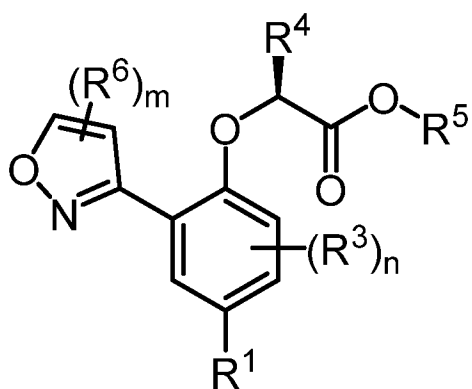
где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно

замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,
- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

5. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 3, где соединение представляет собой соединение формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;
- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;
- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;
- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5

циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

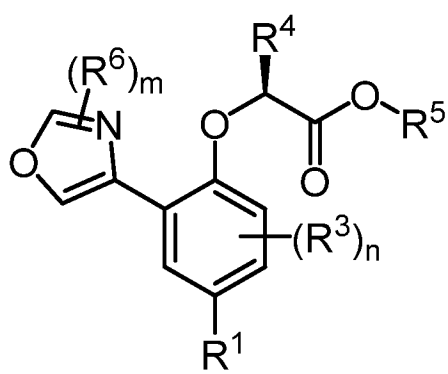
- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 3, где соединение представляет собой соединение формулы (XVI):



Формула (XVI)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 , бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

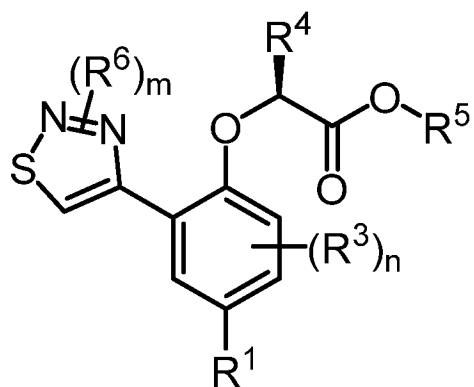
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 3, где соединение представляет собой соединение формулы (XVII):



Формула (XVII)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;
- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно

замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;
- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;
- m представляет собой целое число 0 или 1; и
- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

8. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 7, где n представляет собой 0 или 1.

9. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 8, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 , или C_{1-5} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

10. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 9, где R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

11. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 10, где R^5 представляет собой водород.

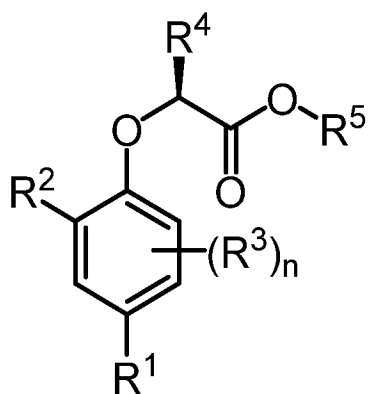
12. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 11, где m представляет собой 0.

13. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 12, где соединение представляет собой ингибитор ионного канала ClC-1.

14. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 13, где нарушение со стороны нервно-мышечной системы выбрано из группы, состоящей из тяжелой псевдопаралитической миастении, бокового амиотрофического склероза (ALS), спинальной мышечной атрофии (SMA), миопатии критических состояний (CIM), болезни Шарко-Мари-Тута (CMT) и саркопении.

15. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 14, где нарушение со стороны нервно-мышечной системы было индуцировано нервно-мышечным блокирующим средством.

16. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;
- R² представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 8-10-членный ароматический бициклический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁶;
- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;
- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁷;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R⁹;
- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-

C_{3-5} циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, $O-C_{1-5}$ алкил, $O-C_{2-5}$ алкенил, $O-C_{2-5}$ алкинил, $O-C_{3-5}$ циклоалкил, $O-C_5$ циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинил, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкил, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкил и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват, при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 представляет собой 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2-тиазол-3-ил, 1,2-оксазол-3-ил или 1,3-оксазол-4-ил.

17. Соединение по п. 16, где R^1 представляет собой Cl или Br.

18. Соединение по любому из пп. 16 - 17, где R^2 представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, причем каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

19. Соединение по любому из пп. 16 - 18, где R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

20. Соединение по любому из пп. 16 - 19, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями

R^7 , или C_{1-5} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

21. Соединение по любому из пп. 16 - 19, где R^4 представляет собой H или дейтерий.

22. Соединение по любому из пп. 16 - 21, где R^5 представляет собой водород.

23. Соединение по любому из пп. 16 - 22, где m представляет собой 0.

24. Соединение по любому из пп. 16 - 23, где n представляет собой 0 или 1.

25. Соединение по любому из пп. 16 - 24, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

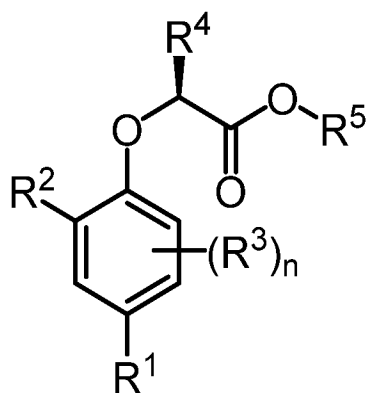
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
- (2*S*)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(пиридин-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-бромфенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;

(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-1-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;

2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной
 кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой
 кислоты;
 2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты и
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ИЗМЕНЕННАЯ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАТЬЕЙ 34(2)(В)(РСТ)

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил,

-C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, и CH₂-S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸;

- R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

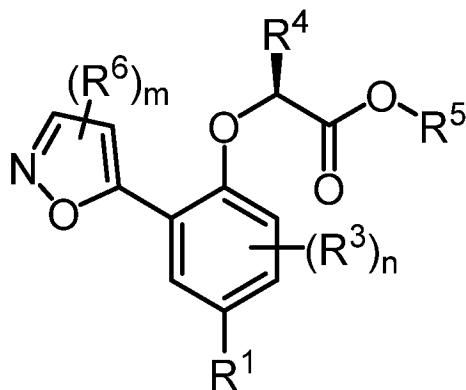
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа, таутомера или сольвата,

при условии, что когда R¹ представляет собой F, Cl или Br, R² представляет собой 1,2-оксазол-5-ил, R⁴ представляет собой H, R⁵ представляет собой H и R⁶ представляет собой H и n представляет собой 1, 2 или 3,

при лечении, ослаблении и/или предупреждении нарушения со стороны нервно-мышечной системы и/или при реверсии и/или ослаблении нервно-мышечной блокады.

2. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где R² выбран из группы, состоящей из 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-3-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2,5-тиадиазол-3-ила, 1,2,3-оксадиазол-4-ила, 1,2,3-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1,2,5-оксадиазол-3-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶.

3. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



Формула (II)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, S-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, CH₂-O-C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного

одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

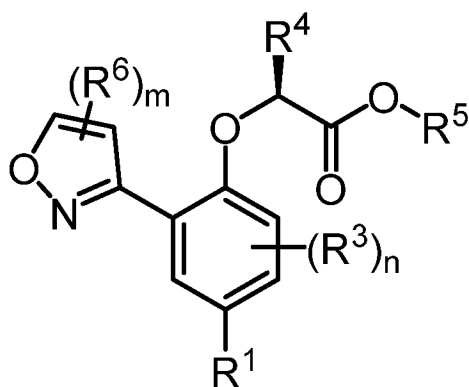
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F,

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где соединение представляет собой соединение формулы (III):



Формула (III)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -

$\text{CH}_2\text{-O-C}_{1-3}$ алкила и $\text{-CH}_2\text{-S-C}_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O-C_{1-5} алкил, O-C_{2-5} алкенил, O-C_{2-5} алкинил, O-C_{3-5} циклоалкил, O-C_5 циклоалкенил, -C(=O)-C_{1-5} алкил, -C(=O)-C_{2-5} алкенил, -C(=O)-C_{2-5} алкинил, -C(=O)-C_{3-5} циклоалкил, $\text{-CH}_2\text{-O-C}_{1-3}$ алкил и $\text{-CH}_2\text{-S-C}_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $\text{CH}_2\text{-O-C}_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и $\text{CH}_2\text{-S-C}_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

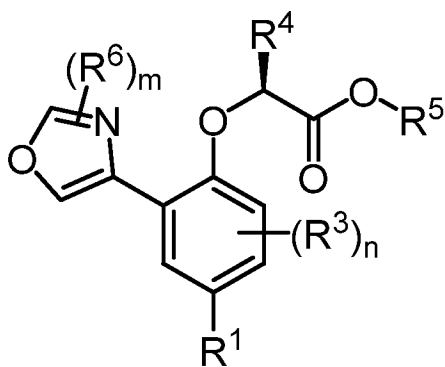
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

5. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где соединение представляет собой соединение формулы (XVI):



Формула (XVI)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , CHCl_2 , CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , OCCl_3 и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 , бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, O- C_{1-5} алкила, O- C_{2-5} алкенила, O- C_{2-5} алкинила, O- C_{3-5} циклоалкила, O- C_5 циклоалкенила, -C(=O)- C_{1-5} алкила, -C(=O)- C_{2-5} алкенила, -C(=O)- C_{2-5} алкинила, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкила, -CH₂-O- C_{1-3} алкила и -CH₂-S- C_{1-3} алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, O- C_{1-5} алкил, O- C_{2-5} алкенил, O- C_{2-5} алкинил, O- C_{3-5} циклоалкил, O- C_5 циклоалкенил, -C(=O)- C_{1-5} алкил, -C(=O)- C_{2-5} алкенил, -C(=O)- C_{2-5} алкинил, -C(=O)- C_{3-5} циклоалкил, -CH₂-O- C_{1-3} алкил и -CH₂-S- C_{1-3} алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH₂-O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH₂-S- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

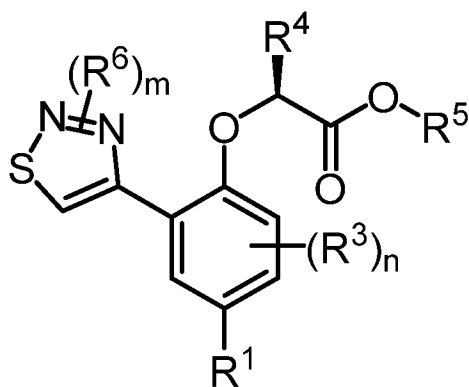
- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0, 1 или 2; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 2, где соединение представляет собой соединение формулы (XVII):



Формула (XVII)

где:

- R^1 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, F, Cl, Br и I;

- R^3 выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CH_2F , CH_2Cl , OCF_3 , $OCCl_3$ и изоцианида;

- R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 ;

- R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 , и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^9 ;

- R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-5} циклоалкила, C_5 циклоалкенила, $O-C_{1-5}$ алкила, $O-C_{2-5}$ алкенила, $O-C_{2-5}$ алкинила, $O-C_{3-5}$ циклоалкила, $O-C_5$ циклоалкенила, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенила, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинила, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкила, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкила и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкила, и где C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, C_{3-5} циклоалкил, C_5 циклоалкенил, $O-C_{1-5}$ алкил, $O-C_{2-5}$ алкенил, $O-C_{2-5}$ алкинил, $O-C_{3-5}$ циклоалкил, $O-C_5$ циклоалкенил, $-C(=O)-C_{1-5}$ алкил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкенил, $-C(=O)-C_{2-5}$ алкинил, $-C(=O)-C_{3-5}$ циклоалкил, $-CH_2-O-C_{1-3}$ алкил и $-CH_2-S-C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного

одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F;

- m представляет собой целое число 0 или 1; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 6, где n представляет собой 0 или 1.

8. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 7, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 , или C_{1-5} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

9. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 8, где R^1 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

10. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 9, где R^5 представляет собой водород.

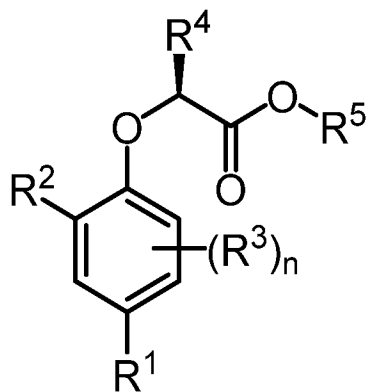
11. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 10, где m представляет собой 0.

12. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 11, где соединение представляет собой ингибитор ионного канала ClC-1.

13. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 12, где нарушение со стороны нервно-мышечной системы выбрано из группы, состоящей из тяжелой псевдопаралитической миастении, бокового амиотрофического склероза (ALS), спинальной мышечной атрофии (SMA), миопатии критических состояний (CIM), болезни Шарко-Мари-Тута (CMT) и саркопении.

14. Соединение для применения по любому из пп. 1 - 13, где нарушение со стороны нервно-мышечной системы было индуцировано нервно-мышечным блокирующим средством.

15. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где:

- R¹ выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I;

- R² представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁶;

- R³ выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CCl₃, CHF₂, CHCl₂, CH₂F, CH₂Cl, OCF₃, OCCl₃ и изоцианида;

- R⁴ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁷;

- R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁸, фенила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹, и бензила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R⁹;

- R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₅ циклоалкила, C₅ циклоалкенила, O-C₁₋₅ алкила, O-C₂₋₅ алкенила, O-C₂₋₅ алкинила, O-C₃₋₅ циклоалкила, O-C₅ циклоалкенила, -C(=O)-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-C₂₋₅ алкенила, -C(=O)-C₂₋₅ алкинила, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкила, -CH₂-O-C₁₋₃ алкила и -CH₂-S-C₁₋₃ алкила, и где C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил, C₅ циклоалкенил, O-C₁₋₅ алкил, O-C₂₋₅ алкенил, O-C₂₋₅ алкинил, O-C₃₋₅ циклоалкил, O-C₅ циклоалкенил, -C(=O)-C₁₋₅ алкил, -C(=O)-C₂₋₅ алкенил, -C(=O)-C₂₋₅ алкинил, -C(=O)-C₃₋₅ циклоалкил, -CH₂-O-C₁₋₃ алкил и -CH₂-S-C₁₋₃ алкил могут быть необязательно замещены одним или более атомами галогена;

- R^7 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, трития, F, Cl, Br, I, CN, изоцианида, $O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , $S-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , CH_2-O-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 , и CH_2-S-C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^8 ;

- R^8 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и F;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, метокси, нитро, циано, Cl, Br, I и F; и

- n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф, таутомер или сольват, при условии, что если R^4 представляет собой H, тогда R^2 представляет собой 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2-тиазол-3-ил, 1,2-оксазол-3-ил или 1,3-оксазол-4-ил.

16. Соединение по п. 15, где R^1 представляет собой Cl или Br.

17. Соединение по любому из пп. 15 - 16, где R^2 выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила и 1,3-оксазол-4-ила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^6 .

18. Соединение по любому из пп. 15 - 17, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 , или C_{1-5} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковыми или разными заместителями R^7 .

19. Соединение по любому из пп. 15 - 17, где R^4 представляет собой H или дейтерий.

20. Соединение по любому из пп. 15 - 19, где R^5 представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп. 15 - 20, где m представляет собой 0.

22. Соединение по любому из пп. 15 - 21, где n представляет собой 0 или 1.

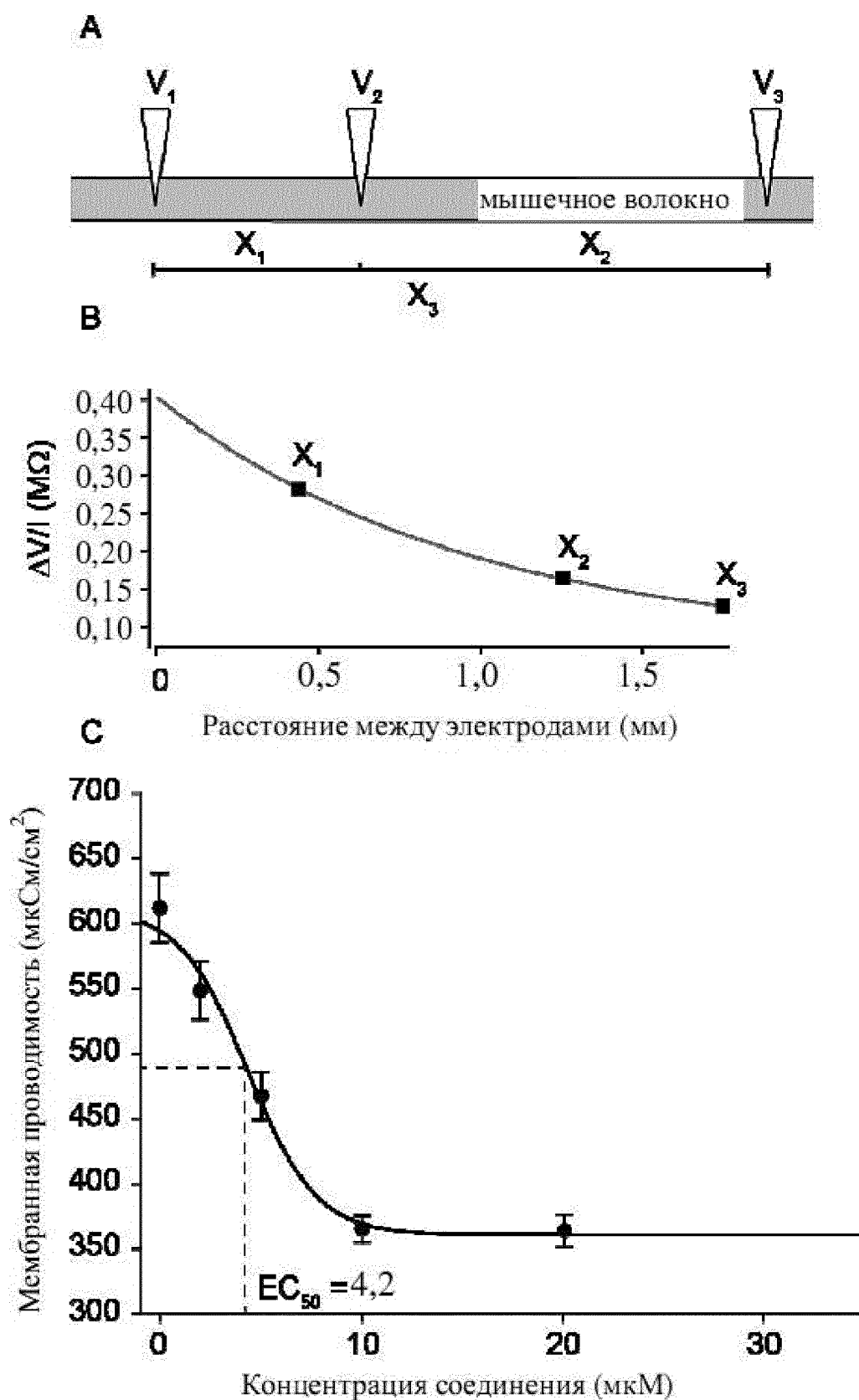
23. Соединение по любому из пп. 15 - 22, где соединение выбрано из группы, состоящей

из:

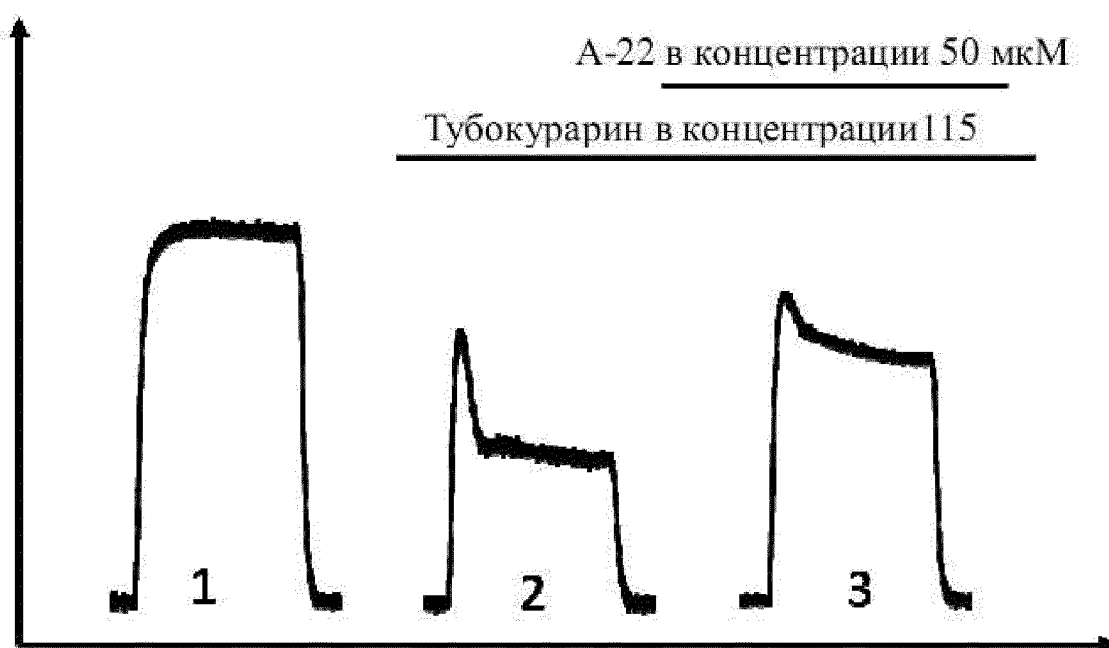
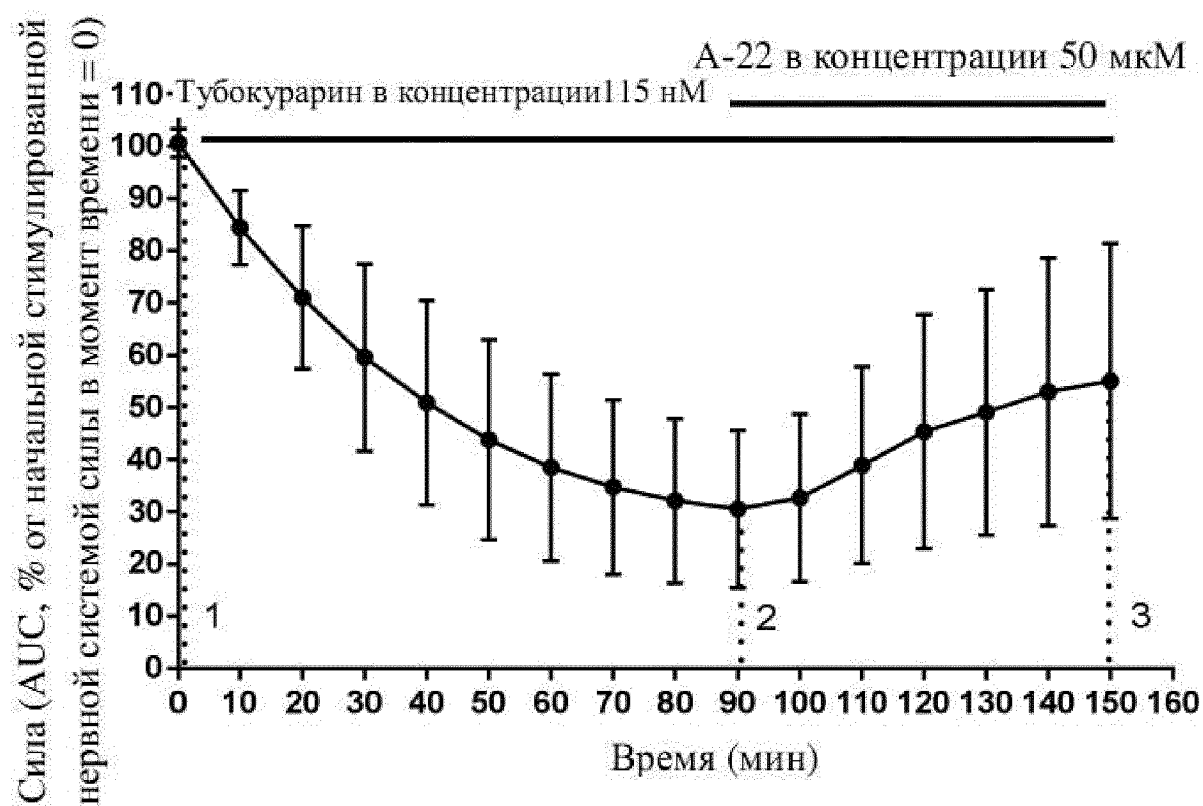
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
- (2*S*)-2-{4-бром-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]фенокси}пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-хлор-6-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(тиофен-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1*H*-пиразол-1-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4,5-дихлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
- (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;

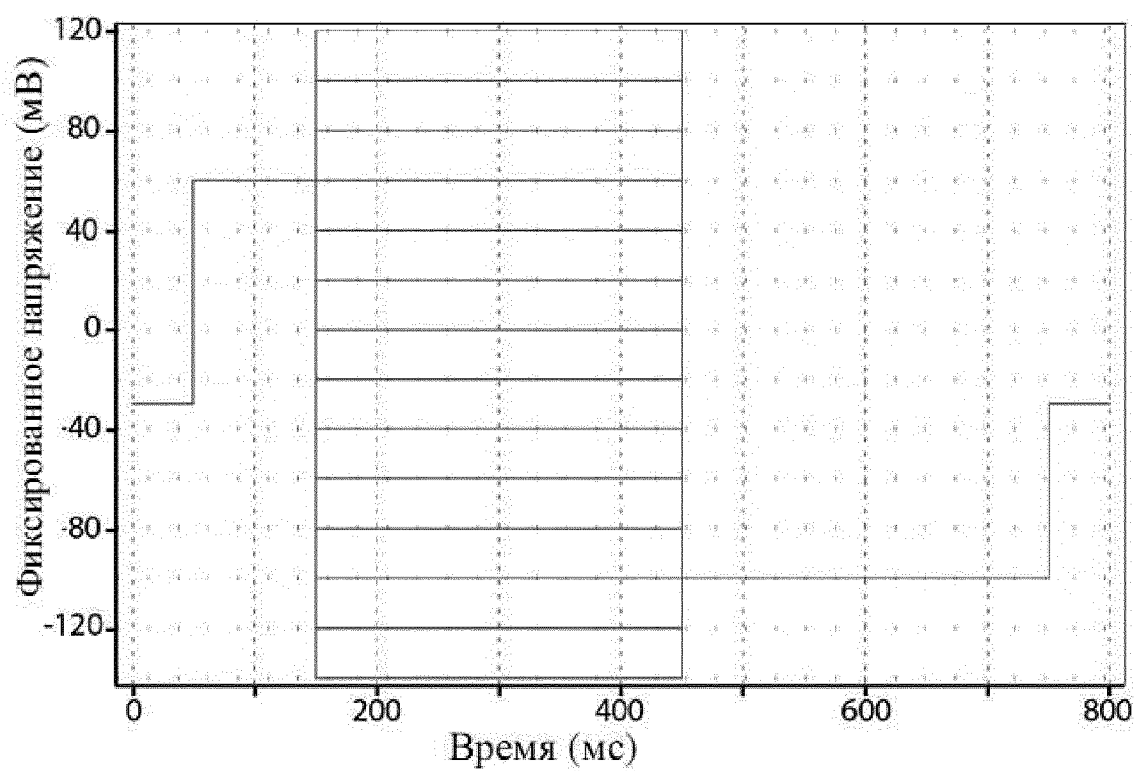
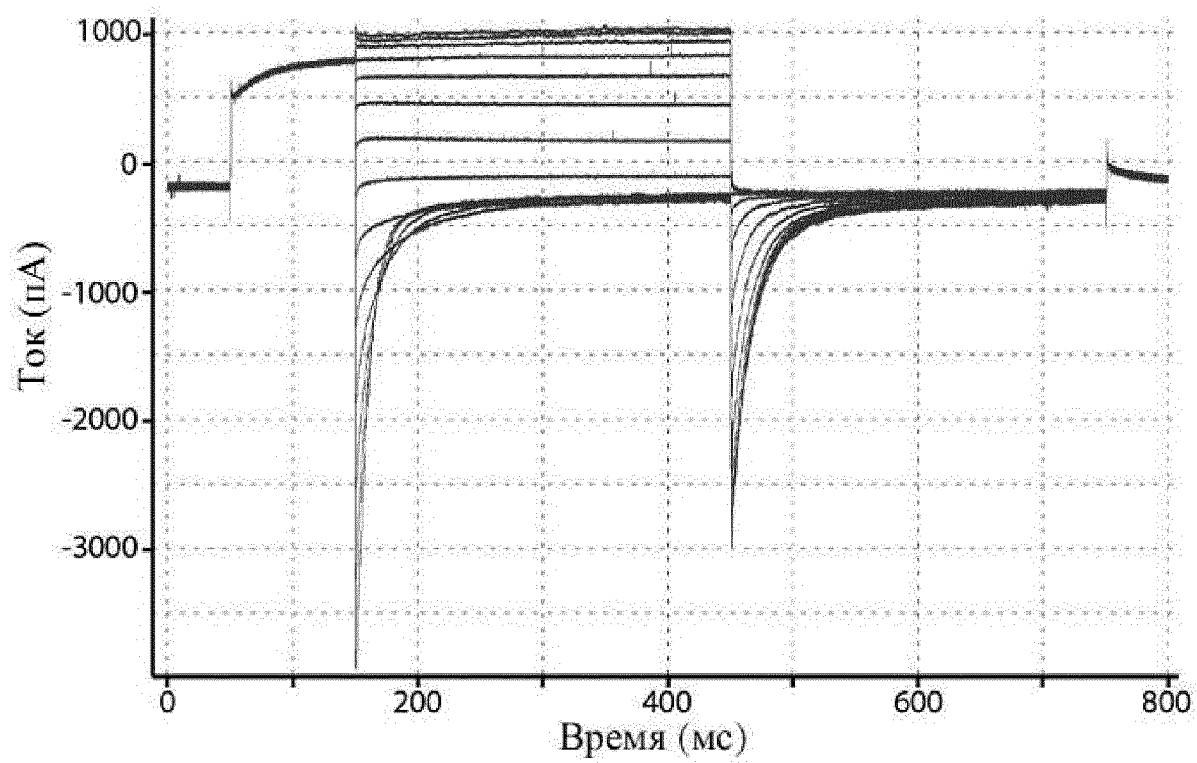
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-4-фторбутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-тиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-метилбутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-хлор-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-2-циклопропилуксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-циклопропилпропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-циклобутилпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]бутановой кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенокси]пропановой кислоты;
 2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 (2*R*)-2-[4-бром-5-фтор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-фторпропановой кислоты;
 (2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенокси]пропановой кислоты;

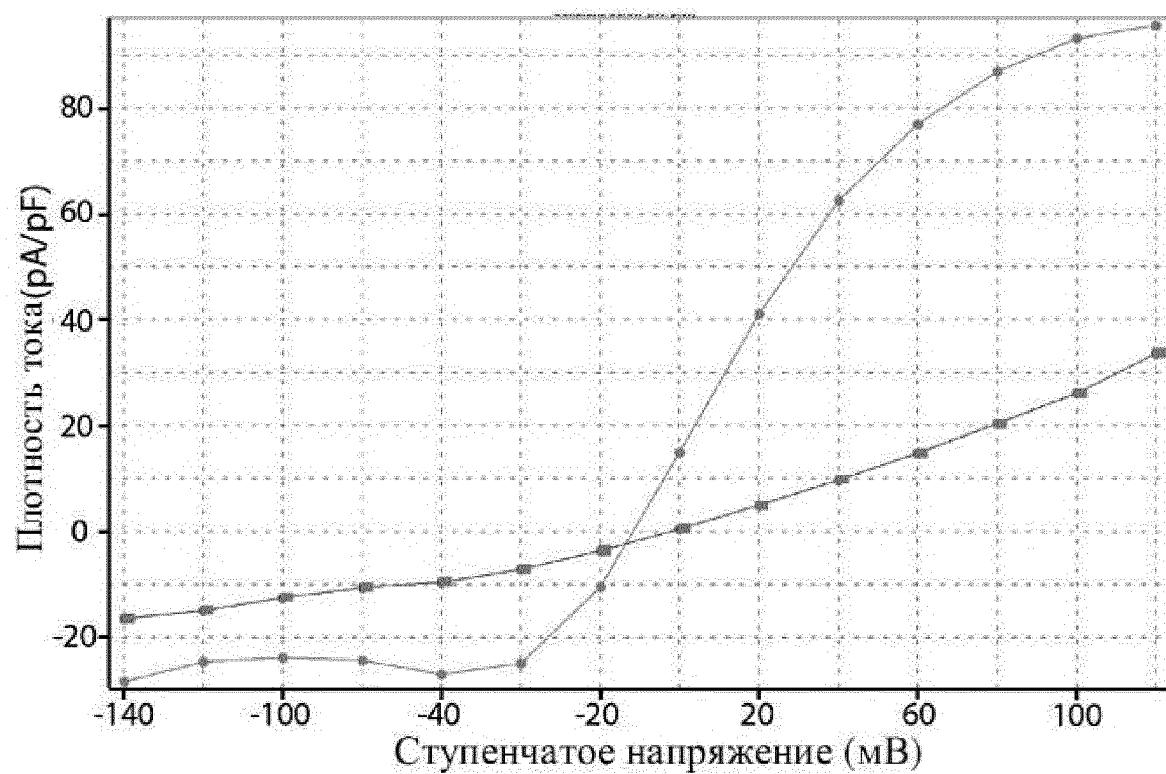
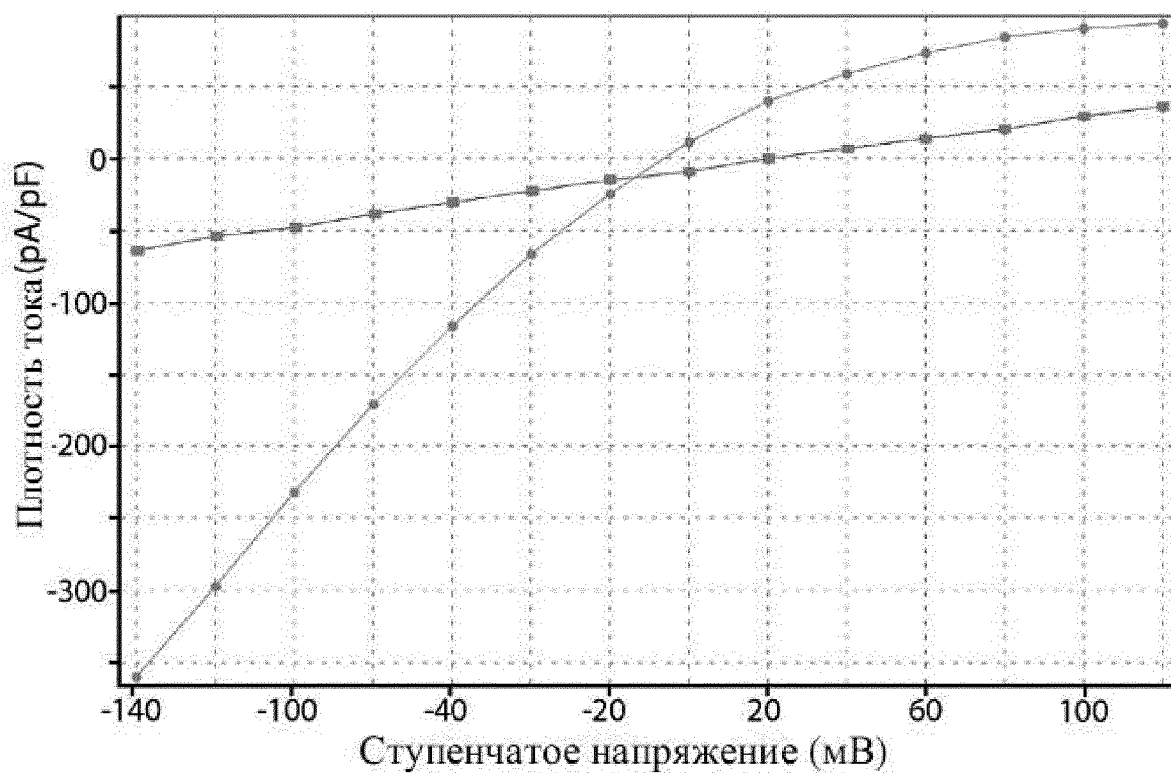
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенокси]пропановой кислоты;
(2*S*)-2-[4-бром-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенокси]-3-этоксипропановой кислоты;
2-[4-бром-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенокси]уксусной кислоты и
(2*S*)-2-[4-хлор-2-(1,2-тиазол-3-ил)фенокси]пропановой кислоты.

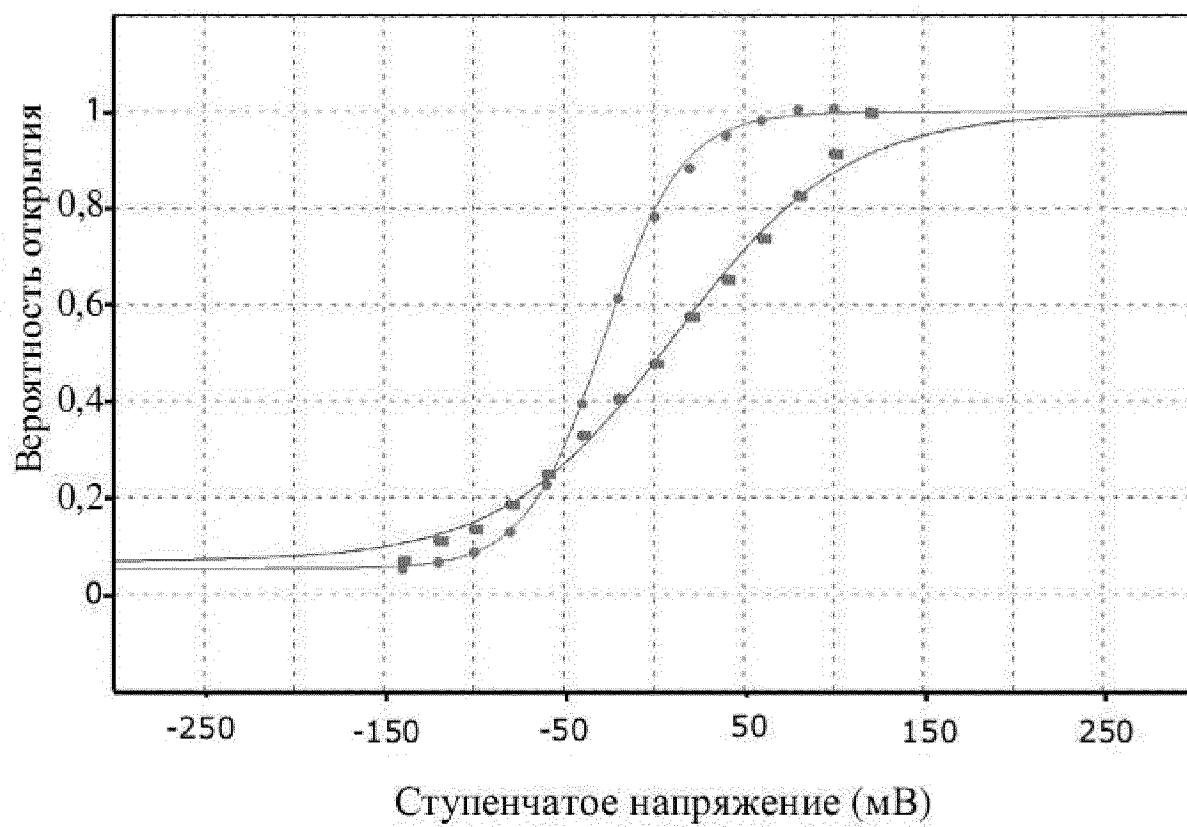


Фиг. 1

A**В****Фиг. 2**

A**В****Фиг. 3**

A**B****Фиг. 4**

**Фиг. 5**