

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092294 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.15(22) Дата подачи заявки
2019.03.27(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2018-062939

(32) 2018.03.28

(33) JP

(86) PCT/JP2019/014901

(87) WO 2019/189945 2019.10.03

(71) Заявитель:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

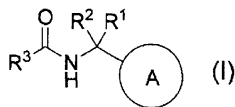
(72) Изобретатель:

Огуро Юя, Мацумото Сигемицу,
Вакабаяси Такеси, Токунага
Норихито, Камен Таку, Ито
Мицухиро, Миками Сатоси, Сето
Масаки, Моримото Синдзи, Накамура
Синдзи, Такасима Сатие, Мураками
Масатака, Дани Масакиси, Камага
Мамото, Накамура Минору, Вада
Ясуфуми, Какей Хироюки, Таками
Кадзуаки, Тавараиси Таисуке, Айда
Дзумпей, Иванага Коуити, Ямамото
Сатоси (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, оказывающему антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, и предпочтительно применимому в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия и т.п. Настоящее изобретение относится к соединению, описываемому формулой (I)



где каждый символ является таким, как описано в описании, или его соли.

A1

202092294

202092294

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564726EA/061

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, оказывающему антагонистическое воздействие на рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), содержащий субъединицу NR2B, и предположительно применимому в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

Уровень техники

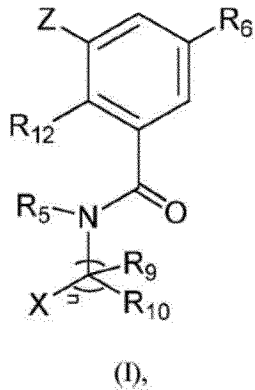
Основным возбуждающим нейротрансмисмиттером в центральной нервной системе, такой как головной мозг, спинной мозг и т. п., является глутаминовая кислота, и передача ее сигнала опосредуется рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), рецептором гамма-амино-3-гидрокси-5-метилоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA)/каиновой кислоты (КА) и рецептором метаботропного глутамата. Из них рецептор NMDA является высокопроницаемым для катионов, включая ион кальция, и опосредует возбуждающую нейротрансмиссию путем деполяризации нервных клеток. Кроме того, приток кальция в клетку посредством рецептора NMDA действует в качестве вторичного мессенджера приводит к восстановительному изменению в функции нервов путем таких изменений, как изменения внутриклеточного сигнала фосфорилирования, регулирование транскрипции и трансляции генов и т. п. Таким образом, рецептор NMDA играет важную роль в функциональной регуляции центральной нервной системы.

Рецептор NMDA представляет собой рецептор, состоящий из тетрамера, в котором связаны от 2 до 3 субъединиц из числа субъединиц NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B и играющий роль рецептора, ответственного за возбуждающую нейротрансмиссию, присутствие субъединицы NR1 является существенным. Поскольку субъединица NR1 содержится во всех рецепторах NMDA, обладающих этой функцией, он широко распространен в центральной нервной системе; однако распределение и временной паттерн экспрессии субъединицы NR2 различны для каждой субъединицы. Например, субъединицы NR2A и NR2C регистрируются только непосредственно перед родами, тогда как субъединицы NR2B и NR2D регистрируются, начиная от ранней стадии развития эмбриона. Например, в то время как субъединица NR2A широко распределена в головном мозге, субъединица NR2B локально экспрессируется в переднем мозге и субъединица NR2C локально экспрессируется в мозжечке (непатентный документ 1).

Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, которая является мишенью в настоящем изобретении, сильно экспрессируется в коре головного мозга (в особенности в слое 2 и 3), гиппокампе, миндалевидном теле, переднем ядре таламуса и обонятельной луковице в головном мозге взрослых грызунов. В спинном мозге рецептор NMDA находится только в спинном роге спинного мозга (в особенности во втором слое) (непатентный документ 2). Кроме того, в отдельной клетке рецептор NMDA, содержащий

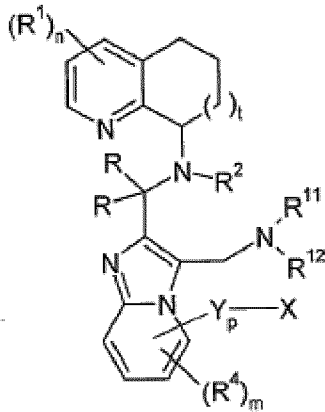
субъединицу NR2B, сильнее всего экспрессируется в постсинаптическом уплотнении и экспрессирование также обнаруживается в экстраинаптической области (непатентный документ 3). Это свидетельствует о том, что рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, широко действует в головном мозге и эффективен для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы.

В патентном документе 1 раскрыто следующее соединение, оказывающее ингибирующее воздействие на усилитель гомолога zeste (EZH) и применимое для профилактики или лечения рака (включая рак центральной нервной системы) и т. п.



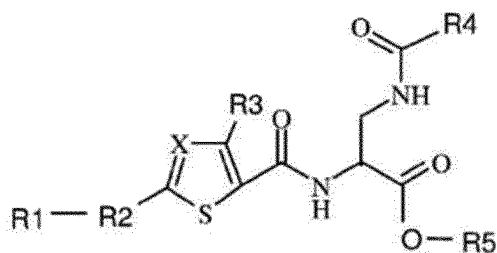
где каждый символ является таким, как определено в документе.

В патентном документе 2 раскрыто следующее соединение, оказывающее селективное антагонистическое воздействие на CXCR4 и применимое для защиты клеток от инфекции HIV.



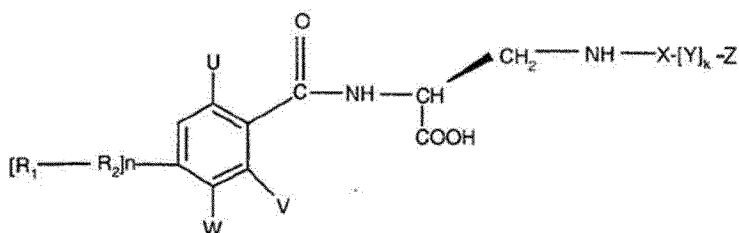
где каждый символ является таким, как определено в документе.

В патентном документе 3 раскрыто следующее соединение, оказывающее антагонистическое воздействие на LFA-1 и двойное антагонистическое воздействие на LFA-1/MAC-1 и применимое для профилактики или лечения воспалительного заболевания (астма, COPD и т. п.).



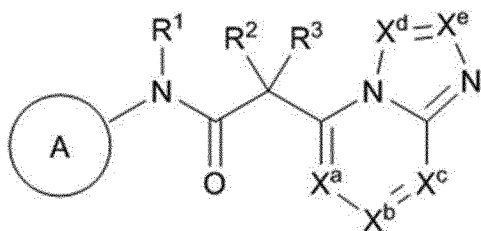
где каждый символ является таким, как определено в документе.

В патентном документе 4 раскрыто следующее соединение, обладающее блокирующей активностью по отношению к молекуле внутриклеточной адгезии (ICAM) и применимое для профилактики или лечения воспалительного заболевания (ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Крона, язвенный колит и т. п.) и т. п.



где каждый символ является таким, как определено в документе.

В патентном документе 5 раскрыто следующее соединение, оказывающее антагонистическое воздействие на рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), содержащий субъединицу NR2B, и применимое в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия и т. п.



где каждый символ является таким, как определено в документе.

Перечень документов

Патентный документ

[Патентный документ 1] WO 2014/172044

[Патентный документ 2] WO 2007/027999

[Патентный документ 3] WO 2012/123471

[Патентный документ 4] WO 00/21920

[Патентный документ 5] WO 2016/104434

Непатентный документ

[Непатентный документ 1] Neuron, vol. 12, pp. 529-540, 1994

[Непатентный документ 2] the Journal of Comparative Neurology (J. Comp. Neurol.), vol. 338, pp. 377-390, 1993

[Непатентный документ 3] Molecular Cells (Mol. Cells), pp. 64-71, 1997

Сущность изобретения

Задачи, решаемые изобретением

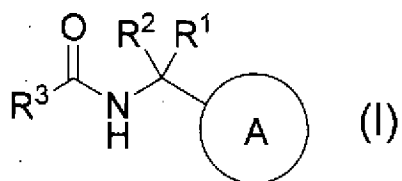
Объектом настоящего изобретения является гетероциклическое соединение, оказывающее антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, и предположительно применимое в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия и т. п., и содержащее его лекарственное средство.

Способы решения задач

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования в попытках решения указанной выше задачи и установили, что соединение, описываемое следующей формулой (I), оказывает превосходное антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, что привело к завершению настоящего изобретения.

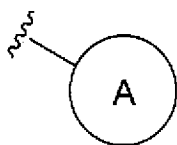
Соответственно, настоящее изобретение относится к следующему.

[1] Соединение, описываемое формулой (I):

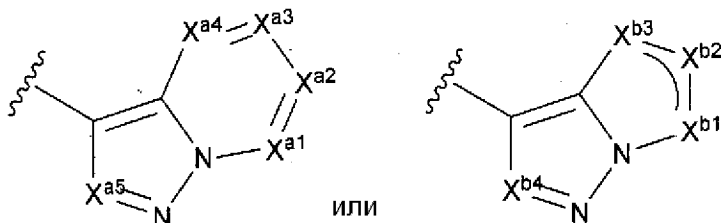


где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} все независимо означают CR^a или атом азота; и

R^a означает атом водорода или заместитель, и каждый R^a в X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} может быть различным;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

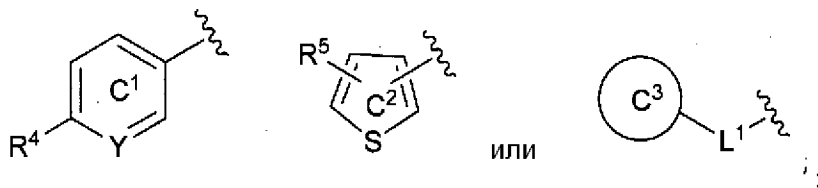
X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} все независимо означают CR^b или атом азота и, если X^{b1} или X^{b3} означает атом азота, то атом азота необязательно является замещенным; и

R^b означает атом водорода или заместитель, и каждый R^b в X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} может быть различным;

при условии, что по меньшей мере один из X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} означает атом азота;

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 и R^5 все означают заместитель, выбранный из группы заместителей Z;

Y означает атом азота или CR^6 ;

R^6 означает атом водорода или заместитель, выбранный из группы заместителей Z;

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо, каждое из которых необязательно дополнительно замещено одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z;

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z;

L^1 означает необязательно замещенную метиленовую группу; и

кольцо C^3 представляет собой бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо, каждое из которых необязательно дополнительно замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей Z;

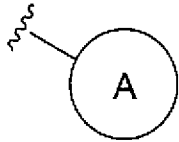
[Замещающая группа Z]

- (1) необязательно замещенная углеводородная группа,
- (2) необязательно замещенная гетероциклическая группа,
- (3) необязательно замещенная C_{1-6} алкоксигруппа,
- (4) необязательно замещенная C_{3-10} циклоалкилоксигруппа,
- (5) атом галогена,
- (6) цианогруппа,
- (7) необязательно замещенная аминогруппа,
- (8) необязательно замещенная C_{6-14} арилоксигруппа, и
- (9) необязательно замещенная C_{1-6} алкилтиогруппа,

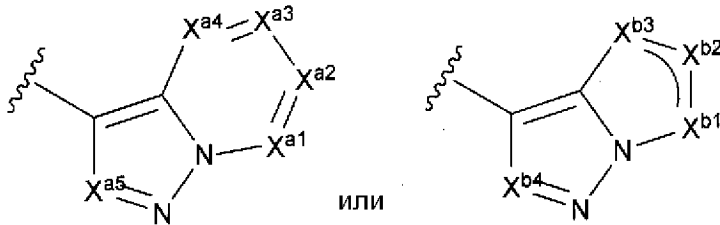
или его соль (ниже в настоящем изобретении иногда сокращенно обозначается, как "соединение (I)").

[2] Соединение или соль по приведенному выше параграфу [1], где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена, или

(c) C_{1-6} алкильную группу, или

(2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу, или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу, или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу; необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена и C_{1-6} алкоксигруппу,

(c) C_{1-6} алкоксигруппу, или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу, или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

X^{b1} означает СН или атом азота;

X^{b2} означает CR^b , где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу;

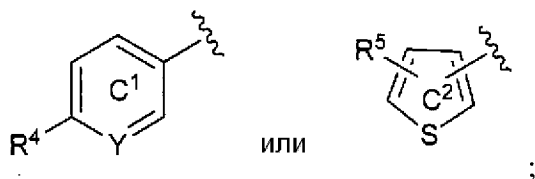
X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов; и

X^{b4} означает CR^b , где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) C_{3-10} циклоалкилоксигруппу, или

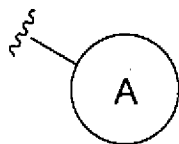
(4) атом галогена;

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена; и кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена;

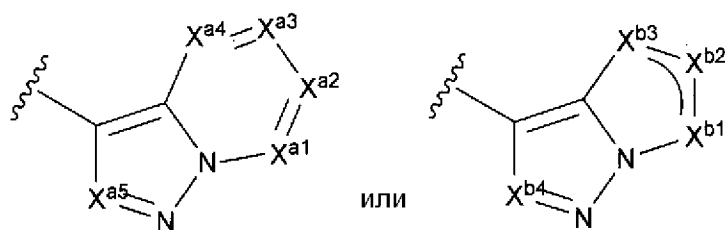
R^5 означает C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов; и

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

[3] Соединение или соль по приведенному выше параграфу [1], где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает СН;

X^{a3} означает СН или атом азота;

X^{a4} означает СН; и

X^{a5} означает СН или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает СН, тогда по меньшей мере один из X^{a1} и X^{a3} означает атом азота;

X^{b1} означает СН;

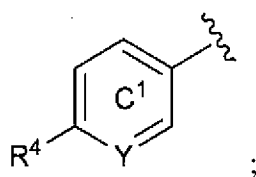
X^{b2} означает СН;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой; и

X^{b4} означает СН;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную

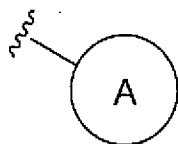


R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов;

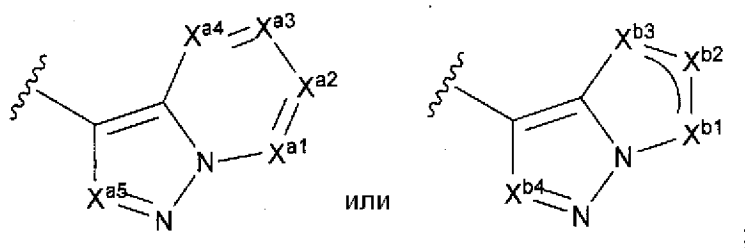
Y означает атом азота или СН; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает СН) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена.

[4] Соединение или соль по приведенному выше параграфу [1], где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает СН;

X^{a3} означает СН;

X^{a4} означает СН; и

X^{a5} означает СН или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает СН, то X^{a1} означает атом азота;

X^{b1} означает СН;

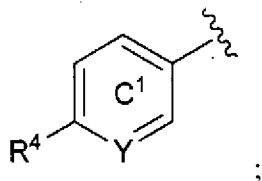
X^{b2} означает СН;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой; и

X^{b4} означает СН;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов;

Y означает атом азота или СН; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает СН) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена.

[5] 6-(Дифторметокси)-5-фтор-N-[(пирозоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

[6] 3-Фтор-N-[(1,2,3)триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил]-4-(трифторметокси)бензамид или его соль.

[7] 6-(Дифторметокси)-5-фтор-N-[(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пирозол-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

[8] Лекарственное средство, включающее соединение или соль по приведенному выше параграфу [1].

[9] Лекарственное средство по приведенному выше параграфу [8], которое представляет собой антагонист рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B.

[10] Лекарственное средство по приведенному выше параграфу [8], которое представляет собой средство для профилактики или лечения большой депрессии,

биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

[11] Соединение или соль по приведенному выше параграфу [1] для применения для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

[12] Способ антагонистического воздействия на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по указанному выше параграфу [1] млекопитающему.

[13] Способ профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по указанному выше параграфу [1] млекопитающему.

[14] Применение соединения или соли по указанному выше параграфу [1] для приготовления средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

Эффект изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, оказывающему антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B и предположительно применимому в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия и т. п., и содержащее его лекарственное средство.

(Подробное описание изобретения)

Подробные определения каждого заместителя, использующегося в настоящем описании, приведены ниже. Если не указано иное, каждый заместитель обладает следующим определением.

В настоящем описании примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем описании примеры " C_{1-6} алкильной группы" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы" включают C_{1-6} алкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В настоящем описании примеры "C₂₋₆ алкенильной группы" включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В настоящем описании примеры "C₂₋₆ алкинильной группы" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании примеры "C₃₋₁₀ циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C₃₋₁₀ циклоалкильной группы" включают C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании примеры "C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы" включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании примеры "C₆₋₁₄ арильной группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании примеры "C₇₋₁₆ арилалкильной группы" включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

В настоящем описании примеры "C₁₋₆ алкоксигруппы" включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и гексилоксигруппу.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы" включают C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают метоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, 4,4,4-трифторбутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и гексилоксигруппу.

В настоящем описании примеры "C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы" включают циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, циклогептилоксигруппу и циклооктилоксигруппу.

В настоящем описании примеры "C₁₋₆ алкилтиогруппы" включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, пентилтиогруппу и гексилтиогруппу.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы" включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают метилтиогруппу, дифторметилтиогруппу, трифторметилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, бутилтиогруппу, 4,4,4-трифторбутилтиогруппу, пентилтиогруппу и гексилтиогруппу.

В настоящем описании примеры " C_{1-6} алкилкарбонильной группы" включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилкарбонильной группы" включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании примеры " C_{1-6} алкоксикарбонильной группы" включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексиллоксикарбонил.

В настоящем описании примеры " C_{6-14} арилкарбонильной группы" включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании примеры " C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы" включают фенилацетил и фенилпропионил.

В настоящем описании примеры "5- - 14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы" включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуриол.

В настоящем описании примеры "3- - 14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы" включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

В настоящем описании примеры "моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы" включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании примеры "моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы" включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В настоящем описании примеры " C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогенов. Их конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил,

этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании примеры "C₆₋₁₄ арилсульфонильной группы" включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

В настоящем описании примеры "заместителя" включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании примеры "углеводородной группы" (включая "углеводородную группу" "необязательно замещенной углеводородной группы") включают C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₂₋₆ алкинильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу и C₇₋₁₆ арилалкильную группу.

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной углеводородной группы" включают углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель (заместители), выбранный из числа указанных ниже заместителей группы А.

[Замещающая группа А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная C₁₋₆ алкоксигруппа,
- (7) C₆₋₁₄ арилоксигруппа (например, феноксигруппа, нафтоксигруппа),
- (8) C₇₋₁₆ арилалкилоксигруппа (например, бензилоксигруппа),
- (9) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилоксигруппа),
- (10) 3- - 14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолиноксигруппа, пиперидиноксигруппа),
- (11) C₁₋₆ алкилкарбониллоксигруппа (например, ацетоксигруппа, пропаноилоксигруппа),
- (12) C₆₋₁₄ арилкарбониллоксигруппа (например, бензоилоксигруппа, 1-нафтоилоксигруппа, 2-нафтоилоксигруппа),
- (13) C₁₋₆ алкоксикарбониллоксигруппа (например, метоксикарбониллоксигруппа, этоксикарбониллоксигруппа, пропоксикарбониллоксигруппа, бутоксикарбониллоксигруппа),

- (14) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилоксигруппа, этилкарбамоилоксигруппа, диметилкарбамоилоксигруппа, диэтилкарбамоилоксигруппа),
- (15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилоксигруппа, нафтилкарбамоилоксигруппа),
- (16) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклкарбонилоксигруппа (например, никотиноилоксигруппа),
- (17) 3- - 14-членная неароматическая гетероциклкарбонилоксигруппа (например, морфолинкарбонилоксигруппа, пиперидинилкарбонилоксигруппа),
- (18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппа (например, метилсульфонилоксигруппа, трифторметилсульфонилоксигруппа),
- (19) C_{6-14} арилсульфонилоксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилоксигруппой, толуолсульфонилоксигруппой),
- (20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,
- (21) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклическая группа,
- (22) 3- - 14-членная неароматическая гетероциклическая группа,
- (23) формильная группа,
- (24) карбоксигруппа,
- (25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,
- (26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,
- (27) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа,
- (28) 3- - 14-членная неароматическая гетероциклкарбонильная группа,
- (29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,
- (30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),
- (31) C_{7-16} арилалкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),
- (32) карбамоильная группа,
- (33) тиокарбамоильная группа,
- (34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,
- (35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),
- (36) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),
- (37) 3- - 14-членную неароматическую гетероциклкарбамоильная группа (например, морфолинкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),
- (38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,
- (39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,
- (40) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),
- (41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

- (42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламиногруппа, этиламиногруппа, пропиламиногруппа, изопропиламиногруппа, бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, диэтиламиногруппа, дипропиламиногруппа, дибутиламиногруппа, N-этил-N-метиламиногруппа),
- (46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламиногруппа),
- (47) 5- - 14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламиногруппа),
- (48) C_{7-16} арилалкиламиногруппа (например, бензиламиногруппа),
- (49) формиламиногруппа,
- (50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламиногруппа, пропаноиламиногруппа, бутаноиламиногруппа),
- (51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламиногруппа),
- (52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламиногруппа, нафтилкарбониламиногруппа),
- (53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламиногруппа, этоксикарбониламиногруппа, пропоксикарбониламиногруппа, бутоксикарбониламиногруппа, трет-бутоксикарбониламиногруппа),
- (54) C_{7-16} арилалкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламиногруппа),
- (55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламиногруппа, этилсульфониламиногруппа),
- (56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламиногруппой, толуолсульфониламиногруппой),
- (57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,
- (58) C_{2-6} алкенильная группа,
- (59) C_{2-6} алкинильная группа,
- (60) C_{3-10} циклоалкильная группа,
- (61) C_{3-10} циклоалкенильная группа, и
- (62) C_{6-14} арильная группа.

Количество указанных выше заместителей в "необязательно замещенной углеводородной группе" равно, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Если количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании примеры "гетероциклической группы" (включая "гетероциклическую группу" "необязательно замещенной гетероциклической группы") включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7- - 10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы, атом кислорода.

В настоящем описании примеры "ароматической гетероциклической группы" (включая "5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу") включают 5- - 14-членную (предпочтительно 5- - 10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы, атом кислорода.

Предпочтительные примеры "ароматической гетероциклической группы" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и т. п.; и

8- - 14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенолопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т. п.

В настоящем описании примеры "неароматической гетероциклической группы" (включая "3- - 14-членную неароматическую гетероциклическую группу") включают 3- - 14-членную (предпочтительно 4- - 10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы, атом кислорода.

Предпочтительные примеры "неароматической гетероциклической группы" включают 3- - 8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил,

пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротииопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т. п.; и

9- - 14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидризохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротииено[2,3-с]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротииоксантенил, октагидризохинолил и т. п.

В настоящем описании предпочтительные примеры "7- - 10-членную мостиковой гетероциклической группы" включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В настоящем описании примеры "азотсодержащей гетероциклической группы" включают "гетероциклическую группу", содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве образующего цикл атома.

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной гетероциклической группы" включают гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместители (заместители), выбранный из числа указанных ниже заместителей группы А.

Количество заместителей в "необязательно замещенной гетероциклической группе" равно, например, от 1 до 3. Если количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфоновую группу, сульфогруппу, сульфоамоильную группу и фосфоновую группу, каждая необязательно содержит "1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу, C₇₋₁₆ арилалкильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу и 3- - 14-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, необязательно галогенированную C₁₋₆ алкоксигруппу, гидроксигруппу, нитрогруппу, цианогруппу, аминогруппу и карбамоильную группу".

Примеры "ацильной группы" также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильную группу.

В настоящем изобретении углеводород-сульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводород-сульфинильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

Предпочтительные примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, C₂₋₆ алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C₃₋₁₀ циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C₆₋₁₄ арилкарбонильную группу, C₇₋₁₆ арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклизкарбонильную группу, C₁₋₆ алкоксикарбонильную группу, C₆₋₁₄ арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C₇₋₁₆ арилалкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C₂₋₆ алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C₇₋₁₆ арилалкилкарбамоильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклизкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди-C₂₋₆ алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди-C₇₋₁₆ арилалкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), 5- - 14-членную ароматическую гетероциклизтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиновую группу, C₁₋₆ алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C₁₋₆ алкилсульфонильную группу, C₆₋₁₄ арилсульфонильную группу, фосфоновую группу и моно- или ди-C₁₋₆ алкилфосфоновую группу (например, диметилфосфоновую группу, диэтилфосфоновую группу, диизопропилфосфоновую группу, дибутилфосфоновую группу).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной аминогруппы" включают аминогруппу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу, C₇₋₁₆ арилалкильную группу, C₁₋₆

алкилкарбонильную группу, C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу и C_{6-14} арилсульфонильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламиногруппу, трифторметиламиногруппу, диметиламиногруппу, этиламиногруппу, диэтиламиногруппу, пропиламиногруппу, дибутиламиногруппу), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламиногруппу, циклогексиламиногруппу), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламиногруппу), моно- или ди- C_{7-16} арилалкиламиногруппу (например, бензиламиногруппу, дибензиламиногруппу), моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламиногруппу, пропиониламиногруппу), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламиногруппу), моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламиногруппу), моно- или ди-5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламиногруппу, изоникотиноиламиногруппу), моно- или ди-3- - 14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламиногруппу), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламиногруппу), 5- - 14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламиногруппу), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппу (например, метилкарбамоиламиногруппу), (моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоил)аминогруппу (например, бензилкарбамоиламиногруппу), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламиногруппу, этилсульфониламиногруппу), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламиногруппу), (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламиногруппу) и (C_{1-6} алкил)(C_{6-14} арилкарбонил)аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламиногруппу).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной карбамоильной группы" включают карбамоильную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{6-14} арильную группу, C_{7-16} арилалкильную группу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{6-14} арилкарбонильную группу,

C_{7-16} арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу и моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной тиокарбамоильной группы" включают тиокарбамоильную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{6-14} арильную группу, C_{7-16} арилалкильную группу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу и моно- или ди- C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} арилалкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу

(например, бензоилтиокарбамоил) и 5- - 14-членную ароматическую гетероциклтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной сульфамойльной группы" включают сульфамойльную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу, C₇₋₁₆ арилалкильную группу, C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, C₆₋₁₄ арилкарбонильную группу, C₇₋₁₆ арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклкарбонильную группу, C₁₋₆ алкоксикарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, карбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильную группу и моно- или ди-C₇₋₁₆ арилалкилкарбамоильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилсульфамойльную группу (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, N-этил-N-метилсульфамойл), моно- или ди-C₂₋₆ алкенилсульфамойльную группу (например, диаллилсульфамойл), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилсульфамойльную группу (например, циклопропилсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилсульфамойльную группу (например, фенилсульфамойл), моно- или ди-C₇₋₁₆ арилалкилсульфамойльную группу (например, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбонилсульфамойльную группу (например, ацетилсульфамойл, пропионилсульфамойл), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбонилсульфамойльную группу (например, бензоилсульфамойл) и 5- - 14-членную ароматическую гетероциклсульфамойльную группу (например, пиридилсульфамойл).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной гидроксигруппы" включают гидроксигруппу, необязательно содержащую "заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу, C₇₋₁₆ арилалкильную группу, C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, C₆₋₁₄ арилкарбонильную группу, C₇₋₁₆ арилалкилкарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклкарбонильную группу, 3- - 14-членную неароматическую гетероциклкарбонильную группу, C₁₋₆ алкоксикарбонильную группу, 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, карбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C₇₋₁₆ арилалкилкарбамоильную группу, C₁₋₆ алкилсульфонильную группу и C₆₋₁₄ арилсульфонильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C₁₋₆ алкоксигруппу, C₂₋₆ алкенилоксигруппу (например, аллилоксигруппу, 2-бутенилоксигруппу, 2-пентенилоксигруппу, 3-гексенилокси), C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилоксигруппу), C₆₋₁₄ арилоксигруппу (например, феноксигруппу, нафтилоксигруппу), C₇₋₁₆ арилалкилоксигруппу (например, бензилоксигруппу, фенетилоксигруппу), C₁₋₆ алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилоксигруппу, пропионилоксигруппу, бутирилоксигруппу, изобутирилоксигруппу, пивалоилоксигруппу), C₆₋₁₄ арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилоксигруппу), C₇₋₁₆ арилалкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилоксигруппу), 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилоксигруппу), 3- - 14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилоксигруппу), C₁₋₆ алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилоксигруппу), 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилоксигруппу), карбамоилоксигруппу, C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилоксигруппу), C₇₋₁₆ арилалкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилоксигруппу), C₁₋₆ алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилоксигруппу, этилсульфонилокси) и C₆₋₁₄ арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилоксигруппу).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной сульфанильной группы" включают сульфанильную группу, необязательно содержащую "заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу, C₇₋₁₆ арилалкильную группу, C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, C₆₋₁₄ арилкарбонильную группу и 5- - 14-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А" и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу, C₁₋₆ алкилтиогруппу, C₂₋₆ алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтиогруппу), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтиогруппу), C₆₋₁₄ арилтиогруппу (например, фенилтиогруппу, нафтилтиогруппу), C₇₋₁₆ арилалкилтиогруппу (например, бензилтиогруппу, фенетилтиогруппу), C₁₋₆ алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтиогруппу, пропионилтиогруппу, бутирилтиогруппу, изобутирилтиогруппу, пивалоилтиогруппу), C₆₋₁₄ арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтиогруппу), 5- - 14-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (например, пиридилтиогруппу) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортиогруппу).

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной силильной группы" включают силильную группу, необязательно содержащую "от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋

10 циклоалкильную группу, C_{6-14} арильную группу и C_{7-16} арилалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три- C_{1-6} алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил(диметил)силил).

В настоящем описании примеры "углеводородного кольца" включают C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо, C_{3-10} циклоалкан и C_{3-10} циклоалкен.

В настоящем описании примеры " C_{6-14} ароматического углеводородного кольца" включают бензол и нафталин.

В настоящем описании примеры " C_{3-10} циклоалкана" включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

В настоящем описании примеры " C_{3-10} циклоалкена" включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

В настоящем описании примеры "гетероцикла" включают ароматический гетероцикл и неароматический гетероцикл, каждый из которых содержит в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы и атом кислорода.

В настоящем описании примеры "ароматического гетероцикла" включают 5- - 14-членный (предпочтительно 5- - 10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы и атом кислорода. Предпочтительные примеры "ароматического гетероцикла" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, триазин и т. п.; и

8- - 14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклы, такие как бензотиофен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фуропиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазопиразин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фуропиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидин, оксазолопиримидин, триазолопиримидин, пиразолопиримидин, пиразолотриазин, нафто[2,3-*b*]тиофен, феноксатиин, индол, изоиндол, 1Н-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β -карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин и т. п.

В настоящем описании примеры "неароматического гетероцикла" включают 3- - 14-членный (предпочтительно 4- - 10-членный) неароматический гетероцикл, содержащий в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов,

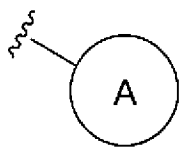
выбранных из группы, включающей атом азота, атом серы и атом кислорода. Предпочтительные примеры "неароматического гетероцикла" включают 3- - 8-членные моноциклические неароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин, пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизоксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидропиридин, дигидротиопиран, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, азепан, диазепан, азепин, азокан, диазокан, оксепан и т. п.; и

9- - 14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто[2,3-b]тиофен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4H-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-c]пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро- β -карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротиоксантен, октагидроизохинолин и т. п.

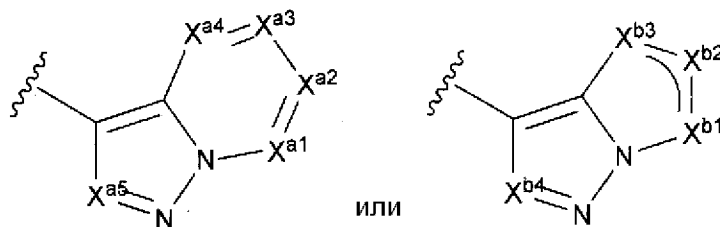
В настоящем описании примеры "азотсодержащего гетероцикла" включают гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота в качестве образующего цикл атома "гетероцикла".

Определение каждого символа в формуле (I) подробно описано ниже.

Группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} все независимо означают CR^a или атом азота, и

R^a означает атом водорода или заместитель, и каждый R^a в X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} может быть различным,

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота.

X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} все независимо означают CR^b или атом азота и, если X^{b1} или X^{b3} означает атом азота, то атом азота необязательно является замещенным, и

R^b означает атом водорода или заместитель, и каждый R^b в X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} может быть различным,

при условии, что по меньшей мере один из X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} означает атом азота.

R^a предпочтительно означает

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена (например, атом фтора),
- (c) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),
- (d) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или
- (e) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил).

R^a более предпочтительно означает

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена (например, атом фтора),
- (c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(d) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(e) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил).

X^{a1} предпочтительно означает СН или атом азота.

X^{a2} предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

- (a) атом водорода,
 - (b) атом галогена (например, атом фтора), или
 - (c) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или
- (2) атом азота.

X^{a2} более предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

- (a) атом водорода,
 - (b) атом галогена (например, атом фтора), или
 - (c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или
- (2) атом азота.

X^{a2} еще более предпочтительно означает СН.

X^{a3} предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

- (a) атом водорода, или
 - (b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или
- (2) атом азота.

X^{a3} более предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота.

X^{a3} еще более предпочтительно означает СН или атом азота.

X^{a3} особенно предпочтительно означает СН.

X^{a4} предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота.

X^{a4} более предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота.

X^{a4} еще более предпочтительно означает СН.

X^{a5} предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например,

циклопропил), или

(2) атом азота.

X^{a5} более предпочтительно означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

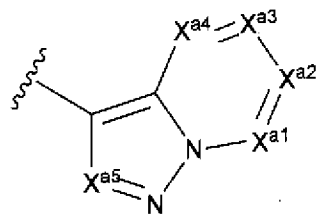
(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил), или

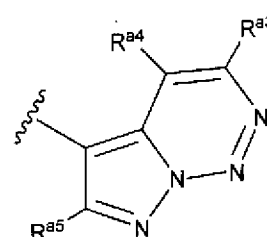
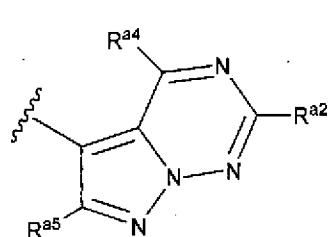
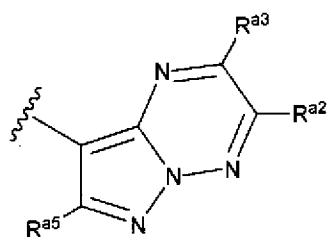
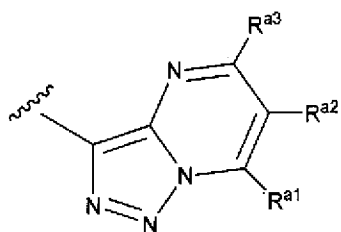
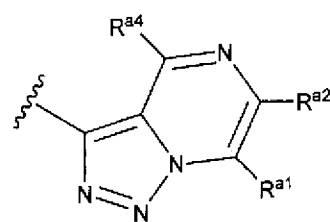
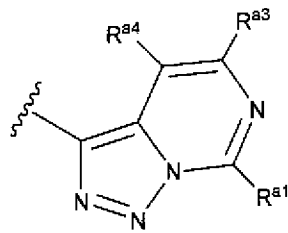
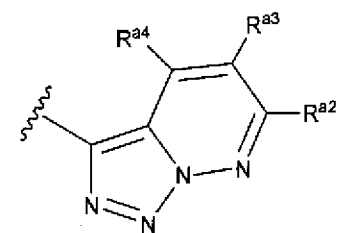
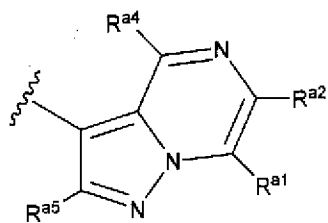
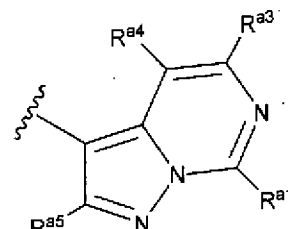
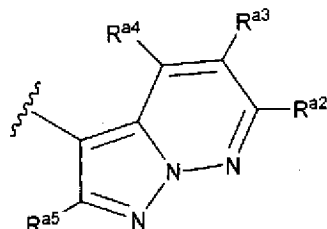
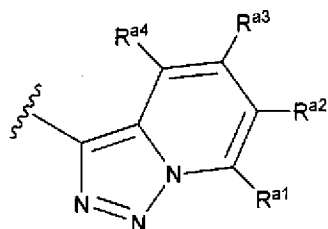
(2) атом азота.

X^{a5} еще более предпочтительно означает СН или атом азота.

Конкретные примеры группы, описываемой формулой

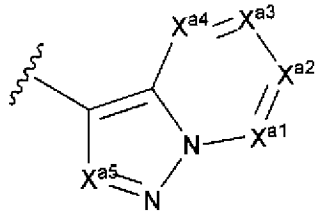


включают группы, описываемые формулой

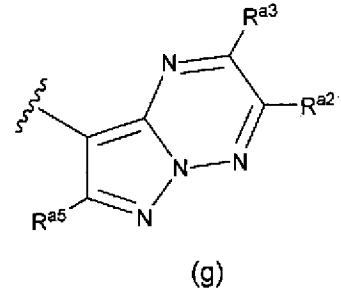
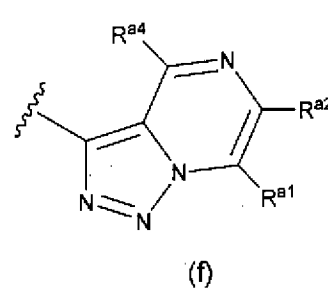
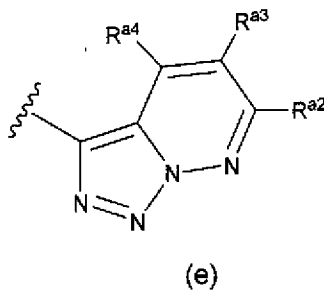
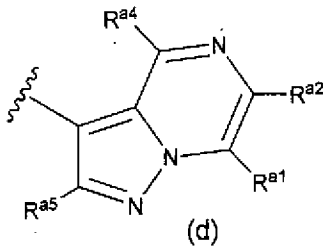
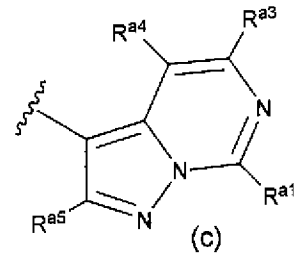
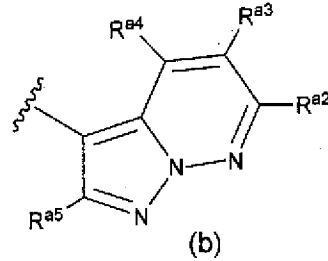
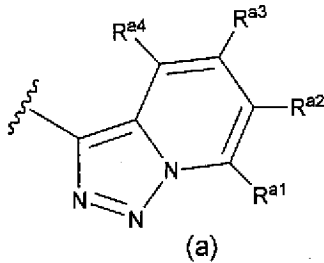


где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} все независимо означают атом водорода или заместитель.

Группа, представленная



предпочтительно означает группу, представленную (a)-(g):



где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} являются такими, как определено выше.

В формуле (a)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора), более предпочтительно атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода.

В формуле (b)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

более предпочтительно атом водорода.

В формуле (c)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил).

В формуле (d)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

В формуле (e)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), более предпочтительно атом водорода.

В формуле (f)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода.

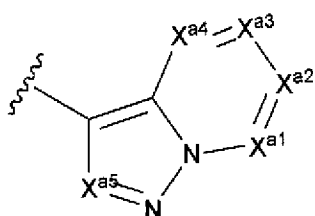
В формуле (g)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

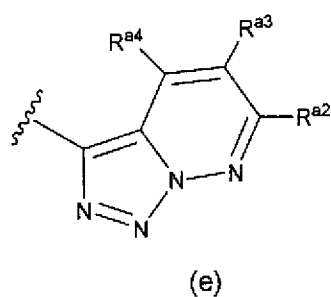
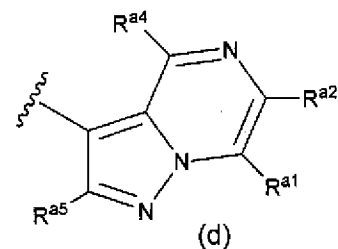
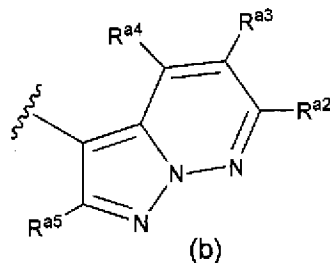
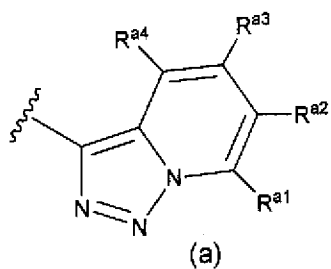
R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

Группа, представленная



более предпочтительно означает группу, представленную (a), (b), (d) или (e):



где R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} и R^{a5} являются такими, как определено выше.

В формуле (a)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода.

В формуле (b)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

В формуле (d)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

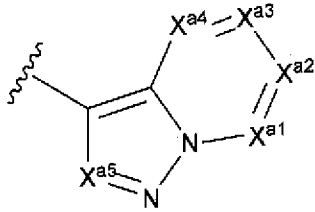
В формуле (e)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

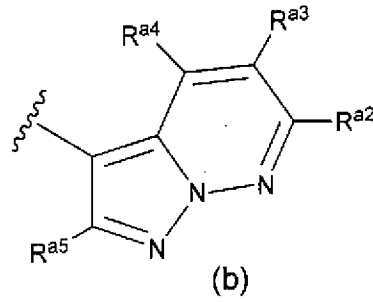
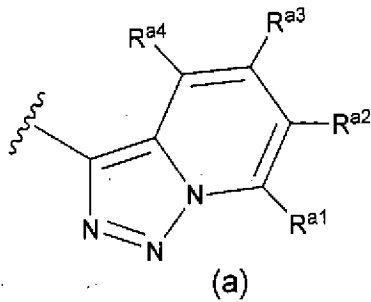
R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода.

Группа, представленная



еще более предпочтительно означает группу, представленную (a) или (b):



где R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} и R^{a5} являются такими, как определено выше.

В формуле (a)

R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода.

В формуле (b)

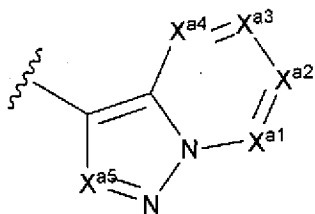
R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода,

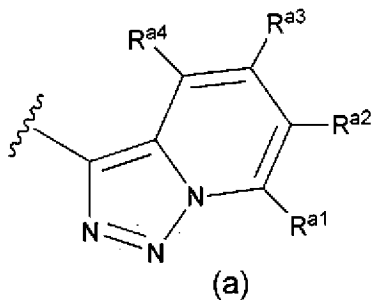
R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

Группа, представленная



особенно предпочтительно означает группу, представленную (a):



где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} и R^{a4} являются такими, как определено выше.

В формуле (а)

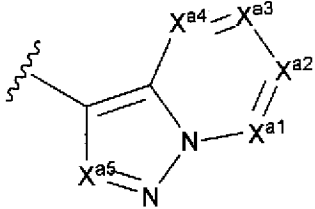
R^{a1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

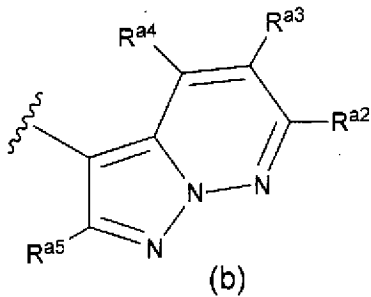
R^{a3} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода.

Или группа, представленная



особенно предпочтительно означает группу, представленную (b):



где R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} являются такими, как определено выше.

В формуле (b)

R^{a2} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a3} предпочтительно означает атом водорода,

R^{a4} предпочтительно означает атом водорода, и

R^{a5} предпочтительно означает атом водорода.

R^b предпочтительно означает атом водорода.

Если X^{b1} или X^{b3} означает атом азота, то атом азота предпочтительно необязательно замещен C_{1-6} алкильной группой (например, метилом).

X^{b1} предпочтительно означает CH .

X^{b2} предпочтительно означает CH .

X^{b3} предпочтительно означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом).

X^{b3} более предпочтительно означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом).

X^{b4} предпочтительно означает CH .

В качестве другого варианта осуществления R^b предпочтительно означает

(1) атом водорода, или

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления R^b более предпочтительно означает

- (1) атом водорода, или
- (2) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления R^b особенно предпочтительно означает атом водорода.

В этом варианте осуществления, если X^{b1} или X^{b3} означает атом азота, то атом азота предпочтительно необязательно замещен необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом), более предпочтительно необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом), необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора), еще более предпочтительно необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом).

В этом варианте осуществления X^{b1} предпочтительно означает СН или атом азота.

В этом варианте осуществления X^{b1} особенно предпочтительно означает СН.

В этом варианте осуществления X^{b2} предпочтительно означает CR^b, где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления X^{b2} более предпочтительно означает CR^b, где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления X^{b2} особенно предпочтительно означает СН.

В этом варианте осуществления X^{b3} предпочтительно означает атом азота, необязательно замещенный необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом).

В этом варианте осуществления X^{b3} более предпочтительно означает атом азота, необязательно замещенный C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом), необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

В этом варианте осуществления X^{b3} еще более предпочтительно означает атом азота, необязательно замещенный C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом).

В этом варианте осуществления X^{b4} предпочтительно означает CR^b, где R^b означает

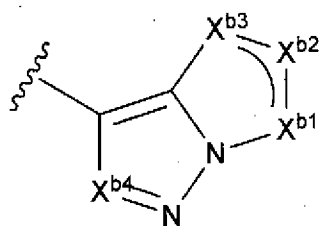
- (a) атом водорода, или
- (b) необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления X^{b4} более предпочтительно означает CR^b, где R^b означает

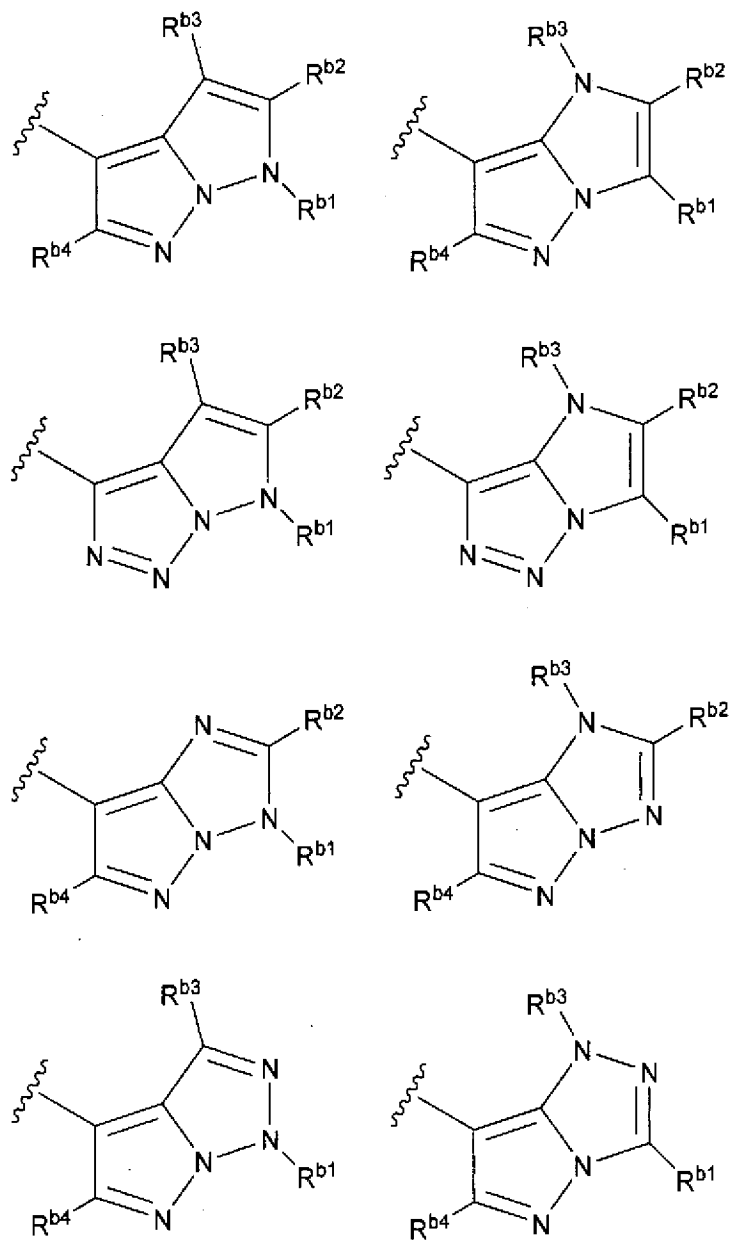
- (a) атом водорода, или
- (b) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил).

В этом варианте осуществления X^{b4} особенно предпочтительно означает СН.

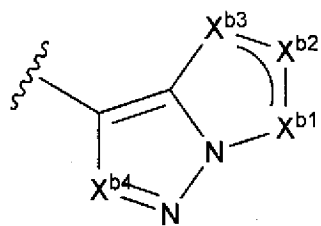
Конкретные примеры группы, описываемой формулой



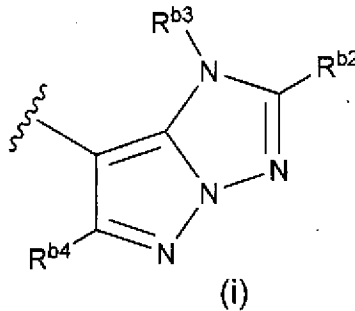
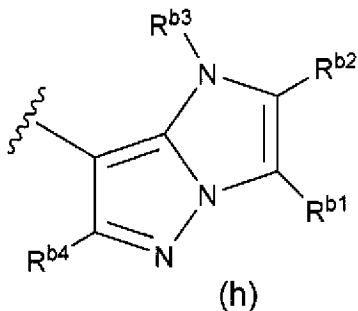
включают группы, описываемые формулой



где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} все независимо означают атом водорода или заместитель.
Группа, представленная



более предпочтительно означает группу, представленную (h) или (i):



где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} являются такими, как определено выше.

В формуле (h)

R^{b1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{b2} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил),

R^{b3} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора), и

R^{b4} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил).

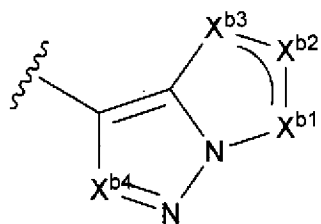
В формуле (i)

R^{b2} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил),

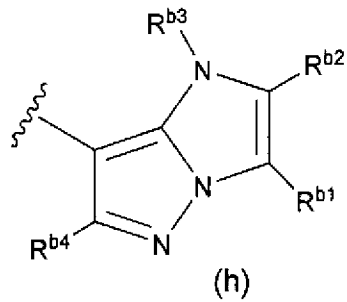
R^{b3} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора), и

R^{b4} предпочтительно означает атом водорода.

Группа, представленная



более предпочтительно означает группу, представленную (h):



где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} являются такими, как определено выше.

В формуле (h)

R^{b1} предпочтительно означает атом водорода,

R^{b2} предпочтительно означает атом водорода,

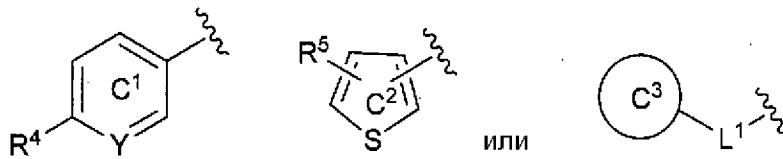
R^{b3} предпочтительно означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил), и

R^{b4} предпочтительно означает атом водорода.

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора.

R^1 и R^2 оба предпочтительно означают атомы водорода.

R^3 означает группу, представленную



R^4 и R^5 оба представляют собой заместитель, выбранный из числа указанных ниже заместителей группы Z.

Y означает атом азота или CR^6 , и R^6 означает атом водорода или заместитель, выбранный из числа указанных ниже заместителей группы Z.

Кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), оба представляют собой каждое из которых необязательно дополнительно замещено одним заместителем, выбранным из числа указанных ниже заместителей группы Z.

Кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из числа указанных ниже заместителей группы Z.

L^1 означает необязательно замещенную метиленовую группу.

Кольцо C^3 представляет собой бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо, каждое из которых необязательно дополнительно замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа указанных ниже заместителей группы Z.

[Замещающая группа Z] означает

(1) необязательно замещенную углеводородную группу,

- (2) необязательно замещенную гетероциклическую группу,
- (3) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу,
- (4) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилоксигруппу,
- (5) атом галогена,
- (6) цианогруппа,
- (7) необязательно замещенную аминогруппу,
- (8) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксигруппу, и
- (9) необязательно замещенную C_{1-6} алкилтиогруппу.

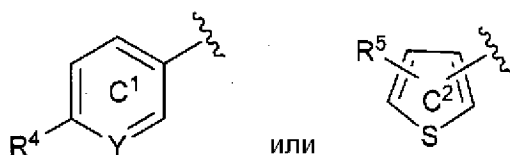
Примеры "необязательно замещенной C_{1-6} алкоксигруппы" для заместителей группы Z включают C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы A .

Примеры "необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилоксигруппы" для заместителей группы Z включают C_{3-10} циклоалкилоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы A .

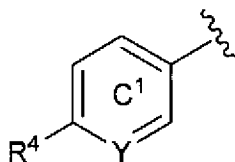
Примеры "необязательно замещенной C_{6-14} арилоксигруппы" для заместителей группы Z включают C_{6-14} арилоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы A .

Примеры "необязательно замещенной C_{1-6} алкилтиогруппы" для заместителей группы Z включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из числа заместителей группы A .

R^3 предпочтительно означает группу, представленную



R^3 особенно предпочтительно означает группу, представленную



Примеры "необязательно замещенной углеводородной группы" для "заместителя, выбранного из числа заместителей группы Z ", представляющей собой R^4 , включают необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил) и т. п.

R^4 предпочтительно означает

- (1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил),
- (2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилокси группу (например, циклопропилокси группу), или

(4) атом галогена (например, атом хлора).

R^4 более предпочтительно означает

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(2) C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(3) C_{3-10} циклоалкилокси группу (например, циклопропилокси), или

(4) атом галогена (например, атом хлора).

R^4 еще более предпочтительно означает C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

В качестве другого варианта осуществления R^4 предпочтительно означает

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу).

В этом варианте осуществления R^4 более предпочтительно означает

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора), или

(2) C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

В этом варианте осуществления R^4 еще более предпочтительно означает C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

Примеры "необязательно замещенной углеводородной группы" для "заместителя, выбранного из числа заместителей группы Z", представляющей собой R^5 , включают необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил) и т. п.

R^5 предпочтительно означает необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил).

R^5 более предпочтительно означает C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

R^6 предпочтительно означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора).

R^6 более предпочтительно означает атом водорода.

Y означает предпочтительно атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора).

Y более предпочтительно означает атом азота или СН.

Y особенно предпочтительно означает атом азота.

Или Y особенно предпочтительно означает СН.

"Бензольное кольцо или пиридиновое кольцо" "бензольного кольца или пиридинового кольца, каждое из которых необязательно дополнительно замещено одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z", представляет собой кольцо C^1 , каждое из которых является дополнительно замещенным одним "заместителем, выбранным из числа заместителей группы Z" в подходящем для замещения положении, в дополнение к R^4 и R^6 . Примеры такого заместителя включают атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и т. п. Если заместителей несколько, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Кольцо C^1 предпочтительно представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора).

Кольцо C^1 более предпочтительно представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора).

Кольцо C^1 еще более предпочтительно представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора).

Кольцо C^1 особенно предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

Или кольцо C^1 особенно предпочтительно представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

Указанный выше атом галогена в качестве заместителя для кольца C^1 предпочтительно связан с атомом углерода, соседним с атомом углерода, с которым связан R^4 .

"Тиюфеновое кольцо" "тиюфенового кольца, необязательно дополнительно замещенного одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z", представляющее собой кольцо C^2 , необязательно дополнительно замещено одним "заместителем, выбранным из числа заместителей группы Z" в подходящем для замещения положении, в дополнение к R^5 . Примеры такого заместителя включают атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и т. п. Если заместителей несколько, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Кольцо C^2 предпочтительно представляет собой тиюфеновое кольцо, которое дополнительно не замещено, а именно, тиюфеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

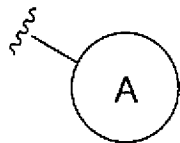
Примеры "необязательно замещенной метиленовой группы", представляющей собой L^1 , включают метиленовую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из числа заместителей группы А. Если заместителей несколько, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

"Бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо" "бензольного кольца, пиридинового кольца или тиофенового кольца, каждое из которых необязательно дополнительно замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей Z", представляющее собой кольцо C^3 , каждое необязательно дополнительно замещено с помощью от 1 до 3 (предпочтительно 1 или 2) "заместителей, выбранных из числа заместителей группы Z" в подходящем для замещения положении (положениях). Примеры такого заместителя включают атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и т. п. Если заместителей несколько, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

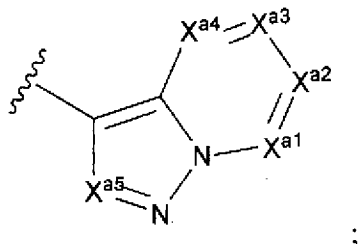
Предпочтительные примеры соединения (I) включают следующие соединения.

[Соединение Аа-1]

Соединение (I), где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a, где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a, где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу (например, метил, этил),

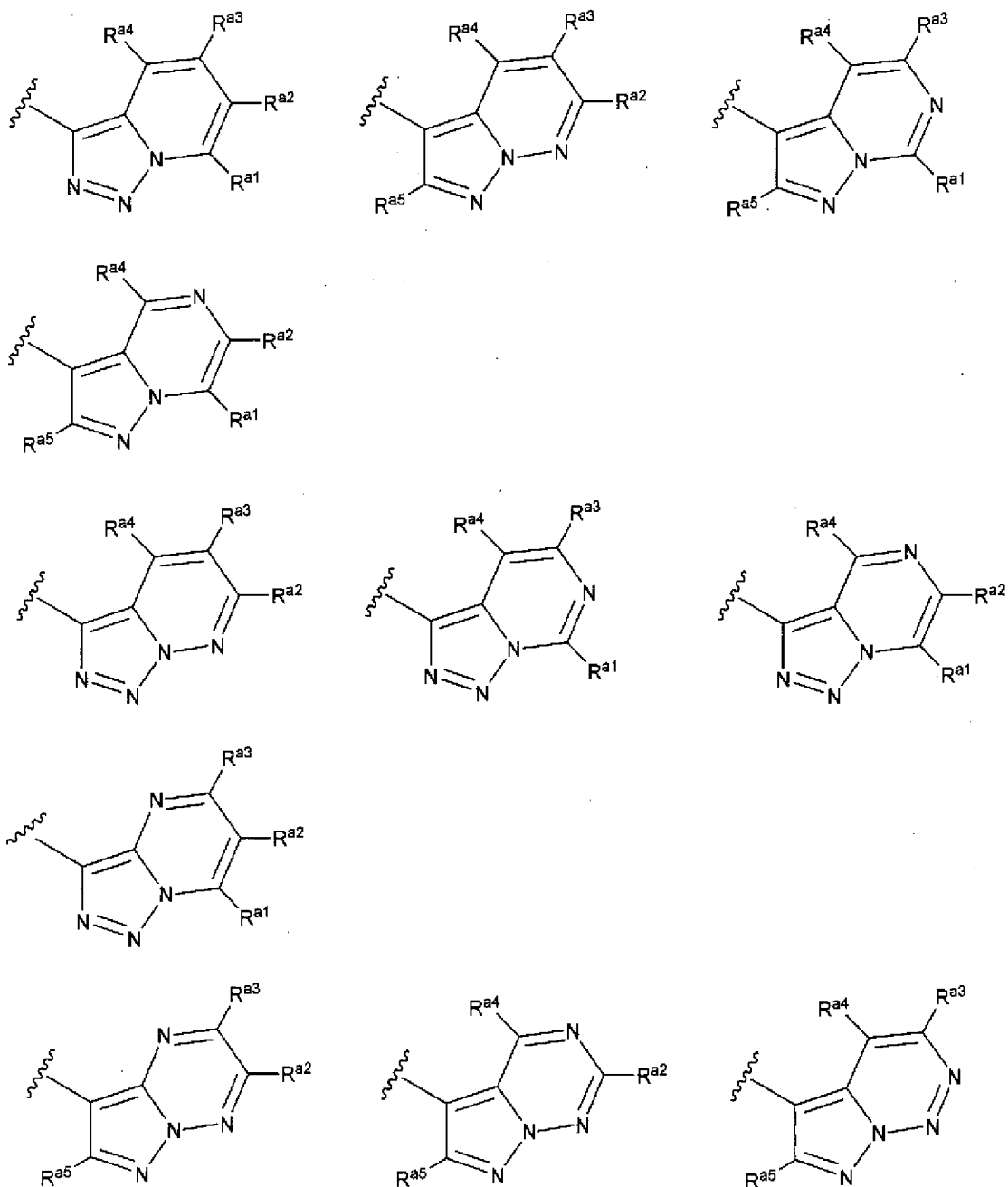
(c) необязательно замещенную C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) необязательно замещенную C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил), или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a, тогда по меньшей мере один из X^{a1}, X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

[предпочтительно группу, описываемую формулами



где

R^{a1} означает атом водорода;

R^{a2} означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a3} означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a4} означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и R^{a5} означает

(a) атом водорода,

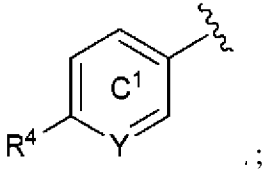
(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил)]

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил),

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилокси), или

(4) атом галогена (например, атом хлора)

(предпочтительно

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

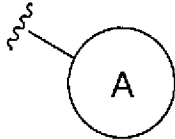
(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу));

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора)); и

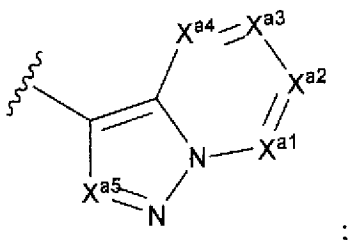
кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора).

[Соединение Ва-1]

Указанное выше [Соединение Аа-1], где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

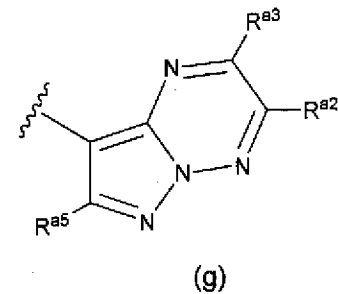
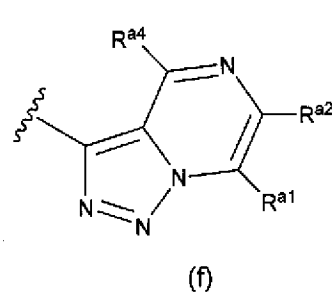
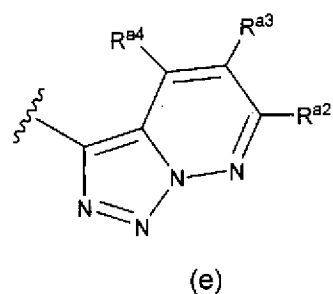
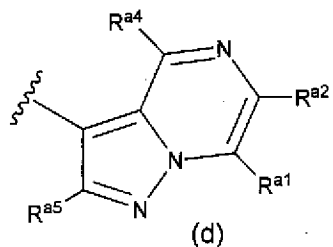
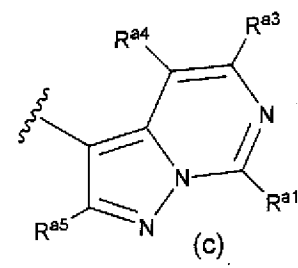
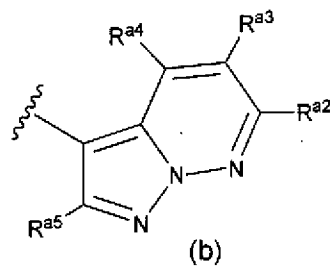
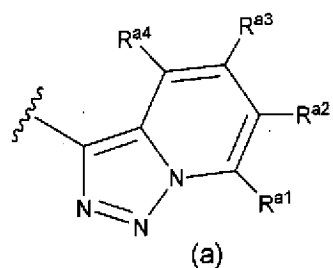
(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил), или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

[предпочтительно группу, описываемую формулами



где

R^{a1} означает атом водорода;

R^{a2} означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a3} означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a4} означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{a5} означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил)]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^4 означает

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(2) C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(3) C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилокси), или

(4) атом галогена (например, атом хлора)

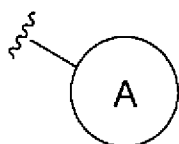
(предпочтительно

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора), или

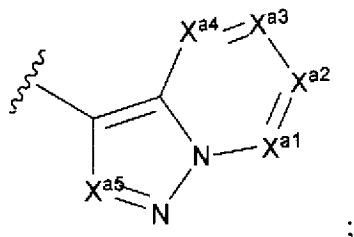
(2) C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора)).

[Соединение Ca-1]

Указанное выше [Соединение Ba-1], где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает СН;

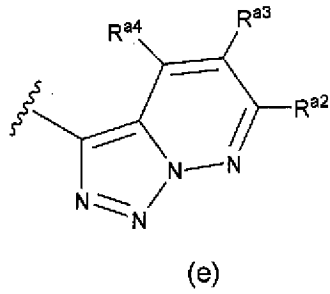
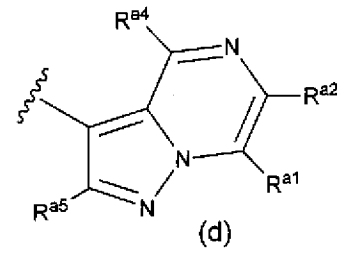
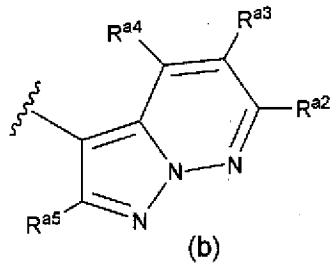
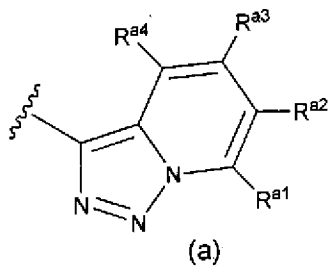
X^{a3} означает СН или атом азота;

X^{a4} означает СН; и

X^{a5} означает СН или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает СН, тогда по меньшей мере один из X^{a1} и X^{a3} означает атом азота;

[предпочтительно группу, описываемую формулами



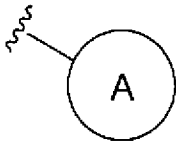
где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} все означают атомы водорода]

R^4 означает C_{1-6} алкокси группу (например, метокси группу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора); и

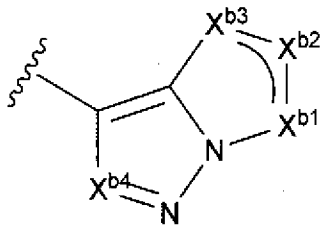
Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода.

[Соединение Ab-1]

Соединение (I), где группа, представленная



означает группу, представленную



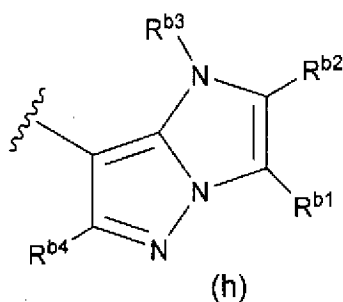
X^{b1} означает CH;

X^{b2} означает CH;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом); и

X^{b4} означает CH;

[т. е. группу, представленную



где

R^{b1} означает атом водорода;

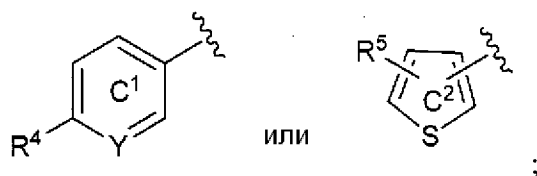
R^{b2} означает атом водорода;

R^{b3} означает атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{b4} означает атом водорода]

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил),

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилокси), или

(4) атом галогена (например, атом хлора);

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора)); и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора);

R^5 означает необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

и

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

[Соединение Bb-1]

Указанное выше [Соединение Ab-1], где

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом);

[т. е. R^{b3} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил)]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода;

R^4 означает

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(2) C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(3) C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилокси), или

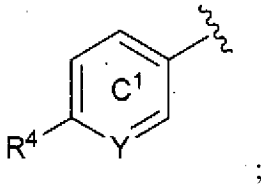
(4) атом галогена (например, атом хлора); и

R^5 означает C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора).

[Соединение Сb-1]

Указанное выше [Соединение Bb-1], где

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

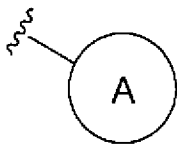
Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода; и

кольцо C^1 представляет собой пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

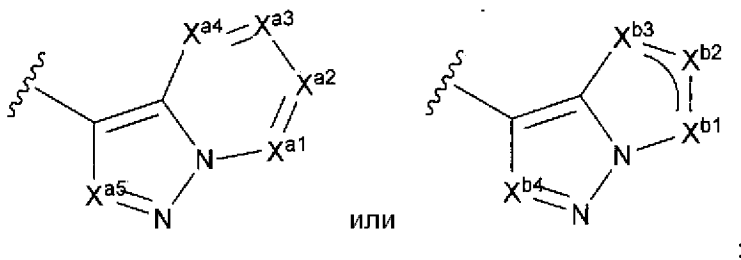
[Соединение A-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),

(c) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например,

циклопропил), или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и

X^{a3} означает атом азота;

X^{b1} означает CH или атом азота;

X^{b2} означает CR^b , где R^b означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилолом); и

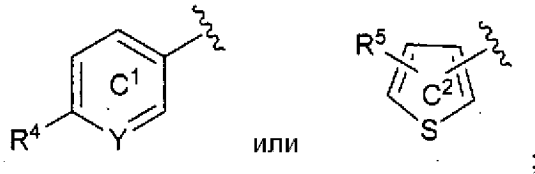
X^{b4} означает CR^b , где R^b означает

(a) атом водорода, или

(b) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

- (1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил),
- (2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),
- (3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилоксигруппу), или

(4) атом галогена (например, атом хлора);

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора)); и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора);

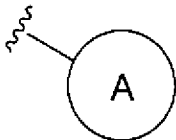
R^5 означает необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

и

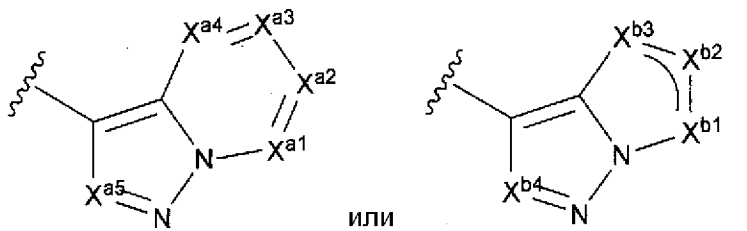
кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

[Соединение В-2]

Соединение (I), где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

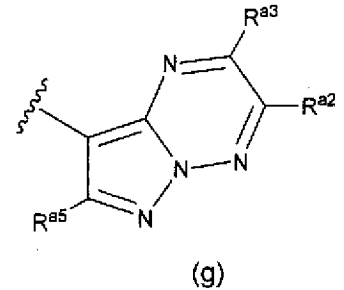
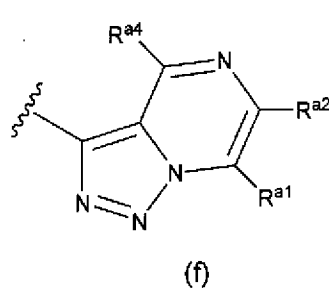
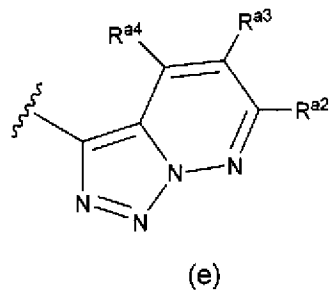
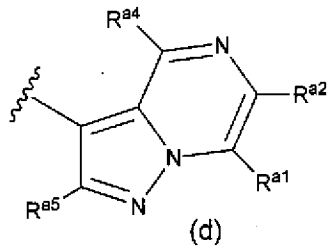
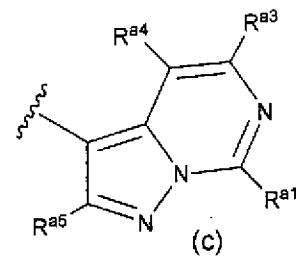
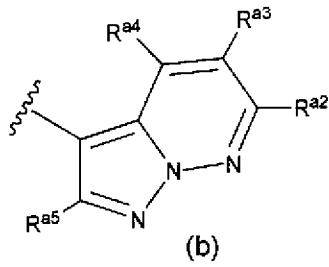
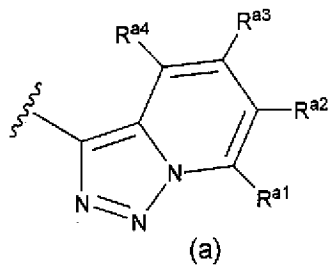
(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил), или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

[предпочтительно группу, описываемую формулами



где

R^{a1} означает атом водорода;

R^{a2} означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a3} означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{a4} означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{a5} означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 (предпочтительно от 1 до 2) заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена (например, атом фтора) и C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу),

(c) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил)]

X^{b1} означает СН или атом азота;

X^{b2} означает CR^b , где R^b означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

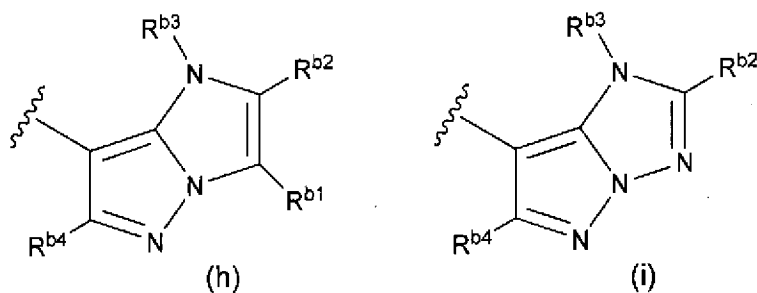
X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом), необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора); и

X^{b4} означает CR^b , где R^b означает

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

[предпочтительно группу, описываемую формулами



где

R^{b1} означает атом водорода;

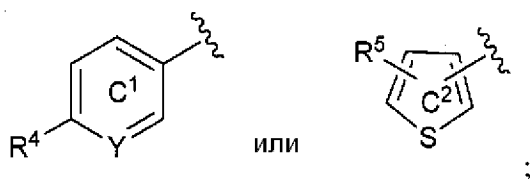
R^{b2} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил);

R^{b3} означает атом водорода или C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом), необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора); и

R^{b4} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил)]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(2) C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора),

(3) C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклопропилокси), или

(4) атом галогена (например, атом хлора);

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена (например, атом фтора); и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора);

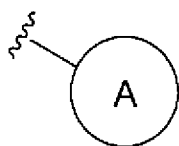
R^5 означает C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора); и

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

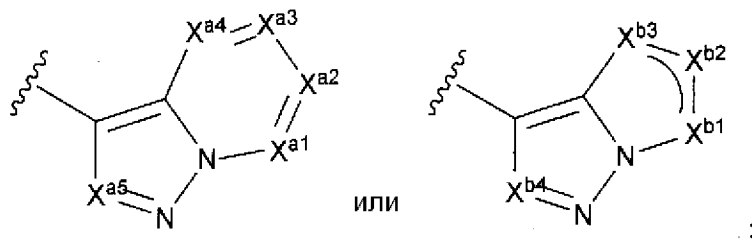
[Соединение С-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает CH ;

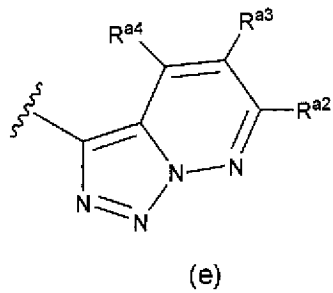
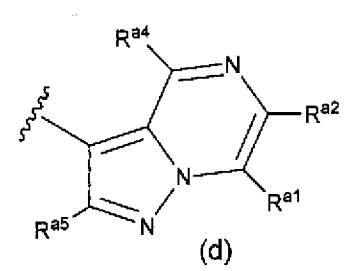
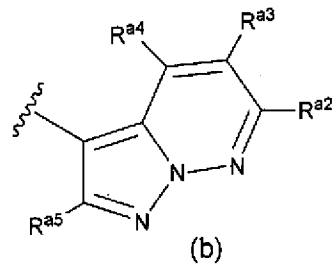
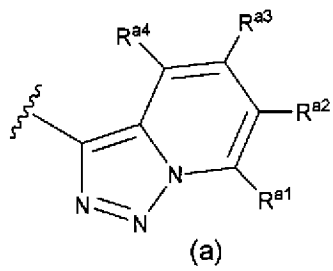
X^{a3} означает CH или атом азота;

X^{a4} означает CH ; и

X^{a5} означает CH или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CH , тогда по меньшей мере один из X^{a1} и X^{a3} означает атом азота;

[предпочтительно группу, описываемую формулами



где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} все означают атомы водорода]

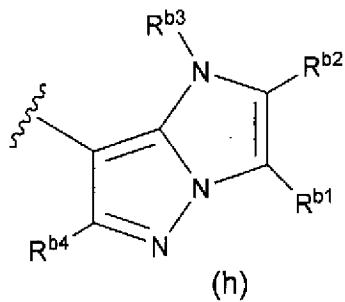
X^{b1} означает CH;

X^{b2} означает CH;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом); и

X^{b4} означает CH;

[т. е. группу, представленную



где

R^{b1} означает атом водорода;

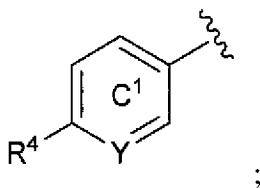
R^{b2} означает атом водорода;

R^{b3} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{b4} означает атом водорода]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

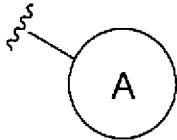
Y означает атом азота или CH ; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора).

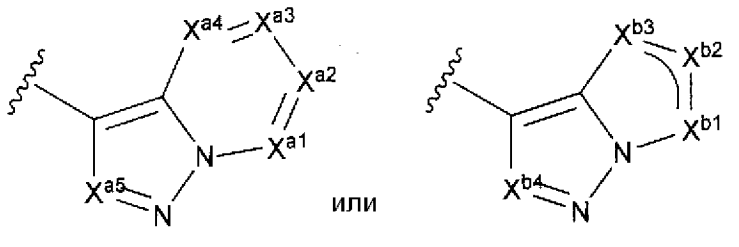
[Соединение D-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает CH ;

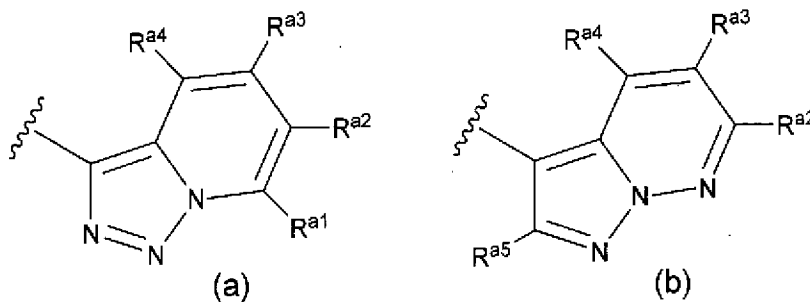
X^{a3} означает CH ;

X^{a4} означает CH ; и

X^{a5} означает CH или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CH , то X^{a1} означает атом азота;

[т. е. группу, представленную



где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} все означают атомы водорода]

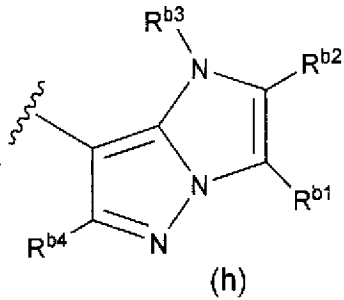
X^{b1} означает CH ;

X^{b2} означает CH ;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом); и

X^{b4} означает CH ;

[т. е. группу, представленную



где

R^{b1} означает атом водорода;

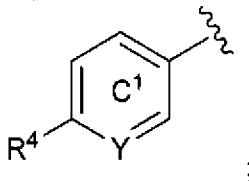
R^{b2} означает атом водорода;

R^{b3} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{b4} означает атом водорода]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

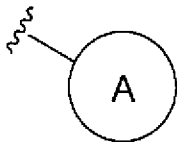
Y означает атом азота или CH; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена (например, атомом фтора).

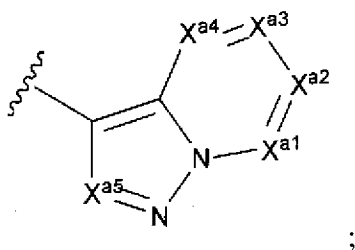
[Соединение E-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает атом азота;

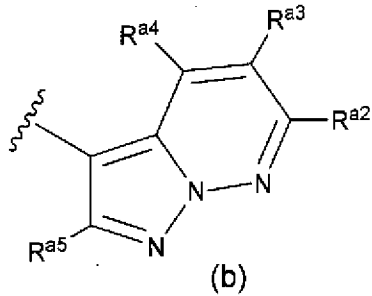
X^{a2} означает CH;

X^{a3} означает CH;

X^{a4} означает CH; и

X^{a5} означает CH;

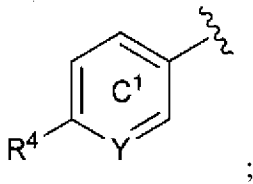
[т. е. группу, представленную



где R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} и R^{a5} все означают атомы водорода]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

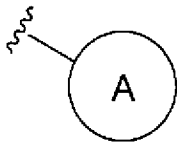
Y означает атом азота; и

кольцо C^1 представляет собой пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

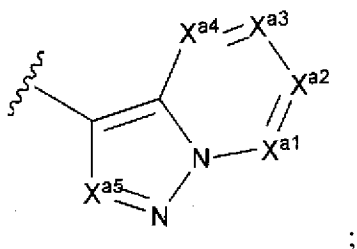
[Соединение F-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH;

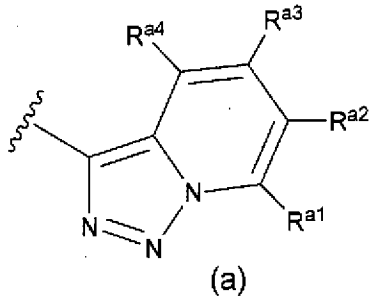
X^{a2} означает CH;

X^{a3} означает CH;

X^{a4} означает CH; и

X^{a5} означает атом азота;

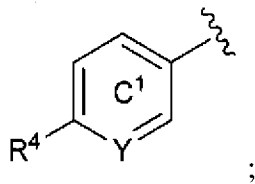
[т. е. группу, представленную



где R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} и R^{a4} все означают атомы водорода]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

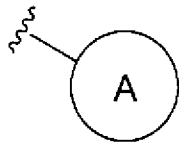
Y означает CH; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

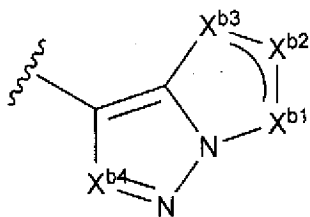
[Соединение G-2]

Соединение (I), где

группа, представленная



означает группу, представленную



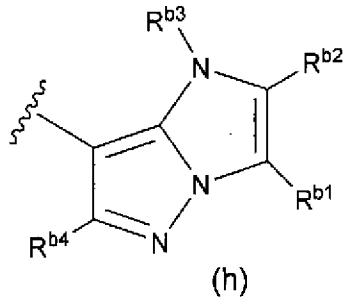
X^{b1} означает CH;

X^{b2} означает CH;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (например, метилом); и

X^{b4} означает CH;

[т. е. группу, представленную



где

R^{b1} означает атом водорода;

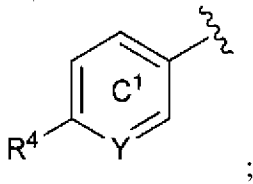
R^{b2} означает атом водорода;

R^{b3} означает атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (например, метил); и

R^{b4} означает атом водорода]

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу (например, метоксигруппу), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атомов фтора);

Y означает атом азота; и

кольцо C^1 представляет собой пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

[Соединение H]

6-(дифторметокси)-5-фтор-N-[(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

3-фтор-N-[[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил]-4-(трифторметокси)бензамид или его соль.

6-(дифторметокси)-5-фтор-N-[(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения приведенных ниже примеров от 1 до 85.

В качестве соли соединения, описывающегося формулой (I), предпочтительна фармакологически приемлемая соль и примеры такой соли включают соль с

неорганическим основанием, соль с органическим основанием, соль с неорганической кислотой, соль с органической кислотой, и соль с основной или кислой аминокислотой.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и т. п.; соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и т. п.; алюминиевая соль; и аммониевая соль.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли со следующими: триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, бензиламин, дихлоргексиламин и N, N-добензилэтилендиамин.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли со следующими: хлорид водорода, бромид водорода, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли со следующими: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином и орнитином.

Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой.

Соединение (I) можно использовать в качестве пролекарства.

Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) в результате реакции с ферментом, кислотой желудочного сока и т. п. при физиологических условиях *in vivo*, так что соединение, которое подвергается ферментативному окислению, восстановлению, гидролизу и т. п., превращается в соединение (I) и соединение, которое подвергается гидролизу и т. п. кислотой желудочного сока и т. п. превращается в соединение (I).

Примеры пролекарства для соединения (I) включают

соединение, полученное ацилированием, алкилированием или фосфорилированием аминогруппы в соединении (I) (например, соединение полученное эйкозаноилированием, аланированием, пентиламинокарбонилированием, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилированием, тетрагидрофуранированием, пирролдиметилированием, пивалоилоксиметилированием или трет-бутилированием аминогруппы в соединении (I));

соединение, полученное ацилированием, алкилированием, фосфорилированием или борированием в соединении (I) (например, соединение, полученное ацетилированием, пальмитоилированием, пропаноилированием, пивалоилированием, сукцинированием, фумарилированием, аланированием или диметиламинометилкарбонилированием гидроксигруппы в соединении (I));

соединение, полученное этерицикацией или амидированием карбоксигруппы в соединении (I) (например, соединение, полученное этоксилированием, феноксидированием, карбоксиметилоксилированием, диметиламинометилоксилированием, пивалоилоксиметилоксилированием, этоксикарбонилоксиэтилоксилированием, фталидилоксилированием, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилоксилированием, циклогексилоксикарбонилэтилоксилированием или метиламидированием и т. п. карбоксигруппы в соединении (I)). Любое из этих соединений можно получить из соединения (I) по общеизвестной методике.

Пролекарство соединения (I) также может быть таким, которое превращается в соединении (I) при физиологических условиях, как описано в публикации "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

В настоящем описании пролекарство может образовать соль и примеры такой соли включают приведенные в качестве примеров соли соединения, описывающегося приведенной выше формулой (I).

Соединение (I) может быть мечено изотопом (например, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) и т. п.

Соединение (I), меченое или замещенное изотопом, можно использовать, например, в качестве изотопного индикатора, применяющегося в позитронной эмиссионной томографии (PET) (изотопный индикатор для PET), и может быть применимо в области медицинской диагностики и т. п.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой гидрат или негидрат, или несольват, или сольват.

Соединение (I) также включает дейтерированную форму, в которой ^1H превращен в $^2\text{H(D)}$.

Кроме того, соединение (I) может быть фармацевтически приемлемым совместным кристаллом или солью совместного кристалла. В настоящем изобретении совместный кристалл или соль совместного кристалла означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или большего количества конкретных веществ, которые являются твердыми при комнатной температуре, каждое из которых обладает собственными физическими характеристиками (например, структурой, температурой плавления, теплотой плавления, гигроскопичностью, растворимостью и стабильностью). Совместный кристалл или соль совместного кристалла можно получить по общеизвестной методике совместной кристаллизации.

Соединение (I) или его пролекарство (ниже в настоящем изобретении иногда сокращенно обозначается, как соединение, предлагаемое в настоящем изобретении) можно использовать без обработки или в форме фармацевтической композиции (ниже в настоящем изобретении иногда сокращенно обозначается, как "лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении") путем смешивания с фармакологически приемлемым носителем и т. п. для млекопитающих (например, человека, мыши, крысы

кролика, собаки, кошки, крупного рогатого скота, свиньи, обезьяны) в качестве средства для профилактики или лечения разных заболеваний, указанных ниже.

В качестве фармакологически приемлемых носителей можно использовать разные органические или неорганические носители, обычно используемые в качестве материалов для препаратов. Их можно включать, как инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующее и разрыхлитель для твердых препаратов; или растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, регулирующий тоничность, буфер и смягчающий агент для жидких препаратов; и т. п. При необходимости также можно использовать добавки для препаратов, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и т. п.

Предпочтительные примеры инертного наполнителя включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, желатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гуммиарабик, пуллулан, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия и алюмометасиликат магния.

Предпочтительные примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительные примеры связующего включают желатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры разрыхлителя включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль кроскармеллозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, легкую безводную кремниевую кислоту и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения.

Предпочтительные примеры растворителя включают воду для инъекции, физиологический раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и хлопковое масло.

Предпочтительные примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид, глицеринмоностеарат и т. п.; гидрофильные полимеры, такие как поли(виниловый спирт), поливинилпирролидон, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и т. п., полисорбаты; и полиоксиэтилен - гидрированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры агента, регулирующего тоничность, включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

Предпочтительные примеры бефера включают буферы на основе фосфата, ацетата, карбоната, цитрата и т. п.

Предпочтительные примеры смягчающего агента включают бензиловый спирт.

Предпочтительные примеры консерванта включают п-оксибензоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

Предпочтительные примеры антиоксиданта включают сульфиты и аскорбаты.

Предпочтительные примеры красителя включают водные твердые пищевые красители (например, пищевых красителей, таких как Food Color Red Nos. 2 и 3, Food Color Yellow Nos. 4 и 5, Food Color Blue Nos. 1 и 2 и т. п.), нерастворимые в воде лакообразующие красители (например, алюминиевая соль указанных выше водных твердых пищевых красителей), натуральные красители (например, β -каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и т. п.

Предпочтительные примеры подсластителя включают сахаринат натрия, дикалийглициризинат аспартам и стевию.

Примеры дозированных форм лекарственного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, включают пероральные препараты, такие как таблетка (включая таблетку с покрытием из сахара, таблетку с пленочным покрытием, сублингвальную таблетку, перорально диспергирующуюся таблетку, букаальную таблетку и т. п.), пилюля, порошок, гранула, капсула (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), пастилка, сироп, жидкость, эмульсия, суспензия, аэрозоль, пленка (например, перорально диспергирующаяся пленка, пероральная мукозoadгезивная пленка); и парентеральные препараты, такие как препараты для инъекции (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, капельной инфузии), наружный препарат (например, чрескожный препарат абсорбционного типа, мазь, примочка, адгезивный препарат), суппозиторий (например, ректальный суппозиторий, вагинальный суппозиторий), пеллета, назальный препарат, пульмональный препарат (ингалянт), глазные капли. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить перорально или парентерально (например, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, подкожно, внутриорганно, внутриназально, внутрикожно, введение малыми каплями, внутричерепально, внутритекально, внутривагинально, внутрибрюшинно и внутрь опухоли, путем введения вблизи от опухоли и прямого введения в участок повреждения).

Эти препараты могут представлять собой препарат с регулируемым высвобождением (например, микрокапсула с пролонгированным высвобождением), таким как препарат с немедленным высвобождением, препарат с пролонгированным высвобождением и т. п.

Лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, можно приготовить по методике, обычно используемой в области фармацевтических препаратов, например, по методике, описанной в Фармакопее Японии и т. п.

Поскольку содержание соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в лекарственном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от дозированной формы, доза соединения, предлагаемого в настоящем изобретении и т. п., может быть равна, например, примерно от 0,1 до 100 мас. %.

Когда готовят пероральный препарат, при необходимости можно использовать покрытие для маскировки вкуса, придания энтеросолюбильности или устойчивости.

Примеры основы покрытия, используемой для покрытия, включают сахарную основу покрытия, растворимую в воде пленочную основу покрытия, энтеросолюбильную пленочную основу покрытия и пленочную основу покрытия прологнированного высвобождения.

В качестве сахарной основы покрытия используют сахарозу и один или большее количество типов, выбранных из группы, включающей тальк, осажденный карбонат кальция, желатин, гуммиарабик, пуллулан и карнаубский воск также можно использовать в комбинации.

Примеры растворимой в воде пленочной основы покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и т. п.; синтетические полимеры, такие как поливинилацетат диэтиламиноацетата, сополимер E аминокислотметакрилата [Eudragit E (торговое название)], поливинилпирролидон и т. п.; и полисахариды, такие как пуллулан и т. п.

Примеры энтеросолюбильной пленочной основы покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы и т. п.; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер L метакриловой кислоты [Eudragit L (торговое название)], сополимер LD метакриловой кислоты [Eudragit L-30D55 (торговое название)], сополимер S метакриловой кислоты [Eudragit S (торговое название)] и т. п.; и природные вещества, такие как шеллак и т. п.

Примеры пленочной основы покрытия прологнированного высвобождения включают полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и т. п.; и полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер RS аминокислотметакрилата [Eudragit RS (торговое название)], суспензия сополимера этилакрилат-метилметакрилат [Eudragit NE (торговое название)] и т. п.

Два или большее количество типов указанных выше основ покрытия можно использовать в смеси в подходящем отношении. Кроме того, например, экранирующие свет агенты, такие как оксид титана, и красный оксид железа также можно использовать во время нанесения покрытия.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B. В настоящем изобретении антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, подтверждено, например, ингибирующим воздействием на активацию рецептора (например, на индуцируемый глутаматом приток внутриклеточного иона кальция (Ca^{2+})).

Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, представляет собой рецептор, состоящий всего из четырех субъединиц, содержащий одну субъединицу NR2B и дополнительно содержащий от 2 до 3 типов трех субъединиц, выбранных из группы, включающей NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A и NR3B.

Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, предпочтительно представляет собой рецептор, состоящий из четырех субъединиц, содержащий гетеродимер NR1 и NR2B и гетеродимер of NR1 и одну субъединицу, выбранную из группы, включающей NR2A, NR2B, NR2C и NR2D.

Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, более предпочтительно представляет собой рецептор, состоящий из четырех субъединиц, содержащий два набора гетеродимеров NR1 и NR2B.

Поскольку соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, предположительно обладает низкой токсичностью (например, острой токсичностью, хронической токсичностью, генетической токсичностью, репродуктивной токсичностью, легочной токсичностью, канцерогенностью) и меньшим количеством побочных эффектов, его можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства, или диагностического средства для разных заболеваний у млекопитающих.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, по данным теста Эймса предположительно обладает низкой мутагенностью и низкой способностью ингибировать ген hERG человека (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека). Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, предположительно характеризуется низким экстрацеребральным выведением посредством переносчика BCRP (белок резистентности рака молочной железы) и превосходной стабильностью по отношению к сопряженному метаболизму.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства для заболеваний центральной и периферической нервной системы. Например, оно может быть применимо в качестве средства для профилактики или лечения разных заболеваний, таких как

(1) психиатрические заболевания [например, депрессия, большая депрессия, малая депрессия, биполярная депрессия, дистимическое нарушение, эмоциональное нарушение (сезонное аффективное нарушение и т. п.), возвратная депрессия, послеродовая депрессия, стрессовое расстройство, большая депрессия, сопутствующая психозу (включая бредовые расстройства и шизофрению), маниакальный или смешанный приступ нарушения настроения, гипоманиакальный приступ нарушения настроения, приступ депрессии с

атипичными признаками, приступ депрессии с признаками меланхолии, приступ депрессии с тоническими признаками, приступ депрессии после удара, бред, поведенческие и психологические симптомы слабоумия (психиатрический симптом или аномалии поведения), состояние тревоги, генерализованное тревожное нарушение, синдром тревоги, аффективное расстройство, циклотимическое нарушение, предменструальное дисфорическое нарушение, паническое расстройство, фобия, социофобия, состояние социальной тревоги, обсессивное нарушение, синдром посттравматического стресса, посттравматическое стрессовое нарушение, шизоаффективное расстройство типа бреда или депрессии, бредовое личностное нарушение, синдром Туретта, аутизм, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, расстройство адаптации, биполярное расстройство (включая биполярное расстройство типа I и биполярное расстройство типа II), невроз, шизофрения (например, позитивный симптом, негативный симптом, нарушения памяти, бредовая шизофрения, дезорганизованная шизофрения, шизофрения напряжения, недифференцированная шизофрения, шизофрения остаточного типа), шизофреноподобное расстройство, синдром хронической усталости, невроз тревоги, компульсивный невроз, паническое расстройство, эпилепсия, редкая эпилепсия (синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром генетической мутации типа циклин-зависимой киназы (CDKL5), синдром дублирования 15q, эпилептическая энцефалопатия и т. п.), состояние тревоги, тревожное психическое состояние, эмоциональная аномалия, циклотимия, нервный эретизм, обморок, привыкание, слабая половая возбудимость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), стойкая большая депрессия, терапевтически резистентная депрессия, психотическое нарушение (например, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство), психоз, вызванный спиртом, амфетамином, каннабисом, кокаином, галлюциногеном, ожирением, ингаляционным средством, опиоидами или фенциклидином, бредовое расстройство, синдром Нунан, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Вилли, синдром Беквита-Видемана, синдром Сильвера-Рассела, туберозный склероз, синдром Вильямса, синдром Каллмана, синдром Рубинштейна-Тейби], нарушение движений, задержка умственного развития, параноидная склонность,

(2) нейродегенеративные заболевания [например, болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие типа Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, мультиинфарктное слабоумие, лобно-височное слабоумие, лобно-височное слабоумие болезнь Паркинсона Туре, алкогольное слабоумие или другое связанное с наркотиком слабоумие, слабоумие, связанное с внутричерепной опухолью или травмой головного мозга, слабоумие, связанное с болезнью Гентингтона или болезнью Паркинсона, нейродегенерация, сопутствующая травме головного мозга, нейродегенерация, сопутствующая удару, нейродегенерация, сопутствующая инфаркту головного мозга, нейродегенерация, связанная с гипогликемией, нейродегенерация, сопутствующая эпилептическим припадкам, нейродегенерация, сопутствующая нейротоксикозу,

мультисистемная атрофия, повреждение спинного мозга, связанное с AIDS слабоумие, прогрессирующий супрануклеарный паралич, синдром Пика, синдром Нимана-Пика, кортикобазальная дегенерация, синдром Дауна, мультиинфарктное слабоумие, постэнцефалитический паркинсонизм, слабоумие с тельцами Леви, слабоумие, связанное с ВИЧ, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь моторного нейрогенеза (MND), болезнь Крейтцфельда-Якоба или прионное заболевание, паралич головного мозга, прогрессирующий супрануклеарный паралич, рассеянный склероз, нейромиопатия],

(3) амнестическое нарушение, слабое нарушение познавательной способности, затруднения при обучении (например, нарушение способности к чтению, нарушение способности к математике, дисграфия), возрастные нарушения познавательной способности [например, возрастные нарушения памяти, старческое слабоумие],

(4) нарушения сна [например, внутренние нарушения сна (например, психофизиологическая инсомния и т. п.), внешнее нарушение сна, нарушения суточного ритма (например, синдром смены часовых поясов (десинхроноз после трансмеридианного перелета), нарушение сна при посменной работе, нарушение регулярности цикла сон-бодрствование, синдром задержки фазы сна, синдром смещения фазы сна, не 24-часовой цикл сон-бодрствование и т. п.), парасомния, нарушения сна, связанные с внутреннимедицинским или психическим нарушением (например, хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярное слабоумие, шизофрения, депрессия, невроз тревоги), стрессовая инсомния, инсомния, вызванная неврозом инсомния, синдром апноэ во сне],

(5) угнетение дыхания, вызванное анестетиками, травматическим заболеванием или нейродегенеративным заболеванием и т. п.,

(6) боль [например, психогенная боль (соматоформное нарушение, нарушение, сопровождающееся болью, соматизация, ипохондрия, конверсионные расстройства, хроническая боль, сопровождающаяся депрессией), воспалительная боль, периферическая невропатическая боль, центральная невропатическая боль, невропатическая боль, острая боль, трудноизлечимая боль, непрерывная боль при раке, внезапная неконтролируемая боль при раке, боль при раке, непрерывная боль, физическая боль, внезапная неконтролируемая боль, хроническая боль, болезненность, генерализованная боль, ноющая боль, дерматологическая боль, радиационная боль, боль, синдром боли после торакотомии],

(7) тугоухость или глухота [например, вызванная канамицином глухота, вызванная стрептомицином глухота, токсическая глухота, старческая глухота, идиопатическая двусторонняя нейросенсорная тугоухость, внезапная глухота, приобретенная глухонмота, генетическая глухота, органическая глухота, высокочастотная нейросенсорная тугоухость, профессиональная тугоухость, профессиональная глухота, низкочастотная нейросенсорная тугоухость],

(8) травматическое повреждение головного мозга и связанное с ним нарушение или осложнение, послеконтузионный синдром, синдром тряски младенца, апоплексия

головного мозга, возрастная дегенерация желтого пятна, окулопалатальный тремор, судороги, фантомные боли в ампутированных конечностях, синдром радиационной сонливости, невротическая анорексия, пищевое расстройство, нервная анорексия, кинорексия, другое пищевое расстройство, алкоголизм, злоупотребление алкоголем, алкогольная амнезия, алкогольная паранойя, алкогольная зависимость, абстинентный алкогольный синдром, алкогольное безумие, алкогольное отравление, алкогольная ревность, алкогольная мания, зависимое от алкоголя психическое нарушение, алкогольное безумие, фармакофилия, фармакофобия, фармакомания, злоупотребление лекарственным средством или наркотиком, зависимость от лекарственного средства или наркотика, синдром отмены лекарственного средства или наркотика, мигрень, стрессовая головная боль, кататоническая головная боль, диабетическая невропатия, ожирение, диабет, мышечные судороги, болезнь Меньера, аутономная атаксия, алопеция, глаукома, гипертензия, заболевание сердца, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, затрудненное дыхание, бронхиальная астма, апноэ, синдром внезапной смерти младенца, воспалительное заболевание, аллергическое заболевание, импотенция, климактерическое нарушение, бесплодие, рак, синдром иммунодефицита, вызванный инфекцией HIV, синдром иммунодефицита, вызванный стрессом, цереброспинальный менингит, акромегалия, недержание, метаболический синдром, остеопороз, пептическая язва, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, стрессовое желудочно-кишечное нарушение, нервная рвота, диарея, констипация, послеоперационная кишечная непроходимость,

и т. п.

В частности, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может быть применимо для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

И большая депрессия, и биполярное расстройство классифицируются, как аффективное расстройство, и являются заболеваниями, характеризующимися депрессивным состоянием или депрессивным состоянием и маниакальным состоянием на длительное время. В последние годы установлено, что однократное внутривенное введение кетамина, антагониста рецептора NMDA, быстро и пролонгированным образом ослабляют симптом депрессии, сопровождающий большую депрессию и биполярное расстройство (*Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 4, pp. 75-99, 2014). Также сообщали, что непрерывное внутривенное введение CP-101.606, который является антагонистом рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B, значительно улучшает лечение симптома стойкой депрессии (*Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 28, pp. 631-637, 2008). Поэтому соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, перспективно в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для лечения стойкой депрессии.

Мигрень представляет собой хроническую и приступообразную первичную головную боль. Хотя механизм возникновения неизвестен, считается, что она развивается вместе с аномалиями центральной нервной системы, аномалиями системы кровеносных сосудов тройничного нерва и т. п. При патофизиологическом исследовании мигрени, в особенности предвестника эпилептического припадка, явление корковой распространяющейся депрессии привлекает все большее внимание. Сообщали, что CP-101.606 и Ro25-6981, которые являются антагонистами рецептор NMDA, содержащего субъединицу NR2B, подавляли частоту проявления и глубину корковой распространяющейся депрессии в экспериментальном исследовании корковой распространяющейся депрессии с использованием грызунов (*the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 321, pp. 564-572, 2007). Поэтому соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, перспективно в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для лечения мигрени.

Боль разделяется на острую боль, которая продолжается в течение относительно короткого периода времени, и хроническую боль, подолжающуюся или рецидивирующуюся в течение 3 месяцев или более, сохраняющуюся в течение не менее 1 месяца после излечения острого поражения ткани или неизлеченного поражения. Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, сильно экспрессируется в заднем роге спинного мозга, что играет важную роль в восприятии боли, и считается что его функциональный контроль обеспечивает борьбу с болью. Сообщали, что в действительности генетическое изменение, которое приводит к функциональному уменьшению содержания субъединицы NR2B, повышает болевой порог (*European Journal of Neuroscience*, vol. 32, pp. 798-810, 2010). Также сообщали о повышении болевого порога с помощью ифенпродила, который является антагонистом рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B (*Pain*, vol. 153, pp. 1022-1029, 2012). Поэтому соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, перспективно в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для лечения боли.

Слабоумие означает хроническое, генерализованное и обычно необратимое ухудшение познавательной способности. Хотя ухудшение качества жизни пациентов вследствие ухудшения познавательной способности является значительным, поведенческие и психологические симптомы слабоумия (психологический симптом или аномальное поведение) также считаются факторами, значительно влияющие на качества жизни пациентов и осуществляющих уход за ними лиц. Эффективная терапевтическая методика вмешательства для поведенческих и психологических симптомов слабоумия не разработана; однако сообщали, что введение мемантина, который является антагонистом рецептора NMDA, частично улучшает поведенческие и психологические симптомы слабоумия (*Annals of Pharmacotherapy*, vol. 42, pp. 32-38, 2007). Хотя рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, широко распределен в головном мозге за исключением мозжечка, сообщали, что поведенческие и психологические симптомы слабоумия связаны с аномалией участка белого вещества в головном мозге за исключением мозжечка (*Journal*

of the Neurological Sciences, vol. 337, pp. 162-166, 2014). Поэтому соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, перспективно в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

Хотя доза соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, варьируется в зависимости от субъекта, которому его вводят, пути введения, целевого симптома заболевания и т. п., например, когда соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят перорально или парентерально взрослому пациенту, эта доза может составлять, например, примерно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела на дозу, предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела на дозу и более предпочтительно от 0,5 до 20 мг/кг массы тела на дозу. Это количество делательно можно вводить от 1 до 3 раз в сутки.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с другими активными ингредиентами (ниже в настоящем изобретении сокращенно обозначается, как сопутствующее лекарственное средство).

Примеры сопутствующего лекарственного средства включают следующие. Ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, занапезил), средство для лечения слабоумия (например, мемантин), ингибитор продуцирования, секреции, накопления, агрегации и/или осаждения β -амилоидного белка, ингибитор β -секретазы (например, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N, N-диметиламино)метилтетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N, N-дипропиламино)метилтетралин, 2-(N, N-диметиламино)метил-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N, N-диэтиламино)этил]тетралин, 2-[2-(N, N-диметиламино)этил]-6-(4'-метилбифенил-4-ил)метокситетралин, 2-[2-(N, N-диметиламино)этил]-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(2',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, его оптически активная форма, его соль и его гидрат, OM99-2 (WO01/00663)), ингибитор γ -секретазы, ингибитор агрегации β -амилоидного белка, (например, РТИ-00703, АЛЬЦГЕМЕД (NC-531), PPI-368 (National Publication of International Patent Application No. 11-514333), PPI-558 (National Publication of International Patent Application No. 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β -амилоидная вакцина, разрушающий β -амилоид фермент и т. п., усилитель функции головного мозга (например, анирацетам, ницерголин), другое терапевтическое средство для лечения болезни Паркинсона [(например, агонист допаминового рецептора (например, L-ДОПА, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, амантадин), ингибитор фермента моноаминоксидазы (MAO) (например, депренил, селегилин, ремацемид, рилузол), антихолинергическое средство (например, тригексифенидил, бипериден), СОМТ ингибитор (например, энтакапон)], терапевтическое средство для лечения бокового амиотрофического склероза (например,

рилузол и т. п., нейротропный фактор), терапевтическое средство для лечения аномального поведения, сопровождающего прогрессирующее слабоумие, рассеянность и т. п. (например, седативное, для лечения состояния тревоги лекарственное средство), ингибитор апоптоза (например, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), промотор дифференциации/регенерации нейронов (например, летеприним, ксалипроден; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, посаптин, 5,6-диметокси-2-[2,2,4,6,7-пентаметил-3-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 5,6-диметокси-2-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 6-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол и его оптически активная форма, соль или гидрат), нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т. п.), стероидное лекарственное средство (дексаметазон, гексэстрол, кортизон ацетат и т. п.), модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство (DMARDs), антицитокиновое лекарственное средство (например, ингибитор TNF, ингибитор киназы MAP), терапевтическое средство для лечения недержания, частого мочеиспускания (например, флавоксатгидрохлорид, оксипутингидрохлорид, пропиверингидрохлорид), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил(цитрат)), агонист допамина (например, апоморфин), противоаритмические лекарственные средства (например, мексилетин), половой гормон или его производное (например, прогестерон, эстрадиол, эстрадиол бензоат), терапевтическое средство для лечения остеопороза (например, альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин альмон, эстриол, иприфлавон, динатрийпамидронат, гидрат алендроната натрия, динатрийинкадронат), паратиреоидный гормон (PTH), антагонисты кальциевого рецептора, терапевтическое средство для лечения инсомнии (например, бензодиазепиновое лекарственное средство, небензодиазепиновое лекарственное средство, агонист мелатонина, антагонисты орексинового рецептора), терапевтическое средство для лечения шизофрении (например, типичные антипсихотические средства, такие как галоперидол и т. п.; атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол и т. п.; лекарственное средство, действующее на метаботропный глутаматный рецептор или глутаматный рецептор конъюгированного с ионным каналом типа; ингибитор фосфодиэстеразы), бензодиазепиновое лекарственное средство (хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат калия, лоразепам, клоназепам, алпразолам и т. п.), ингибитор кальциевых каналов L-типа (прегабалин и т. п.), трициклический или тетрациклический антидепрессант (имипрамингидрохлорид, амитриптилингидрохлорид, дезипрамингидрохлорид, кломипрамингидрохлорид и т. п.), селективный ингибитор обратного захвата серотонина (флувоксаминмалеат, флуоксетингидрохлорид, циталопрамгидробромид, сертралингидрохлорид, пароксетингидрохлорид, эсциталопрам оксалат и т. п.), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (венлафаксингидрохлорид, дулоксетингидрохлорид, десвенлафаксингидрохлорид и т. п.),

ингибитор обратного захвата норадреналина (ребоксетинмезилат и т. п.), миртазапин, тразодонгидрохлорид, нефазодонгидрохлорид, бупропионгидрохлорид, сетиптилинмалеат, агонист 5-HT_{1A} (буспиронгидрохлорид, тандоспирон цитрат, осемозотангидрохлорид и т. п.), антагонист 5-HT_{2A}, обратный агонист 5-HT_{2A}, антагонист 5-HT₃ (циаемеазин и т. п.), неселективный сердечный β-ингибитор (пропранололгидрохлорид, окспренололгидрохлорид и т. п.), антагонист гистамина H₁ (гидроксизингидрохлорид и т. п.), антагонист CRF, другое лекарственное средство для лечения состояние тревоги (мепробамат и т. п.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т. п.), лекарственное средство, которое действует на метаботропный глутаматный рецептор, антагонист ССК, антагонист адреналина β₃ (амибегронгидрохлорид и т. п.), ингибитор GAT-1 (тиагабингидрохлорид и т. п.), ингибитор кальциевых каналов N-типа, ингибитор карбоангидразы II, агонист глицинового фрагмента NMDA, антагонист NMDA (мемантин и т. п.), агонист периферического бензодиазепинового рецептора, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, опиоидный антагонист, опиоидный агонист, уридин, агонист рецептора никотиновой кислоты, тиреоидный гормон (Т3, Т4), TSH, TRH, ингибитор MAO (фенелзинсульфат, транилципроминсульфат, моклобемид и т. п.), терапевтическое средство для лечения биполярного расстройства (карбонат лития, вальпроат натрия, ламотриджин, рилузол, фелбамат и т. п.), каннабиоидный CB1 антагонист (римонабант и т. п.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевых каналов, лекарственное средство для лечения ADHD (метилфенидатгидрохлорид, метамфетамингидрохлорид и т. п.), терапевтическое средство для лечения алкоголизма, терапевтическое средство для лечения аутизма, терапевтическое средство для лечения синдрома хронической усталости, терапевтическое средство для лечения спазмов, терапевтическое средство для лечения фибромиалгического синдрома, терапевтическое средство для лечения головной боли, терапевтическое средство для прекращения курения, терапевтическое средство для лечения злокачественной миастении, терапевтическое средство для лечения инфаркта головного мозга, терапевтическое средство для лечения мании, терапевтическое средство для лечения гиперсомнии, терапевтическое средство для лечения боли, терапевтическое средство для лечения дистимии, терапевтическое средство для лечения аутономной атаксии, терапевтическое средство для лечения мужской и женской половой дисфункции, терапевтическое средство для лечения мигрени, терапевтическое средство для лечения патологической игромании, терапевтическое средство для лечения синдрома усталых ног, терапевтическое средство для лечения привыкания к веществам, терапевтическое средство для лечения связанного с алкоголем синдрома, терапевтическое средство для лечения синдрома раздраженной толстой кишки, терапевтическое средство для лечения липидной аномальности, такое как снижающее содержание холестерина лекарственное средство (серия статинов (правастатин натрий, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т. п.)), фибрат (клофибрат и т. п.), ингибитор скваленсинтетазы), терапевтическое

средство для лечения аномального поведения или средство подавления дромомании вследствие слабоумия (седативное, для лечения состояния тревоги лекарственное средство и т. п.), лекарственное средство для лечения ожирения, терапевтическое средство для лечения диабета, терапевтическое средство для лечения осложнения при диабете, терапевтическое средство для лечения гипертензии, терапевтическое средство для лечения гипотензии, диуретик, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, антитромботическое средство, противораковое средство, лекарственное средство на основе антител, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, лекарственное средство на основе аптамера и т. п.

Два или большее количество типов указанных выше сопутствующих лекарственных средств можно использовать в комбинации в подходящем соотношении.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят при каждом из указанных выше заболеваний, его также можно использовать в комбинации с биологическими веществами (такими как, лекарственное средство на основе антител, нуклеиновая кислота или ее производные, лекарственное средство на основе аптамера, препарат вакцины) или можно объединить с методикой генной терапии и т. п. и использовать в виде комбинированной терапии, или также можно использовать в комбинации с лечением в психиатрической области без использования лекарственных средств.

Примеры лекарственного средства на основе антител и препарата вакцины включают препарат вакцины против ангиотензина II, препарат вакцины против СЕТР, антитела к СЕТР, антитела к антителам к $TNF\alpha$ и другие цитокины, препарат амилоидной β вакцины, вакцину против диабета типа 1 (например, DIAPER-277 фирмы Peptor), антитела к HIV и препарат вакцины против HIV, а также препараты антител или вакцины против цитокинов, ферменты типа ренин-ангиотензин и их продукты, препараты антител или вакцины против ферментов или белков, участвующих в метаболизме липидов крови, антитела или вакцины, связанные с ферментами и белками, участвующими в коагуляции крови или системе фибринолиза, препараты антител или вакцины против белков, участвующих в метаболизме сахара и резистентности к инсулину и т. п. Кроме того, его можно использовать в комбинации с биологическими веществами, относящимися к факторам роста, такими как GH, IGF и т. п.

Примеры методики генной терапии включают методику лечения с использованием гена, относящегося к цитокину, ферменту типа ренин-ангиотензин и их продукту, белка G, конъюгированного с белком G рецептора и фермента его фосфорилирования, методику лечения с использованием DNA-ловушки, такой как NF κ B-ловушка, и т. п., методику лечения с использованием антисмысловой терапии, методику лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, участвующему в метаболизме липидов крови (например, гена, связанного с метаболизмом, выведением и всасыванием холестерина или триглицерида или HDL-холестерина или фосфолипидов крови), методику лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, участвующему в терапии

ангиогенеза при обструкции периферических сосудов и т. п. (например, факторов роста, таких как HGF, VEGF и т. п.), методику лечения с использованием гена, относящегося к белку, участвующему в метаболизме глюкозы и резистентности к инсулину, антисмысловой терапии против цитокинов, такие как TNF и т. п. и т. п.

Примеры методики лечения в психиатрической области без использования лекарственного средства включают модифицированную электрошоковую терапию, терапию глубокого стимулирования головного мозга, повторяющуюся терапию транскраниального магнитного стимулирования, психотерапию, включая когнитивно-поведенческую терапию и т. п.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинации с разными методиками регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почки, регенерация поджелудочной железы, реваскуляризация и т. п., терапия с пересадкой клеток с использованием клеток костного мозга (моноклеточных клеток, образованных из костного мозга, миелогенных стволовых клеток), или искусственного органа с использованием клеточной инженерии (например, искусственных кровеносных сосудов, слоя кардиомиоцитов).

Путем объединения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, можно обеспечить превосходный эффект, такой как

(1) Дозу можно снизить по сравнению с однократным введением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или сопутствующего лекарственного средства,

(2) лекарственное средство, объединяемое с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, можно выбрать в соответствии с состоянием пациентов (легкая форма болезни, тяжелая форма болезни и т. п.),

(3) период лечения можно сделать более длительным путем выбора сопутствующего лекарственного средства, обладающего действием и механизмом, не таким, как соединение, предлагаемое в настоящем изобретении,

(4) пролонгированный эффект лечения можно обеспечить путем выбора сопутствующего лекарственного средства, обладающего действием и механизмом, не таким, как, обладающего действием и механизмом, не таким, как соединение, предлагаемое в настоящем изобретении,

(5) синергетический эффект можно обеспечить путем объединенного использования соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства и т. п.

Ниже в настоящем изобретении соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство, используемое в комбинации называют, как "комбинированное средство, предлагаемое в настоящем изобретении".

При использовании комбинированного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, время введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства не ограничивается, и соединение, предлагаемое

в настоящем изобретении или содержащую его фармацевтическую композицию и сопутствующее лекарственное средство или содержащую его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту одновременно или можно вводить в разные моменты времени. Дозу сопутствующего лекарственного средства можно определить в соответствии с клинически используемой дозой и можно соответствующим образом выбрать в зависимости от субъекта, которому его вводят, пути введения, заболевания, комбинации и т. п.

Путь введения комбинированного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, специально не ограничивается и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство достаточно объединять при введении. Примеры пути введения включают следующие методики:

(1) введение единого препарата, полученного путем одновременной обработки соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух типов препаратов - соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены по отдельности, одним путем введения, (3) введение двух типов препаратов - соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и двух типов, которые получены по отдельности, одним путем введения поочередно, (4) одновременное введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены по отдельности, разными путями введения, (5) введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство, которые получены по отдельности, разными путями введения поочередно (например, введение сначала соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и затем сопутствующего лекарственного средства, или в обратном порядке) и т. п.

Дозу сопутствующего лекарственного средства можно надлежащим образом определить на основе дозы, используемой в клинических условиях. Отношение смешивания соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства с можно надлежащим образом определить в зависимости от субъекта, которому его вводят, пути введения, целевого заболевания, симптома, комбинации и т. п.

Например, содержание соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата и обычно равно примерно от 0,01 до 100 мас.%, предпочтительно примерно от 0,1 до 50 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,5 до 20 мас.% в пересчете на весь препарат.

Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата и обычно равно примерно от 0,01 до 100 мас.%, предпочтительно примерно от

0,1 до 50 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,5 до 20 мас.% в пересчете на весь препарат.

Содержание добавок, таких как носитель и т. п., в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата и обычно равно примерно от 1 до 99,99 мас.%, предпочтительно примерно от 10 до 90 мас.% в пересчете на весь препарат.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство можно по отдельности приготовить в виде препаратов, их содержания сходны с указанными выше.

Способ получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описан ниже.

Являющееся сырьем соединение и используемый реагент и соединение, полученное на каждой стадии в следующем способе получения, каждое может быть в форме соли, и примеры такой соли включают сходные с солями соединения, описываемого формулой (I) и т. п.

Если соединение, полученное на каждой стадии, находится в свободной форме, его можно превратить в обычную соль по общеизвестной методике. Если соединение, полученное на каждой стадии, является солью, его можно превратить в обычную свободную форму или в другую соль по общеизвестной методике.

Соединение, полученное на каждой стадии, можно использовать сразу, как реакционную смесь или как неочищенный продукт в следующей реакции. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, можно выделить из реакционной смеси и очистить по общеизвестной методике, например, с помощью средств разделения, таких как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, жидкостная экстракция, фракционная дистилляция, колоночная хроматография и т. п.

Если являющееся сырьем соединение и реагент, используемый на каждой стадии, имеются в продаже, имеющийся в продаже продукт также можно использовать сразу.

На каждой стадии реакции время реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно равно 1 мин - 48 ч, предпочтительно 10 мин - 8 ч, если не указано иное.

На каждой стадии реакции температура реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, она обычно равна -78°C - 300°C , предпочтительно -78°C - 150°C , если не указано иное.

На каждой стадии реакции давление в реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно равно 1 атм. - 20 атм., предпочтительно 1 атм. - 3 атм., если не указано иное.

На каждой стадии реакции можно использовать микроволновый синтезатор, такой как Initiator производства фирмы Biotage и т. п. Хотя температура реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, она обычно равна

комнатной температуре - 300°C, предпочтительно 50°C - 250°C, если не указано иное. Хотя на каждой стадии реакции время реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно равно 1 мин - 48 ч, предпочтительно 1 мин - 8 ч, если не указано иное.

На каждой стадии реакции реагент используется в количестве, равном 0,5 экв. - 20 экв., предпочтительно 0,8 экв. - 5 экв. в пересчете на субстрат, если не указано иное. Если реагент используется в качестве катализатора, реагент используется в количестве, равном 0,001 экв. - 1 экв., предпочтительно 0,01 экв. - 0,2 экв. в пересчете на субстрат. Если реагент используется в качестве растворителя для реакции, реагент используется в количестве, необходимом для растворителя.

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят без растворителя, или путем растворения или суспендирования являющегося сырьем соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают описанные в примерах и следующие растворители.

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т. п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т. п.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т. п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т. п.;

амиды: N, N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т. п.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и т. п.;

нитрилы: ацетонитрил и т. п.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т. п.;

ароматические органические основания: пиридин и т. п.;

ангидриды: уксусный ангидрид и т. п.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т. п.;

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и т. п.;

сложные эфиры: этилацетат и т. п.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т. п.;

вода.

Указанный выше растворитель можно использовать в виде смеси двух или большего количества их типов в подходящем соотношении.

Если в реакции на каждой стадии используется основание, его примеры включают описанные в примерах и следующие основания.

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и т. п.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и т. п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т. п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т. п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т. п.;

литийорганические соединения: н-бутиллитий и т. п.

Если в реакции на каждой стадии используется кислота или кислотный катализатор, его примеры включают описанные в примерах и следующие кислоты и кислотные катализаторы.

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т. п.;

кислота Льюиса: комплекс трифторид бора - диэтиловый эфир, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т. п.

Если не указано иное, каждую стадию реакции проводят по общеизвестной методике, например, по методике, описанной в публикациях Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol,13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol,14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism и Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol,1 -Vol,14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 и т. п., или по методике, описанной в примерах.

На каждой стадии реакцию введения или удаления защитной группы функциональной группы проводят по общеизвестной методике, например, по методике, описанной в публикациях "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed". Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) и т. п., или по методике, описанной в примерах.

Примеры защитной группы гидроксигруппы спирта и т. п. и фенольной гидроксигруппы включают защитные группы типа простого эфира, такие как метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и т. п.; защитные группы типа карбоксилатного сложного эфира, такие как ацетат и т. п.; защитные группы типа сульфонатного сложного эфира, такие как метансульфонат и т. п.; защитные группы типа карбонатного сложного эфира, такие как трет-бутилкарбонат и т. п. и т. п.

Примеры защитной группы карбонильной группы альдегида включают защитные группы типа ацетала, такие как диметилацеталь и т. п.; циклические защитные группы типа ацетала, такие как 1,3-диоксан и т. п. и т. п.

Примеры защитной группы карбонильной группы кетона включают защитные группы типа кетала, такие как диметилкеталь и т. п.; циклические защитные группы типа кетала, такие как 1,3-диоксан и т. п.; защитные группы типа оксима, такие как O-метилоксим и т. п.; защитные группы типа гидразона, такие как N, N-диметилгидразон и т. п. и т. п.

Примеры защитной группы карбоксигруппы включают защитные группы типа сложного эфира, такие как метиловый эфир и т. п.; защитные группы типа амида, такие как N, N-диметиламид и т. п. и т. п.

Примеры защитной группы тиола включают защитные группы типа простого эфира, такие как бензилтоэфир и т. п.; защитные группы типа сложного эфира, такие как тиацетат, тиокарбонат, тиокарбамат и т. п. и т. п.

Примеры защитной группы аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т. п. включают защитные группы типа карбамата, такие как бензилкарбамат и т. п.; защитные группы типа амида, такие как ацетамид и т. п.; защитные группы типа алкиламина, такие как N-трифенилметиламин и т. п.; защитные группы типа сульфонида, такие как метансульфонида и т. п. и т. п.

Защитные группы можно удалить по общеизвестной методике, например, путем применения методики с использованием кислоты, остова, ультрафиолетового излучения, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, тетрабутиламмонийфторида, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилйодида, триметилсилилбромид) и т. п., методики восстановления и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию восстановления, примеры используемого восстановительного реагента включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H), борогидрид натрия, тетраметиламмоний триацетоксиборогидрид и т. п.; бораны, такие как комплекс боран - тетрагидрофуран и т. п.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; триэтилсилан и т. п. Если восстанавливают двойную или тройную углерод-углеродную связь, можно использовать методику с использованием катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара и т. п..

Если на каждой стадии проводят реакцию окисления, примеры используемого окислительного реагента включают пероксиды, такие как m-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т. п.; перхлораты, такие как тетрабутиламмонийперхлорат и т. п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т. п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т. п.; перйодаты, такие как перйодат натрия и т. п.; содержащие гипервалентный йод реагенты, такие как иодозилбензол и т. п.; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и т. п.; свинец, такие как

тетраацетат свинца и т. п.; реагенты, содержащие хром, такие как пиридинийхлорхромат (PCC), пиридинийдихромат (PDC), реагент Джонса и т. п.; галогениды, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т. п.; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию радикальной циклизации, примеры используемого радикального инициатора включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN) и т. п.; растворимые в воде радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA) и т. п.; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; бензоилпероксид и т. п. Примеры используемого радикального реагента включают трибутилстаннан, тристриметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, самариййодид и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию Виттига, примеры используемого реагента Виттига включают алкилиденфосфораны и т. п. Алкилиденфосфораны можно получить по общеизвестной методике, например, по реакции соли фосфония с сильным основанием.

Если на каждой стадии проводят реакцию Хорнера-Эммонса, примеры используемого реагента включают фосфоноацетаты, такие как метилдиметилфосфоноацетат, этилдиэтилфосфоноацетат и т. п.; и основания, такие как гидриды щелочного металла, литийорганические соединения и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию Фриделя-Крафтса, комбинацию кислоты Льюиса и хлорангидрида кислоты или комбинацию кислоты Льюиса и алкилирующего реагента (например, алкилгалогенид, спирт, олефин и т. п.) используют в качестве реагента. Альтернативно, органическую кислоту или неорганическую кислоту также можно использовать вместо кислоты Льюиса, и ангидрид, такой как искусственный ангидрид и т. п. также можно использовать вместо хлорангидрида кислоты.

Если на каждой стадии проводят реакцию ароматического нуклеофильного замещения, нуклеофил (например, амин, имидазол и т. п.) и основание (например, органическое основание и т. п.) используют в качестве реагента.

Если на каждой стадии проводят реакцию нуклеофильного присоединения карбоаниона, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакцию присоединения Михаэля) карбоаниона или реакцию нуклеофильного замещения карбоанионом, примеры основания используемого для образования карбоаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию Гриньяра, примеры используемого реагента Гриньяра включают арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид и т. п.; и алкилмагнийгалогениды, такие как метилмагнийбромид и т. п. Реагент Гриньяра можно получить по общеизвестной методике, например, по реакции алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

Если на каждой стадии проводят реакцию конденсации Кновенагеля, соединение, содержащее активированную метиленовую группу с двумя электроноакцепторными группами (например, малоновая кислота, диэтилмалонат, малонитрил и т. п.) и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание) используют в качестве реагента.

Если на каждой стадии проводят реакцию Вильсмайера-Хака, фосфорилхлорид и амидное производное (например, N, N-диметилформамид и т. п.) используют в качестве реагента.

Если на каждой стадии проводят реакцию азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната, примеры используемого азидирующего реагента включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и т. п. Например, для реакции азидирования спирта используют методику с применением дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), используют методику с применением триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию восстановительного аминирования, примеры используемого восстановительного реагента включают триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и т. п. Если субстратом является амин, примеры используемого карбонила включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и т. п., и кетоны, такие как циклогексанон и т. п. Если субстратом является карбонил, примеры используемого амина включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и т. п.; вторичные амины, такие как диметиламин и т. п. и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию Мицунобу, азодикарбоксилат (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т. п.) и фосфин (например, трифенилфосфин, трибутилфосфин и т. п.) используют в качестве реагента.

Если на каждой стадии проводят реакцию этерификации, реакцию амидирования или реакцию образования мочевины, примеры используемого реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислоты, бромангидриды кислот и т. п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активированные сложные эфиры, сульфаты и т. п. Примеры реагента для активации карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие реагенты, такие как N-(3-(диметиламино)пропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид (WSC HCl) и т. п.; триазиновые конденсирующие реагенты, такие как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид n-гидрат (DMT-MM) и т. п.; карбонатные конденсирующие реагенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и т. п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфониевую соль (реагент BOP); 2-хлор-1-метилпиридиниййодид (реагент Мукаями); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т. п.; O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU); серную кислоту; их комбинации и т. п. Если используют карбодиимидный конденсирующий реагент, то к реакционной

системе можно добавить добавку, такую как 1-гидроксибензотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т. п..

Если на каждой стадии проводят реакцию сочетания, примеры используемого содержащего металл катализатора включают соединения палладия, такие как ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценхлорид палладия(II) и т. п.; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0) и т. п.; соединения родия, такие как трис(трифенилфосфин)родий(III)хлорид и т. п.; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди(I) и т. п.; соединения платины и т. п. Кроме того, к реакционной системе можно добавить основание и его примеры включают неорганические основания и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию тиокарбонилирования, пентасульфид фосфора обычно используют в качестве тиокарбонилирующего реагента. Альтернативно, реагент, содержащий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона) и т. п.) также можно использовать вместо пентасульфида фосфора.

Если на каждой стадии проводят реакцию Воля-Циглера, примеры используемого галогенирующего реагента включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и т. п. Кроме того, реакцию можно ускорить путем добавления к реакционной системе радикального инициатора, такого как тепло, свет, бензоилпероксид, азобисизобутиронитрил и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию галогенирования гидроксигруппы, примеры используемого галогенирующего реагента включают галогенводородные кислоты и галогенангидриды неорганических кислот, в частности, хлористоводородную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т. п. для хлорирования, 48% бромистоводородную кислоту и т. п. для бромирования. Кроме того, можно использовать методику получения алкилгалогенида по реакции спирта с трифенилфосфином и тетрачлоридом углерода или тетрабромидом углерода и т. п.. Альтернативно, можно использовать методику получения алкилгалогенида в две стадии, включающие превращение спирта в соответствующий сульфонат и затем реакцию сульфоната с бромидом лития, хлорид лития или йодид натрия.

Если на каждой стадии проводят реакцию Арбузова, примеры используемого реагента включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и т. п.; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и т. п.

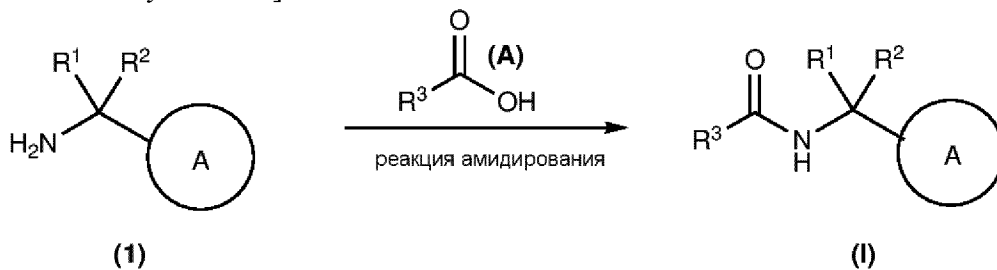
Если на каждой стадии проводят реакцию этерификации сульфоната, примеры используемого сульфонизирующего реагента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и т. п.

Если на каждой стадии проводят реакцию гидролиза, кислоту или основание используют в качестве реагента. Для реакции кислотного гидролиза трет-бутиловый эфир, муравьиная кислота, триэтилсилан и т. п. можно добавить к восстановительно захваченному трет-бутильному катиону, который является побочным продуктом.

Если на каждой стадии проводят реакцию дегидратации, примеры использующегося дегидратирующего реагента включают серную кислоту, дипентаоксид фосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и т. п.

Соединение (I) можно получить из соединения (1) по следующей стадии получения А.

[Стадия получения А]



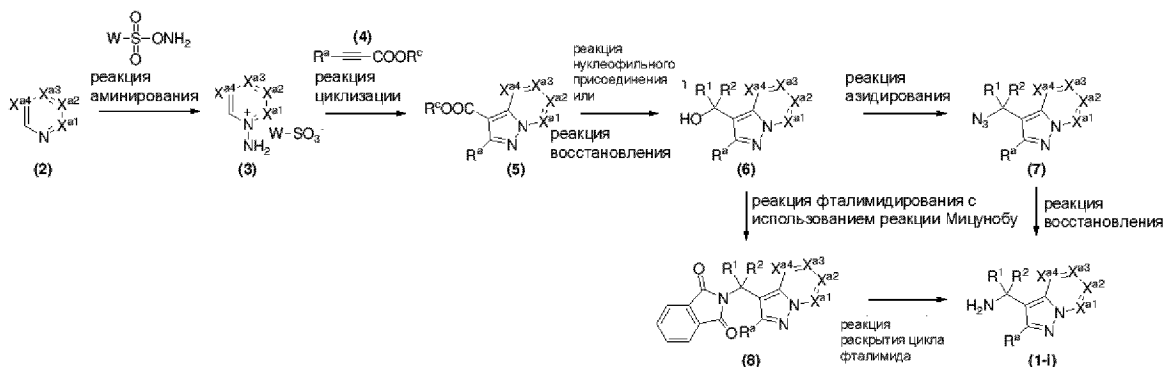
где каждый символ является таким, как определено выше.

Соединение (I) можно получить путем введения соединения (1) в реакцию амидирования с соединением (А).

Соединение (1) можно получить, например, по следующей стадии получения В - Н или по аналогичной методике. Соединение (А) можно получить по общеизвестной методике.

Из числа соединений (1), соединение (1-і) можно получить из соединения (2) по следующей стадии получения В.

[Стадия получения В]



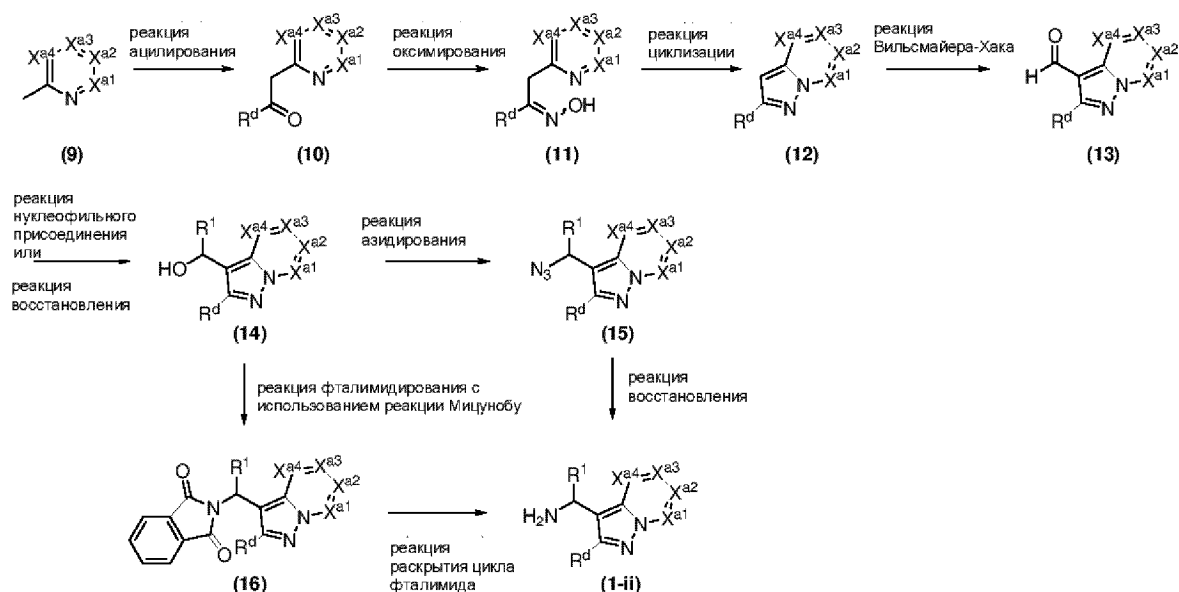
где R^c означает C₁₋₆ алкильную группу, W означает гидроксигруппу или 2,4,6-триметилфенильную группу, и другие символы являются такими, как определено выше.

Соединение (3) можно получить путем введения соединения (2) в реакцию аминирования. Примеры использующегося реагента включают О-(2,4,6-триметилбензолсульфонил)гидроксиламин, гидроксиламин-О-сульфоновую кислоту и т. п. Соединение (5) можно получить путем введения соединения (3) в реакцию циклизации

с соединением (4). Примеры использующегося реагента включают карбонат калия и т. п. Соединение (6) можно получить путем введения соединения (5) в реакцию нуклеофильного присоединения или в реакцию восстановления (в случае, если R^1 и R^2 оба означают атомы водорода). Альтернативно, соединение (6) также можно получить путем превращения сложноэфирного фрагмента соединения (5) в соответствующий ангидрид (содержащий смешанный ангидрид) или галогенангидрид кислоты и введения полученного соединения в реакцию нуклеофильного присоединения или в реакцию восстановления (в случае, если R^1 и R^2 оба означают атомы водорода). Соединение (7) можно получить путем введения соединения (6) в реакцию азидирования. Соединение (1-i) можно получить путем введения соединения (7) в реакцию восстановления. Примеры использующегося реагента включают трифенилфосфин и т. п. Соединение (8) можно получить путем введения соединения (6) в реакцию фталимидирования с использованием реакции Мицунобу. Соединение (1-i) также можно получить путем введения соединения (8) в реакцию раскрытия цикла фталимида. Примеры использующегося реагента включают гидразинмоногидрат и т. п.

Из числа соединений (1), соединение (1-ii) можно получить из соединения (9) по следующей стадии получения С.

[Стадия получения С]

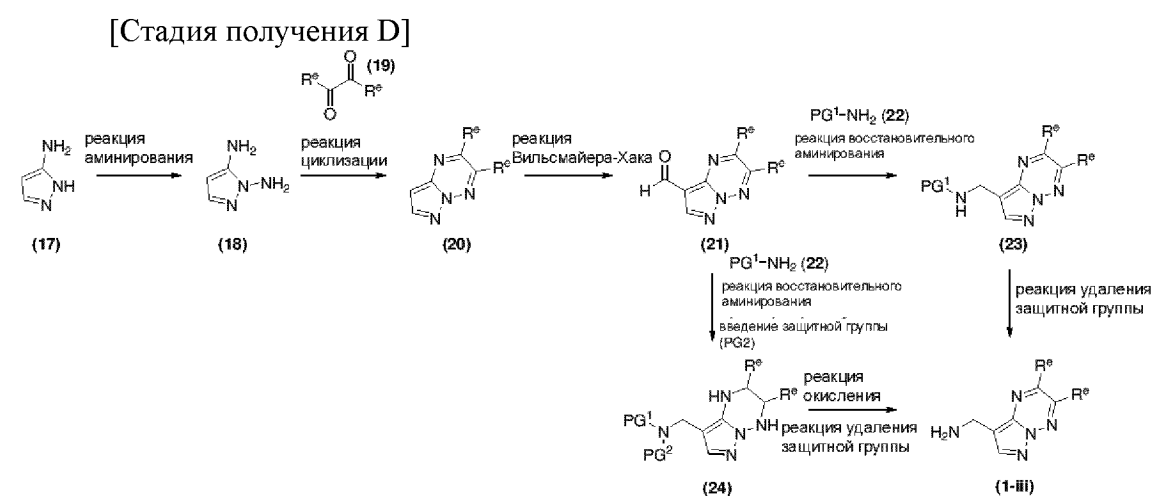


где R^d означает необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу и другие символы являются такими, как определено выше.

Соединение (10) можно получить путем введения соединения (9) в реакцию ацилирования. Примеры использующегося ацилирующего реагента включают этилацетат и т. п., и примеры использующегося основания включают гексаметилдисилазид лития и т. п. Соединение (11) можно получить путем введения соединения (10) в реакцию оксимирования. Примеры использующегося реагента включают гидросиламингидрохлорид и т. п. Соединение (12) можно получить путем введения соединения (11) в реакцию циклизации. Примеры использующегося реагента включают

комбинацию трифторуксусного ангидрида и хлорида железа и т. п. Соединение (13) можно получить путем введения соединения (12) в реакцию Вильсмайера-Хака. Соединение (14) можно получить путем введения соединения (13) в реакцию нуклеофильного присоединения или в реакцию восстановления (в случае, если R^1 означает атом водорода). Соединение (15) можно получить путем введения соединения (14) в реакцию азидирования. Соединение (1-ii) можно получить путем введения соединения (15) в реакцию восстановления. Соединение (16) можно получить путем введения соединения (14) в реакцию фталимидирования с использованием реакции Мицунобу. Соединение (1-ii) также можно получить путем введения соединения (16) в реакцию раскрытия цикла фталимида.

Из числа соединений (1), соединение (1-iii) можно получить из соединения (17) по следующей стадии получения D.

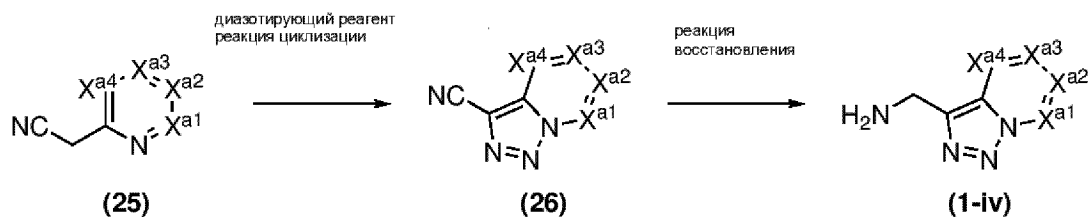


где R^e означает атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, и PG^1 и PG^2 оба означают защитную группу аминогруппы.

Соединение (18) можно получить путем введения соединения (17) в реакцию аминирования. Примеры используемого реагента включают гидроксил-О-сульфоновую кислоту и т. п. Соединение (20) можно получить путем введения соединения (18) в реакцию циклизации с соединением (19). Соединение (21) можно получить путем введения соединения (20) в реакцию Вильсмайера-Хака. Соединение (23) можно получить путем введения соединения (21) в реакцию восстановительного аминирования с соединением (22). Соединение (1-iii) можно получить путем введения соединения (23) в реакцию удаления защитной группы. Соединение (24) можно получить путем введения соединения (21) в реакцию восстановительного аминирования с соединением (22), затем в реакцию удаления защитной группы (PG^2). Соединение (1-iii) также можно получить путем введения соединения (24) в реакцию окисления, затем в реакцию удаления защитной группы. Примеры используемого в реакции окисления окислительного реагента включают диоксид марганца и т. п.

Из числа соединений (1), соединение (1-iv) можно получить из соединения (25) по следующей стадии получения E.

[Стадия получения E]

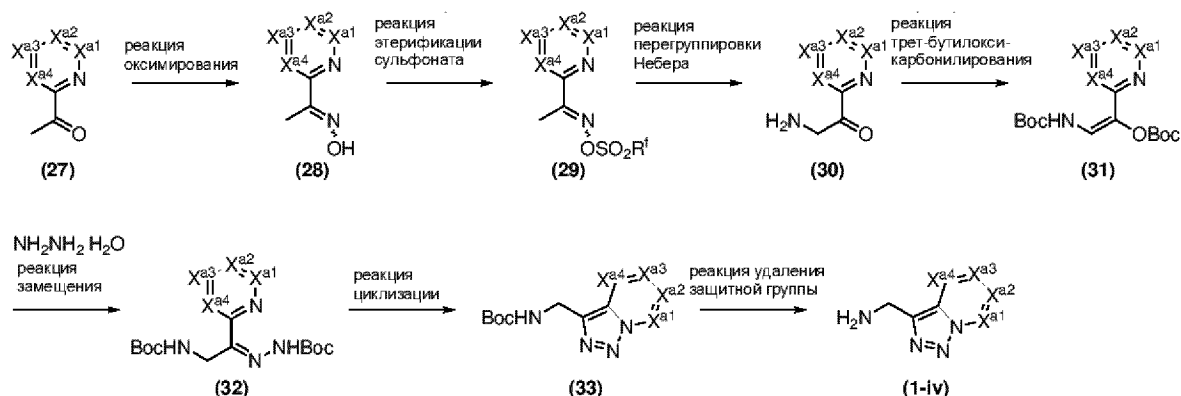


где каждый символ является таким, как определено выше.

Соединение (26) можно получить путем введения соединения (25) в реакцию циклизации с использованием диазотирующего реагента. Примеры используемого диазотирующего реагента включают 4-ацетамидобензолсульфонилазид и т. п. Соединение (1-iv) можно получить путем введения соединения (26) в реакцию восстановления. Примеры используемого реагента включают комбинацию хлорида кобальта и борогидрида натрия и т. п.

Альтернативно, соединение (1-iv) также можно получить из соединения (27) по следующей стадии получения F.

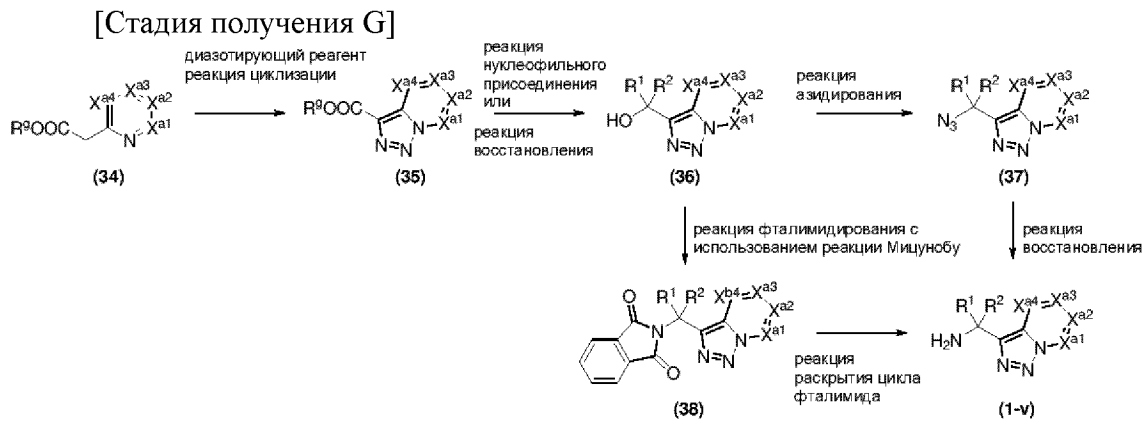
[Стадия получения F]



где $R^f\text{SO}_2^-$ означает C_{1-6} алкилсульфонильную группу или C_{6-14} арилсульфонильную группу и другие символы являются такими, как определено выше.

Соединение (28) можно получить путем введения соединения (27) в реакцию оксимирования. Соединение (29) можно получить путем введения соединения (28) в реакцию этерификации сульфоната. Соединение (30) можно получить путем введения соединения (29) в реакцию перегруппировки Небера. Примеры используемого реагента включают гидрид натрия и т. п. Соединение (31) можно получить путем введения соединения (30) в реакцию трет-бутилоксикарбонилирования. Соединение (32) можно получить путем введения соединения (31) в реакцию замещения с гидразином. Соединение (33) можно получить путем введения соединения (32) в реакцию циклизации. Примеры используемого реагента включают йодбензолдиацетат и т. п. Соединение (1-iv) можно получить путем введения соединения (33) в реакцию удаления защитной группы.

Из числа соединений (1), соединение (1-v) можно получить из соединения (34) по следующей стадии получения G.

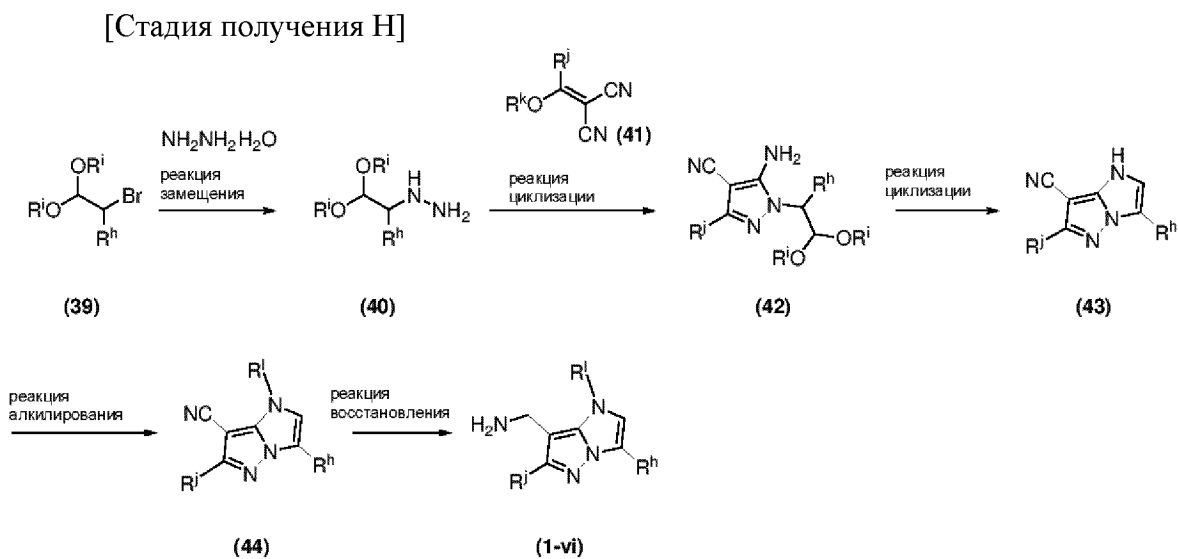


где R^g означает C_{1-6} алкильную группу, и другие символы являются такими, как определено выше.

Соединение (35) можно получить путем введения соединения (34) в реакцию циклизации с использованием диазотирующего реагента. Соединение (36) можно получить путем введения соединения (35) в реакцию нуклеофильного присоединения или в реакцию восстановления (в случае, если R^1 и R^2 оба означают атомы водорода). Соединение (37) можно получить путем введения соединения (36) в реакцию азидирования. Соединение (1-v) можно получить путем введения соединения (37) в реакцию восстановления. Соединение (38) можно получить путем введения соединения (36) в реакцию фталимирования с использованием реакции Мицунобу. Соединение (1-v) также можно получить путем введения соединения (38) в реакцию раскрытия цикла фталимида.

Соединение (1-v), где R^1 и R^2 оба означают атомы водорода, является таким, как соединение (1-iv).

Из числа соединений (1), соединение (1-vi) можно получить из соединения (39) по следующей стадии получения H.



где R^h и R^j все означают атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, и R^i , R^k и R^l все означают необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу.

Соединение (40) можно получить путем введения соединения (39) в реакцию замещения гидразином. Соединение (42) можно получить путем введения соединения (40) в реакцию циклизации с соединением (41). Соединение (43) можно получить путем введения соединения (42) в реакцию циклизации. Примеры используемого реагента включают серную кислоту и т. п. Соединение (44) можно получить путем введения соединения (43) в реакцию алкилирования. Соединение (1-vi) можно получить путем введения соединения (44) в реакцию восстановления. Примеры используемого реагента включают никель Ренея и т. п.

В полученном таким образом соединении (I) внутримолекулярную функциональную группу также можно превратить в конечную функциональную группу с помощью комбинации общеизвестных химических реакций. Примеры химической реакции включают реакцию окисления, реакцию восстановления, реакцию алкилирования, реакцию ацилирования, реакцию образования мочевины, реакцию гидролиза, реакцию аминирования, реакцию этерификации, реакцию арильного сочетания, реакцию удаления защитной группы и т. п.

Соединение (I), полученное по указанной выше методике получения можно выделить и очищать с помощью известных средства, таких как жидкостная экстракция, изменение pH жидкости, фазовый перенос, кристаллизация, перекристаллизация и хроматография.

Если соединение (I) содержит оптический изомер, стереоизомер, региоизомер и поворотный изомер, эти соединения также включены в число соединений (I) и каждое можно получить в виде отдельного продукта общеизвестной методике синтеза или методике разделения. Например, если соединение (I) обладает оптическим изомером, оптический изомер, выделенный из соединения, также включен в число соединений (I).

В настоящем изобретении оптический изомер можно получить по общеизвестной методике.

Соединение (I) может быть кристаллом.

Кристалл соединения (I) (ниже в настоящем изобретении иногда сокращенно обозначается, как кристалл, предлагаемый в настоящем изобретении) можно получить кристаллизацией соединения (I) путем использования общеизвестной методики кристаллизаций.

Кристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает превосходными физико-химическими характеристиками (такими как, температура плавления, растворимость, стабильность) и биологическими характеристиками (например, фармакокинетикой (всасываемость, распределение, метаболизм, выведение), проявление эффективности) и является весьма пригодным в качестве лекарственного средства.

Примеры

Настоящее изобретение подробно описано ниже с помощью примеров, экспериментальных примеров и примеров препаратов. Однако примеры не ограничивают настоящее изобретение и примеры можно изменить в объеме настоящего изобретения.

"Комнатная температура" в последующих примерах обычно равна от примерно 10°C до примерно 35°C. Отношение смешивания растворителей является объемным, если не указано иное, и выраженное в процентах значение является массовым, если не указано иное.

Элюирование с помощью колоночной хроматографии в примерах проводили под контролем TLC (тонкослойная хроматография), если не указано иное. При исследовании с помощью TLC в качестве пластины для TLC использовали 60 F₂₅₄ производства фирмы Merck, растворитель, использующийся в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии, использовали в качестве элюента и для детектирования использовали UV детектор. В колоночной хроматографии на силикагеле указание на NH означает указание на использование связанного с аминопропилсиланом силикагеля. В препаративной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), указание на C18 означает указание на использование связанного с октадецилом силикагеля. Отношение для элюирующего растворителя, если не указано иное, является объемным.

Для анализа с помощью ¹H NMR использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговое название) и т. п. Пики гидроксигруппы, аминогрупп и т. п., обладающие очень слабыми сигналами протонов, описаны не всегда.

MS исследовали с помощью LC/MS. В качестве методики ионизации использовали методику ESI или методику APCI. Данные показывают реальное измеренное значение (найдено). Хотя обычно наблюдается пик молекулярного иона, иногда наблюдается пик иона-фрагмента. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик иона-фрагмента.

Значение для элементного анализа (найдено анализом) описано, как рассчитанное значение (рассчитано) и реальное измеренное значение (найдено).

Порошковые рентгенограммы снимали с помощью Rigaku Ultima IV (Rigaku, Токуо, Япон) с использованием излучения Copper K-альфа.

В приведенных ниже примерах использовали следующие аббревиатуры.

mp: температура плавления

MS: масс-спектр

M: молярная концентрация

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

¹H NMR: протонный ядерный магнитный резонанс

LC/MS: жидкостная хроматография-масс-спекроскопия

ESI: ионизация электрораспылением

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуронийгексафторфосфат

DPPA: дифенилфосфорилазид

TFA: трифторуксусная кислота

DIPEA: N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

DMA: N, N-диметилацетамид

DMF: N, N-диметилформаид

HOBT: 1H-бензотриазол-1-ол

HOBT H₂O: 1H-бензотриазол-1-ол гидрат

THF: тетрагидрофуран

WSC HCl: N-(3-(диметиламино)пропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид

Woc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат

DBU: 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин

TEA: триэтиламин

Пример 1

N-((6-фтор[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид
A) 6-фтор[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

К смеси 2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетонитрила (681 мг), 4-ацетамидобензолсульфонилазида (1441 мг) и ацетонитрила (15 мл) добавляли DBU (0,897 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К раствору реакционной смеси добавляли этилацетат и смесь промывали водой. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (683 мг).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (1H, ddd, J=9,8, 7,9, 2,1 Hz), 8,35 (1H, ddd, J=9,7, 5,0, 0,8 Hz), 9,80 (1H, ddd, J=3,8, 2,1, 0,8 Hz).

B) N-((6-фтор[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 6-фтор[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (200 мг), хлорида кобальта(II) (240 мг) и метанола (5 мл) небольшими порциями при 0°C добавляли борогидрид натрия (233 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К раствору реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту при 0°C и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DMA (5 мл) и к раствору реакционной смеси добавляли 4-(трифторметокси)бензоилхлорид (0,292 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор реакционной смеси выливали в воду и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (23 мг).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,85 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,53 (1H, ddd, $J=9,8, 8,0, 1,9$ Hz), 7,96-8,04 (2H, m), 8,08-8,16 (1H, m), 9,31 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 9,35-9,40 (1H, m).

Пример 2

N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид

А) этил-4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

К смеси этил (3-метилпиридин-2-ил)ацетата (1,00 г), DBU (0,925 мл) и ацетонитрила (20 мл) небольшими порциями при 0°C добавляли 4-ацетамидобензолсульфонилазид (1,341 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, раствор реакционной смеси выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (800 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,2.

В) (4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанол

К смеси алюмогидрида лития (185 мг) и THF (10 мл) добавляли раствор этил-4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (500 мг) в THF (10 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к раствору реакционной смеси добавляли декагидрат сульфата натрия. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (398 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164,1.

С) 2-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

К смеси (4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанола (390 мг), трибутилфосфина (580 мг), 1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (387 мг) и THF (10 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил) азодикарбоксилат (1120 мг) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом и получали искомое соединение (406 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,1.

Д) 1-(4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанамин

К смеси 2-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (400 мг) и этанола (2 мл) добавляли гидразинмоногидрат (2 мл) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и получали искомое соединение (270 мг).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,68 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,97-7,05 (1H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 8,80 (1H, dd, $J=6,8, 0,8$ Hz), 8,93 (2H, brs).

Е) N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 1-(4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанамина (100 мг) и DMA (5 мл) добавляли 4-(трифторметокси)бензоилхлорид (0,486 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (84,3 мг).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,66 (3H, s), 4,94 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,44 (2H, dd, $J=8,9, 0,9$ Hz), 7,96-8,05 (2H, m), 8,84-8,92 (1H, m), 9,10 (1H, t, $J=4,9$ Hz).

Пример 6

6-(дифторметокси)-5-фтор-N-(пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-илметил)никотинамид (это соединение также называется, как 6-(дифторметокси)-5-фтор-N-[[пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид)

А) метилпиразоло[1,5-б]пиридазин-3-карбоксилат

К смеси пиридазина (3,0 г) и дихлорметана (30 мл) добавляли раствор О-(2,4,6-триметилбензолсульфонил)гидроксиламина (8,06 г) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF (20 мл) и к раствору добавляли метилпропионат (4,72 г) и карбонат калия (15,5 г) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (3,35 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.

В) пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-илметанол

К смеси метилпиразоло[1,5-б]пиридазин-3-карбоксилата (4,80 г) и дихлорметана (300 мл) по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (1 М раствор в толуоле, 96,6 мл) в атмосфере азота при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К раствору реакционной смеси добавляли метанол (50 мл) при -78°C и полученное нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном и метанолом. Фильтрат промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (1,75 г).

MS: $[M+H]^+$ 150,1.

C) 3-(азидометил)пиразоло[1,5-b]пиридазин

Смесь пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметанола (5,30 г), DPPA (11,7 г), DBU (7,03 г) и толуола (150 мл) перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли 1 М хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (2,88 г).

MS: $[M+H]^+$ 175,1.

D) 1-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид

Смесь 3-(азидометил)пиразоло[1,5-b]пиридазина (4,40 г), трифенилфосфина (13,3 г), THF (40 мл) и 25% водного раствора аммиака (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали, к полученному остатку добавляли 4 М хлорид водорода/1,4-диоксан (80 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли этилацетат. Полученный осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (4,63 г).

MS: $[M+H]^+$ 149,1.

E) 6-(дифторметокси)-5-фтор-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид

К смеси 6-(дифторметокси)-5-фторникотиновой кислоты (1,346 г) и DMF (40 мл) добавляли 1-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид (1,00 г), TEA (2,265 мл), WSC HCl (1,246 г) и HOBT H₂O (1,244 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (1,22 г).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,65 (2H, d, J=5,3 Hz), 7,21 (1H, dd, J=9,0, 4,1 Hz), 7,52-8,03 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J=10,9, 1,9 Hz), 8,37 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Hz), 8,42 (1H, dd, J=4,5, 1,9 Hz), 8,54 (1H, d, J=1,9 Hz), 9,21 (1H, t, J=5,1 Hz).

Полученный кристалл характеризовался специфическими пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2-тета (угол дифракции), равных 7,8°±0,2°, 14,2°±0,2°, 14,6°±0,2°, 15,0°±0,2°, 15,6°±0,2°, 18,0°±0,2°, 19,4°±0,2°, 21,8°±0,2°, 22,4°±0,2°, 23,6°±0,2°, 26,8°±0,2°, 28,3°±0,2° и 29,3°±0,2°.

Пример 8

5-хлор-6-(дифторметокси)-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид

К смеси 5-хлор-6-(дифторметокси)никотиновой кислоты (1635 мг) и DMF (30 мл) добавляли 1-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид (900 мг), TEA (2,038 мл), WSC HCl (1121 мг) и HOBt H₂O (896 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (1,21 г).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,65 (2H, d, J=5,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J=9,0, 4,5 Hz), 7,53-8,05 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,33-8,45 (2H, m), 8,48 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J=1,9 Hz), 9,20 (1H, t, J=5,3 Hz).

Пример 13

3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид (это соединение также называется, как 3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид)

А) 3-(азидометил)[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин

К смеси метилпиридин-2-илацетата (5,43 г), 4-ацетамидобензолсульфонилазид (10,36 г) и ацетонитрила (100 мл) добавляли DBU (6,50 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор реакционной смеси выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали этилацетатом и гексаном и получали неочищенный продукт (7,70 г). К смеси алюмогидрида лития (0,418 г) и THF (30 мл) добавляли раствор части (1,5 г) неочищенного продукта в THF (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, к раствору реакционной смеси добавляли декагидрат сульфата натрия и нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (879 мг). К смеси полученного остатка (878 мг) и THF (24 мл) добавляли DBU (1,863 мл) и DPPA (2,66 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. К смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (865,6 мг).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,90 (2H, s), 7,22 (1H, td, J=6,9, 0,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,7, 6,8 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,7 Hz), 9,09 (1H, d, J=7,2 Hz).

В) 1-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метанамин

Смесь 3-(азидометил)[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридина (1,41 г), THF (18 мл), воды (3,60 мл) и трифенилфосфина (2,55 г) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и получали искомое соединение (1,178 г).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,88 (2H, brs), 4,09 (2H, s), 7,11 (1H, td, $J=6,9, 0,9$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J=8,9, 6,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 8,97 (1H, d, $J=7,2$ Hz).

С) 3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

Смесь 1-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанамина (1,20 г), DMA (35 мл), 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (2,178 г), WSC HCl (1,863 г), HOBT (1,313 г) и TEA (4,52 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и воду и полученный осадок собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (2,18 г).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,87 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 7,17 (1H, td, $J=6,8, 1,1$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J=8,9, 6,6$ Hz), 7,63-7,74 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J=11,3, 1,9$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 9,03 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 9,38 (1H, t, $J=5,3$ Hz).

Полученный кристалл характеризовался специфическими пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2-тета, равных $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Пример 16

3-фтор-N-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

А) этилпиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксилат

К смеси гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (33,9 г) и воды (100 мл) добавляли карбонат натрия (17,20 г) при 0°C до установления pH смеси, равного 6. К раствору реакционной смеси добавляли пиразин (20,0 г) при 0°C и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, и подвергали азеотропной перегонке с толуолом и получали остаток. Смесь полученного остатка (53,7 г), DMF (499 мл), этилпропиолата (37,9 мл) и карбоната калия (69,0 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и полученный осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой, и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали через NH силикагель. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и силикагель колоночная хроматография (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (1,91 г).

MS: $[M+H]^+$ 191,9.

В) пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновая кислота

К смеси этилпиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксилата (1,30 г), THF (7,56 мл) и этанола (3,78 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (8,16 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и к раствору реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (8,2 мл) при 0°C до установления pH смеси, равного 6. Полученный осадок собирали фильтрованием и полученное твердое вещество промывали водой и получали искомое соединение (1,06 г).

MS: $[M+H]^+$ 164,0.

С) 3-(азидометил)пиразоло[1,5-а]пиразин

К смеси пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (2,11 г) и THF (400 мл) добавляли 4-метилморфолин (1,706 мл) и изобутилхлорформиат (2,013 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат по каплям добавляли к смеси борогидрида натрия (0,734 г) и этанола (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, к раствору реакционной смеси добавляли 6 М хлористоводородную кислоту и смесь концентрировали при пониженном давлении. К смеси полученного остатка и THF (120 мл) добавляли DPPA (5,56 мл) и DBU (5,85 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и подвергали распределению между этилацетатом и водой, и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (954 мг).

MS: $[M+H]^+$ 175,0.

Д) 1-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанамингидрохлорид

К смеси 3-(азидометил)пиразоло[1,5-а]пиразина (945 мг), THF (10 мл) и воды (2,0 мл) добавляли трифенилфосфин (1708 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор реакционной смеси концентрировали, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и к раствору добавляли смесь 4 М хлорид водорода/этилацетат (4,07 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и получали искомое соединение (629 мг).

MS: $[M+H]^+$ 149,0.

Е) 3-фтор-N-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 1-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанамингидрохлорида (1,00 г) и DMF (30 мл) добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойную кислоту (1,214 г), WSC HCl (1,557 г), HOBT (0,878 г) и TEA (2,265 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор реакционной смеси выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гептан и получали искомое соединение (503 мг).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,73 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 7,64-7,75 (1H, m), 7,79-7,86 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J=11,3, 1,9$ Hz), 8,14 (1H, s), 8,73 (1H, dd, $J=4,7, 0,9$ Hz), 9,24 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 9,32 (1H, d, $J=1,1$ Hz).

Пример 18

3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

A) этил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилат

К смеси этилпиридазин-3-илацетата (4,38 г), 4-ацетамидобензолсульфонилзида (7,60 г) и ацетонитрила (70 мл) шприцем по каплям добавляли DBU (4,82 г) при 0°C. Смеси давали нагреться до 30°C и перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и получали искомое соединение (4,53 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,0.

B) [1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметанол

К смеси этил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилат (2,10 г) и THF (150 мл) шприцем по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (1 М раствор в толуоле, 15,0 мл) в атмосфере азота при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, ей давали нагреться до -20°C и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли метанол (30 мл), нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и промывали с помощью THF и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и получали искомое соединение (0,82 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 151,0.

C) 3-(азидометил)[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин

Смесь [1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметанол (1,38 г), DPPA (3,04 г), DBU (1,82 г) и THF (50 мл) перемешивали в атмосфере азота при 30°C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли с помощью 1 М хлористоводородной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (1,52 г).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,92 (2H, s), 7,41-7,47 (1H, m), 8,62-8,69 (1H, m), 8,73-8,79 (1H, m).

D) 1-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид

Смесь 3-(азидометил)[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазина (1,52 г) и трифенилфосфин (4,55 г), THF (120 мл) и 25% водного раствора аммиака (30 мл) перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали, и к остатку добавляли смесь 4 М хлорид водорода/1,4-диоксан (80 мл) при 30°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч и раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (150 мл) и полученный осадок собирали фильтрованием, и сушили и получали искомое соединение (1,54 г).

MS: $[M+Na]^+$ 171,9.

Е) 3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (1304 мг) и DMA (30 мл) добавляли 1-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид (900 мг), HOBT (786 мг), WSC HCl (1115 мг) и TEA (2,70 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и воду при комнатной температуре и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из этилацетат/гексан и получали искомое соединение (1,318 г).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,86 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=9,0, 4,5$ Hz), 7,64-7,75 (1H, m), 7,79-7,89 (1H, m), 7,96 (1H, dd, $J=11,3, 1,9$ Hz), 8,58 (1H, dd, $J=9,2, 1,3$ Hz), 8,71 (1H, dd, $J=4,3, 1,7$ Hz), 9,42 (1H, t, $J=5,5$ Hz).

Пример 23

6-(дифторметокси)-5-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид

К смеси 6-(дифторметокси)-5-фторникотиновой кислоты (2,455 г) и DMA (60 мл) добавляли 1-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид (2,0 г), HOBT (1,747 г), WSC HCl (2,479 г) и TEA (6,01 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой. Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси диметилсульфоксид/2-пропанол/вода и получали искомое соединение (3,05 г).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,87 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=9,0, 4,5$ Hz), 7,79 (1H, t, $J=71,2$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J=10,9, 1,9$ Hz), 8,54-8,62 (2H, m), 8,71 (1H, dd, $J=4,3, 1,7$ Hz), 9,47 (1H, brs).

Пример 40

3-хлор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 3-хлор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (1,555 г) и DMA (35 мл) добавляли 1-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метанамингидрохлорид (1,0 г), HOBT

(0,874 г), WSC HCl (1,239 г) и TEA (3,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и воду и полученный осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (1,76 г).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,86 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=9,0, 4,5$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J=8,7, 1,1$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J=8,5, 2,1$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,58 (1H, dd, $J=9,0, 1,9$ Hz), 8,71 (1H, dd, $J=4,3, 1,7$ Hz), 9,44 (1H, t, $J=5,1$ Hz).

Пример 42

3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пирозин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид
А) (1E)-N-(((4-метилфенил)сульфонил)окси)-1-(пирозин-2-ил)этанамин

К смеси 1-(пирозин-2-ил)этанона (2,90 г) и этанола (40 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (2,475 г) и TEA (5,30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (3,46 г). К смеси полученного остатка (3,46 г) и пиридина (40 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (5,29 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и раствор реакционной смеси концентрировали. К полученному остатку добавляли этилацетат и смесь нейтрализовывали 2 М водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (4,77 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,1.

В) (E)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(пирозин-2-ил)винил-трет-бутилкарбонат

К этанолу (10 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 0,332 г) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К раствору реакционной смеси добавляли раствор (1E)-N-(((4-метилфенил)сульфонил)окси)-1-(пирозин-2-ил)этанамин (2,20 г) в смеси растворителей этанола (8 мл) и THF (5 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К раствору реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир (75 мл), и Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали 2 М хлористоводородной кислотой и водный слой концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (1,30 г). К смеси полученного остатка (1,30 г) и THF (10 мл) добавляли TEA (3,13 мл) и Wos_2O (2,61 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным

рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (300 мг).

MS: $[M+H]^+$ 338,1.

С) трет-бутил-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиазин-3-илметил)карбамат

К смеси (Е)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(пиазин-2-ил)винил трет-бутилкарбоната (300 мг) и этанола (5 мл) добавляли гидразинмоногидрат (223 мг). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали неочищенный продукт (166 мг). К смеси неочищенного продукта (164 мг) и ацетонитрила (6 мл) добавляли йодбензолдиацетат (158 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (55,7 мг).

MS: $[M+H]^+$ 250,0.

Д) 3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси трет-бутил-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиазин-3-илметил)карбамата (54,0 мг) и этанола (2 мл) по каплям добавляли 6 М хлористоводородную кислоту (0,181 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и раствор реакционной смеси концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом и получали остаток (40,2 мг). К смеси полученного остатка (40,0 мг) и DMF (2 мл) добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойную кислоту (58,0 мг), TEA (0,090 мл), WSC HCl (49,6 мг) и HOBT H₂O (39,6 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (57,3 мг).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,95 (2H, d, J=5,7 Hz), 7,65-7,76 (1H, m), 7,84 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J=11,3, 1,9 Hz), 8,10 (1H, d, J=4,9 Hz), 9,12 (1H, dd, J=4,7, 1,3 Hz), 9,47 (1H, t, J=5,3 Hz), 9,57 (1H, d, J=1,5 Hz).

Пример 47

3-фтор-N-(пиазоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

А) 1H-пиазол-1,5-диамин

В бане со льдом, содержащей хлорид натрия, к смеси 1H-пиазол-5-амина (25 г) и DMF (300 мл) небольшими порциями добавляли гидроксид калия (120 г) и затем к ней небольшими порциями при такой же температуре добавляли гидроксилламин-O-сульфоновую кислоту (34,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, раствор реакционной смеси фильтровали через целит и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и получали искомое соединение (1,14 г).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,80-4,19 (2H, m), 4,83 (2H, brs), 5,38 (1H, dd, $J=2,2, 0,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

В) пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-карбальдегид

К смеси 1H-пиразол-1,5-диамина (2,28 г) и этанола (20 мл) добавляли глиоксаль (40% водный раствор, 1,33 мл). Раствор реакционной смеси перемешивали при 80°C в течение 2 ч. К смеси добавляли глиоксаль (40% водный раствор, 0,67 мл) и этанол (20 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (2,48 г). К фосфорилхлориду (16,5 г) добавляли DMF (1,52 г) при 0°C и смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 30 мин. К раствору реакционной смеси добавляли часть (500 мг) остатка при 0°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 10°C и раствор реакционной смеси концентрировали. К остатку добавляли 1 М водный раствор гидрокарбоната натрия до установления pH смеси, равного 9, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (239 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,65-8,81 (2H, m), 10,33 (1H, s).

С) трет-бутил-(2,4-диметоксибензил)(пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-илметил)карбамат

К смеси 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (324 мг) и этанола (5 мл) добавляли пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-карбальдегид (239 мг). Смесь перемешивали при 78°C в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали до 25°C и к ней небольшими порциями при 0°C добавляли борогидрид натрия (73 мг). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Полученный остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (386 мг). К смеси полученного остатка (386 мг) и THF (5 мл) добавляли DIPEA (329 мг) и Woc_2O (417 мг) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, раствор реакционной смеси разбавляли водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (516 мг). К смеси полученного остатка (466 мг) и дихлорметана (5 мл) добавляли диоксид марганца (502 мг) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (168 мг).

MS: $[M+Na]^+$ 422,3.

D) 3-фтор-N-(пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид

Смесь трет-бутил-(2,4-диметоксибензил)(пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-илметил)карбамата (168 мг), TFA (3 мл) и дихлорметана (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали и трижды подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном и получали остаток (209 мг). К смеси части (159 мг) полученного остатка и DMF (5 мл) добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойную кислоту (238 мг), HATU (566 мг) и DIPEA (687 мг) при 25°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 16 ч. К раствору реакционной смеси добавляли этилацетат и органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащая 0,05% водный раствор аммиака)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении и сушили вымораживанием и получали искомое соединение (32 мг).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,69 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 7,66-7,76 (1H, m), 7,84 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, $J=1,2$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J=11,2$ Hz, $J=2,0$ Hz), 8,35 (1H, s), 8,57-8,68 (2H, m), 9,19 (1H, t, $J=5,2$ Hz).

Пример 48

3-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-c]пиримидин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид

A) 1-(2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил)ацетон

К смеси 4-метил-2-(метилсульфанил)пиримидина (11,5 г) и THF (300 мл) по каплям добавляли гексаметилдисилазид лития (1 М раствор в THF, 164 мл) в атмосфере азота при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и к раствору реакционной смеси по каплям добавляли этилацетат (14,5 г) при 0°C. Смеси давали нагреться до 30°C и перемешивали при такой же температуре в течение 15,5 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (9,66 г).

MS: $[M+H]^+$ 183,0.

B) (2E)-N-гидрокси-1-(2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил)пропан-2-имин

Смесь 1-(2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил)ацетона (9,66 г), гидроксиламингидрохлорида (18,4 г), 3 М водного раствора гидроксида натрия (88,3 мл) и метанола (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали, к полученному остатку добавляли воду и смесь экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (8,05 г).

MS: $[M+H]^+$ 198,0.

C) 2-метил-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-с]пиримидин

К смеси (2E)-N-гидрокси-1-(2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил)пропан-2-имина (8,05 г) и THF (100 мл) по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (8,57 г) и TEA (8,26 г) при 0°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч и к раствору реакционной смеси добавляли хлорид железа(II) (0,52 г) при 30°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (4,20 г).

MS: $[M+H]^+$ 180,0.

D) 2-метил-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбальдегид

К смеси 2-метил-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-с]пиримидина (4,20 г) и DMF (150 мл) по каплям добавляли фосфорилхлорид (7,19 г) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и получали искомое соединение (4,33 г).

MS: $[M+H]^+$ 208,0.

E) 2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбальдегид

К смеси 2-метил-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбальдегида (4,75 г) и THF (250 мл) добавляли никель Ренея (8,60 г) в атмосфере азота при 25°C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 50 фунт-сила/дюйм², при 60°C в течение 48 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (1,85 г).

MS: $[M+H]^+$ 162,1.

F) (2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)метанол

К смеси 2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбальдегида (1,85 г), метанола (50 мл) и THF (50 мл) небольшими порциями в атмосфере азота при 0°C добавляли борогидрид натрия (0,65 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и получали искомое соединение (1,33 г).

MS: $[M+H]^+$ 164,1.

G) 3-(азидометил)-2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин

Смесь (2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)метанола (1,33 г), DPPA (2,69 г), DBU (1,61 г) и THF (50 мл) перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 16 ч. К раствору реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту и смесь

экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (1,07 г).

MS: $[M+H]^+$ 189,1.

Н) 1-(2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)метанамингидрохлорид

Смесь 3-(азидометил)-2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидина (1,07 г), THF (20 мл), 25% водного раствора аммиака (5 мл) и трифенилфосфина (2,70 г) перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали, и к остатку добавляли смесь 4 М хлорид водорода/этилацетат (20 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и раствор реакционной смеси концентрировали. К полученному остатку добавляли этилацетат и полученный осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (1,05 г).

MS: $[M+H]^+$ 163,1.

И) 3-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид

К смеси 1-(2-метилпиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)метанамингидрохлорида (85 мг) и DMF (5 мл) добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойную кислоту (85 мг), HOBT (76,9 мг), WSC HCl (109 мг) и TEA (182 мг). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащая 0,05% водный раствор аммиака)) и получали искомое соединение (51 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,54 (3H, s), 4,73 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 6,26 (1H, brs), 7,32-7,40 (1H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,62-7,69 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 9,09-9,15 (1H, m).

Пример 58

6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид

(это соединение также называется, как 6-(дифторметокси)-5-фтор-N-[(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]пиримидин-3-карбоксамид)

А) 5-амино-1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

К смеси гидразинмоногидрата (68,0 г) и этанола (225 мл) добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (59,0 мл) при 100°C. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (94,0 мл), содержащий хлорид натрия (11,25 г) при комнатной температуре и смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (28,1 г). К смеси полученного остатка (28,06 г) и этанола (300 мл) добавляли раствор (этоксиметилен)малононитрила (23,12 г) в этаноле (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (22,65 г).

MS: [M-H]⁻ 223,0.

В) 1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонитрил

Раствор 5-амино-1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (22,65 г) в этаноле (36,0 мл) добавляли к смешанному раствору концентрированной серной кислоты (36,0 мл) и воды (146 мл) при 0°C. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, ей давали охладиться до комнатной температуры и выливали на лед. Смесь нейтрализовывали твердым гидрокарбонатом натрия при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Полученный осадок собирали фильтрованием и полученное твердое вещество промывали водой и этилацетатом и получали искомое соединение (5,71 г).

MS: [M+H]⁺ 133,1.

Затем органическую фазу фильтрата отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали этилацетатом и диизопропиловым эфиром и получали искомое соединение (6,16 г).

С) 1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонитрил

К смеси гидрида натрия (60%, 0,541 г) и DMF (10,0 мл) добавляли раствор 1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонитрила (1,49 г) в DMF (10,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, к реакционной смеси добавляли раствор йодметана (0,846 мл) в DMF (10,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диизопропиловым эфиром и получали искомое соединение (937 мг).

MS: [M+H]⁺ 147,2.

Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (420,9 мг).

Д) 1-(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метанамин

Смесь 1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонитрила (4,73 г), 7 М смеси аммиак/метанол (40 мл) и никеля Ренея (25 мас.%, 1,25 г) перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 5 МПа, при 90°C в течение 5 ч. Нерастворимое вещество

(катализатор) удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,90 г).

MS: $[M+H]^+$ 151,0.

Е) 6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид

К смеси 6-(дифторметокси)-5-фторникотиновой кислоты (4,14 г), DMF (60,0 мл), 1-(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метанамина (3,00 г), WSC HCl (4,60 г) и HOBT (3,24 г) добавляли TEA (6,96 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи (в течение 16 ч) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали этилацетатом и получали твердое вещество. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизовали из смеси этилацетат/гептан и получали искомое соединение (3,29 г). Твердые вещества, отдельно полученные по методике, аналогичной приведенной выше, использовали в экспериментальных примерах 1 и 2. Кристаллизацию проводили следующим образом.

Сначала указанное выше собранное твердое вещество растворяли в этилацетате (550 мл) при 70°C, к нему добавляли гептан (180 мл) при 70°C и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли гептан (20 мл) при 70°C и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин, ей давали постепенно охладиться до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем при 0°C в течение 3 ч. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали гептаном и получали искомое соединение в виде кристаллов.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,72 (3H, s), 4,50 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 7,12 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,48 (2H, dd, $J=3,2, 1,7$ Hz), 7,54-8,05 (1H, m), 8,30 (1H, dd, $J=10,7, 2,1$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,97 (1H, t, $J=5,1$ Hz).

Полученный кристалл характеризовался специфическими пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2-тета, равных $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Ф) 6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид

Смесь (1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метанамина (8,70 г, 57,93 ммоль), 6-(дифторметокси)-5-фторникотиновой кислоты (12,00 г, 57,93 ммоль), WSC HCl (16,66 г, 86,90 ммоль), HOBT (9,39 г, 69,52 ммоль), TEA (24,22 мл, 173,79 ммоль) и DMF (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду (300 мл) и полученное твердое вещество собирали. Твердое вещество растворяли в ацетоне (170 мл) и воде (10 мл) при кипячении с обратным холодильником. Затем воду (160 мл) по каплям добавляли при 60°C в течение 15 мин. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи и полученное твердое вещество собирали и получали искомое соединение (11,10 г) в виде кристаллов. Это соединение использовали в экспериментальном примере 3.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,72 (3H, s), 4,50 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J=2,3, 1,5$ Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,52-8,05 (1H, m), 8,30 (1H, dd, $J=10,9, 1,9$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,97 (1H, t, $J=4,9$ Hz).

Полученный кристалл характеризовался специфическими пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2-тета, равных $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $30,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

Соединения примеров приведены в следующей таблице 1. MS в таблицах означает реальное измеренное значение. Соединения примеров 3-5, 7, 9-12, 14, 15, 17, 19-22, 24-39, 41, 43-46, 49-57 и 59-85 в следующих таблицах синтезировали по методикам, приведенным в указанных выше примерах, или по аналогичной методике.

Таблица 1-1

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	ДОБАВКА	MS
1	N-((6-фтор[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			352,9
2	N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			351,1
3	3-хлор-4-(дифторметокси)-N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)бензамид			367,1
4	5-фтор-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-илметил)никотинамид			302,1
5	3-фтор-N-(пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			355,1
6	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-(пиразоло[1,5-			336,0

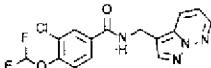
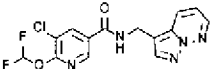
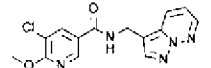
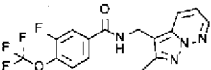
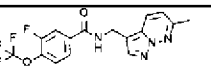
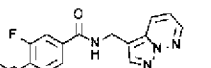
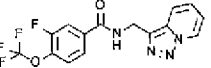
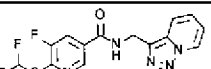
	b]пиридазин-3-илметил)никотинамид			
7	3-хлор-4-(дифторметокси)-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)бензамид			350,9
8	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид			351,9
9	5-хлор-6-метокси-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид			318,2
10	3-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			369,1

Таблица 1-2

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
11	3-фтор-N-((6-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			369,1
12	3,5-дифтор-4-метокси-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)бензамид			319,2
13	3-фтор-N-((1,2,3)триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			355,1
14	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((1,2,3)триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)никотинамид			338,2

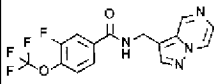
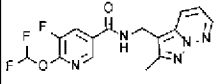
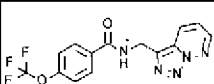
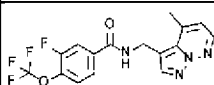
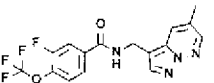
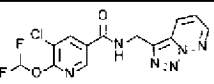
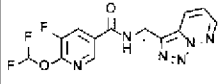
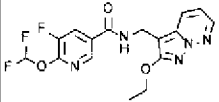
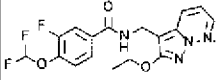
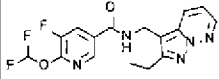
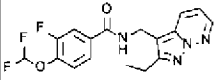
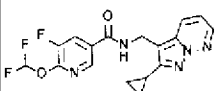
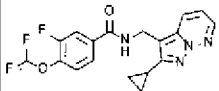
15	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)бензамид			337,1
16	3-фтор-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			355,1
17	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			350,0
18	3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			353,9
19	N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			336,0
20	3-фтор-N-((4-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			369,1

Таблица 1-3

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
21	3-фтор-N-((5-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			369,1
22	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-			352,9

	илметил)никотинамид			
23	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)никотинамид			336,9
24	6-(дифторметокси)-N-((2-ethoxyурагуазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-5-фторникотинамид			380,1
25	4-(дифторметокси)-N-((2-этоксипиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-3-фторбензамид			379,1
26	6-(дифторметокси)-N-((2-этилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-5-фторникотинамид			364,0
27	4-(дифторметокси)-N-((2-этилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-3-фторбензамид			365,2
28	N-((2-циклопропилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамид			376,0
29	N-((2-циклопропилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид			377,2

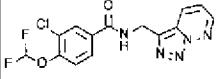
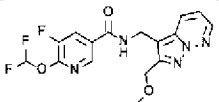
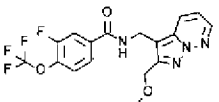
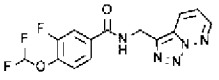
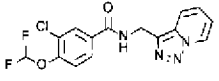
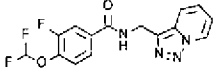
30	3-хлор-4-(дифторметокси)-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)бензамид			351,8
----	--	---	--	-------

Таблица 1-4

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
31	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((2-(метоксиметил)пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			380,1
32	3-фтор-N-((2-(метоксиметил)пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			397,0
33	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)бензамид			338,2
34	3-хлор-4-(дифторметокси)-N-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)бензамид			353,1
35	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)бензамид			337,1

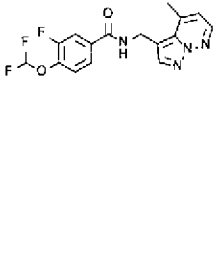
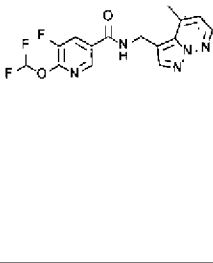
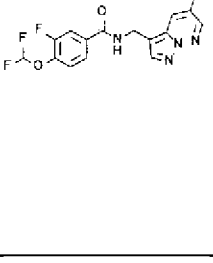
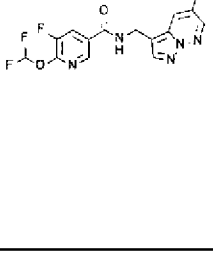
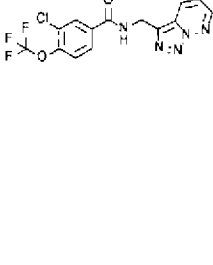
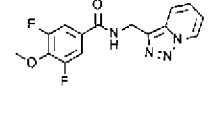
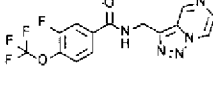
36	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-((4-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)бензамид			351,1
37	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((4-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			350,0
38	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-((5-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)бензамид			351,1
39	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((5-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			352,2
40	3-хлор-N-((1,2,3)триазоло[1,5-b]пиридазин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			369,9

Таблица 1-5

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
41	3,5-дифтор-4-метокси-N-((1,2,3)триазоло[1,5-a]пиридин-3-илметил)бензамид			319,1
42	3-фтор-N-((1,2,3)триазоло[1,5-			354,0

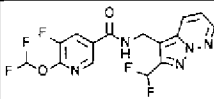
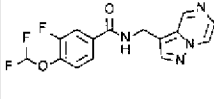
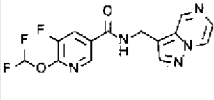
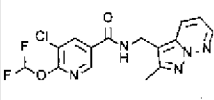
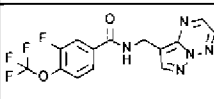
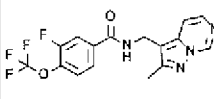
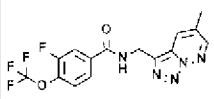
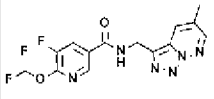
	a]пиразин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			
43	6-(дифторметокси)-N-((2-(дифторметил)пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-5-фторникотинамид			386,0
44	4-(дифторметокси)-3-фтор-N-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-илметил)бензамид			337,1
45	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-илметил)никотинамид			338,1
46	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-((2-метилпиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			368,1
47	3-фтор-N-(пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин-8-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			354,0
48	3-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-c]пиримидин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			366,9
49	3-фтор-N-((5-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			370,1
50	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((5-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			350,9

Таблица 1-6

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
51	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-((5-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			367,0
52	3-фтор-N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			370,2
53	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			353,1
54	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-((4-метил[1,2,3]триазоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)никотинамид			367,0
55	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((2-метилпиразоло[1,5-c]пиримидин-3-ил)метил)никотинамид			350,0
56	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-((2-метилпиразоло[1,5-c]пиримидин-3-ил)метил)никотинамид			366,0

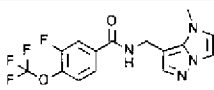
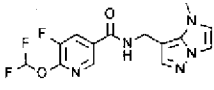
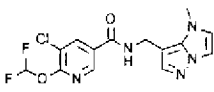
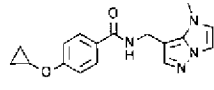
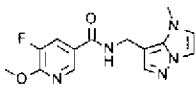
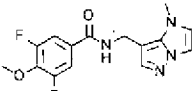
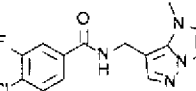
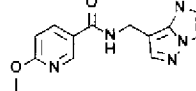
57	3-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			357,1
58	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид			340,1
59	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид			356,1
60	4-(циклопропилокси)-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)бензамид			311,2

Таблица 1-7

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
61	5-фтор-6-метокси-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)никотинамид			304,1
62	3,5-дифтор-4-метокси-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)бензамид			321,2
63	4-хлор-3-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)бензамид			308,0
64	N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			340,1

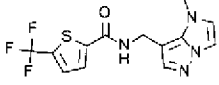
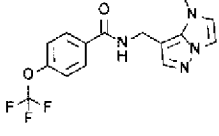
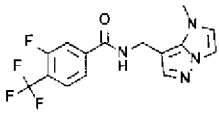
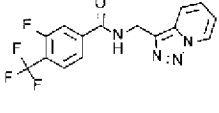
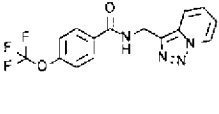
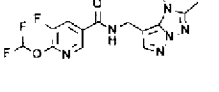
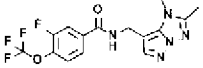
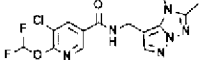
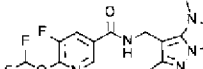
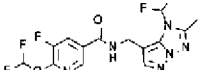
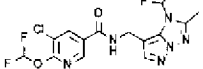
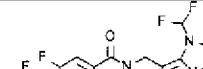
	ил)метил)-6-(трифторметокси)никотин амид			
65	N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид			329,1
66	N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензамид			339,1
67	3-фтор-N-((1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил)-4-(трифторметил)бензамид			341,1
68	3-фтор-N-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметил)бензамид			339,1
69	N-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-илметил)-4-(трифторметокси)бензамид			337,1

Таблица 1-8

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
70	6-(дифторметокси)-N-[(1,2-диметил-1H-пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазол-7-ил)метил]-5-фторпиридин-3-карбоксамид			355,2

71	N-[(1,2-диметил-1Н-пиразоло[1,5- b][1,2,4]триазол-7- ил)метил]-3-фтор-4- (трифторметокси)бензами д		372,1
72	5-хлор-6- (дифторметокси)-N-[(1,2- диметил-1Н-пиразоло[1,5- b][1,2,4]триазол-7- ил)метил]пиридин-3- карбоксамид		371,1
73	6-(дифторметокси)-N- [(1,6-диметил-1Н- имидазо[1,2-b]пиразол-7- ил)метил]-5-фторпиридин- 3-карбоксамид		354,2
74	6-(дифторметокси)-N- {[1- (дифторметил)-2-метил- 1Н-пиразоло[1,5- b][1,2,4]триазол-7- ил]метил}-5- фторпиридин-3- карбоксамид		389,2
75	5-хлор-6- (дифторметокси)-N- {[1- (дифторметил)-2-метил- 1Н-пиразоло[1,5- b][1,2,4]триазол-7- ил]метил]пиридин-3- карбоксамид		405,1
76	6-(дифторметокси)-N- {[1- (дифторметил)-1Н- имидазо[1,2-b]пиразол-7- ил]метил}		376,1

	ил]метил}-5-фторпиридин-3-карбоксамид			
77	5-хлор-N-([1-(2,2-дифторэтил)-2-метил-1H-пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазол-7-ил]метил)-6-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксамид			421,1
78	N-([1-(2,2-дифторэтил)-2-метил-1H-пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазол-7-ил]метил)-3-фтор-4-(трифторметокси)бензамид			422,2
79	N-([1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил]метил)-6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-карбоксамид			390,1

Таблица 1-9

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПУРАС	Структура	ДОБАВКА	MS
80	5-хлор-N-([1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил]метил)-6-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксамид			406,1
81	N-([1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил]метил)-3-фтор-4-(трифторметокси)бензамид			407,1

	д			
82	6-(дифторметокси)-5-фтор-N-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил]метил}пиридин-3-карбоксамид			408,1
83	6-(дифторметокси)-N-[(1-этил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]-5-фторпиридин-3-карбоксамид			354,2
84	5-хлор-6-(дифторметокси)-N-[(1-этил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид			370,2
85	6-(дифторметокси)-N-[(1,2-диметил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]-5-фторпиридин-3-карбоксамид			354,2

Экспериментальный пример 1

Исследование притока Ca^{2+} при воздействии NR2B

Для подтверждения "антагонистического воздействия на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B", которое оказывает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, ингибирующее воздействие на активацию рецептора NMDA исследовано с использованием "NMDA рецептора, состоящего из четырех субъединиц, содержащего два гетеродимера NR1 и NR2B", экспрессирующего фетальные ренальные клетки человека, в частности, субъединицу 1 глутаматного ионотропного рецептора человека типа NMDA 1 (GRIN1) и субъединицу 2B глутаматного ионотропного рецептора человека типа (GRIN2B), экспрессирующую клетки HEK293.

В качестве показателя активации рецептора NMDA использовали приток внутриклеточного иона кальция (Ca^{2+}), вызванный связыванием глицина и глутамата м NR1 и NR2B соответственно. Клетки HEK293 приобретали у фирмы ChanTest. Клетки

выращивали в среде DMEM/F-12 (COSMO BIO, 10-092-СМ), содержащей 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, AusGene), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 500 мкг/мл неомицина, 100 мкг/мл зеоцина и 5 мкг/мл бластицидина при 37°C, 5% CO₂. Клетки отделяли от сосуда трипсином за день до анализа, суспендировали в среде для высевания (DMEM (Invitrogen, 31053), содержащей 10% FBS, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина) по 8×10^5 клеток/мл, высеванных по 25 мкл/лунка в 384-луночный планшет (Falcon, 356663) по 20000 клеток/лунка, и выращивали в течение ночи в инкубаторе. В день анализа тетрациклин (Wako Pure Chemical Industries, 209-16561) разводили средой для высевания по 2 мкг/мл и разведение добавляли по 25 мкл/лунка в планшет, засеянный клетками, и клетки выращивали в течение 2 ч в инкубаторе. Затем среду удаляли и клетки промывали с помощью 50 мкл/лунка буфера для анализа (137 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES (pH 7,2), 10 мМ глюкоза и 0,1% BSA). Затем загрузочный буфер (буфер для анализа, содержащий 2,5 мкМ Fluo-4AM, 2 мМ амаранта и 1 мМ тартразина) добавляли по 25 мкл/лунка и загрузку проводили в инкубаторе в течение 30 мин, и затем при комнатной температуре в течение 15 мин. Исследуемое соединение разводили указанным выше буфера для анализа с доведением концентрации до 30 мкМ, добавляли полученный раствор (25 мкл) (конечная концентрация 10 мкМ) и клетки выдерживали в течение 15 мин при комнатной температуре. С помощью FLIPR (Molecular Devices), добавляли 25 мкл буфера для анализа, содержащего 30 мкМ глутаминовой кислоты и 30 мкМ глицина и сигнал флуоресценции измеряли каждые 3 с в течение 5 мин. Значение относительной активности (степень ингибирования) рассчитывали, когда рассчитанное кумулятивное полное значение интенсивности флуоресценции для лунки, к которой добавляли буфер, не содержащий глутаминовую кислоту и глицин, по сравнению с кумулятивным полным значением интенсивности флуоресценции для каждой лунки считали соответствующим ингибированию на 100%. Полученное значение принимали на ингибирующую активность. Результаты приведены в следующей таблице 2.

Таблица 2

Пример №	Степень ингибирования (концентрация соединения 10 мкМ)	Пример №	Степень ингибирования (концентрация соединения 10 мкМ)
1	94	44	94
2	54	45	92
3	76	46	96
4	85	47	93
5	99	48	90
6	97	49	98

7	98	50	97
8	97	51	97
9	87	52	95
10	97	53	84
11	98	54	79
12	97	55	84
13	96	56	85
14	94	57	97
15	98	58	97
16	97	59	97
17	94	60	88
18	98	61	88
19	96	62	95
20	97	63	96
21	97	64	96
22	98	65	96
23	95	66	98
24	70	67	98
25	78	68	83
26	90	69	92
27	92	70	100
28	85	71	97
29	89	72	95
30	97	73	93
31	84	74	90
32	93	75	91
33	97	76	87
34	96	77	54
35	94	78	81
36	97	79	87
37	96	80	91
38	98	81	96
39	97	82	72
40	98	83	94

41	86	84	95
42	94	85	97
43	95		

Как показано в приведенной выше таблице 2, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, ингибирует приток внутриклеточного иона кальция (Ca^{2+}) рецептором NMDA, содержащим субъединицу NR2B. Таким образом, подтверждено, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B.

Экспериментальный пример 2

Исследование проводимой вручную локальной фиксации потенциала hERG

Для подтверждения "ингибирующей активности для канала hERG", которое оказывает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, ингибирующую активность для канала hERG исследовали с использованием гена hERG человека (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека), экспрессирующего клетки почек эмбриона человека 293 (HEK293).

hERG-стабильные, экспрессирующие HEK293 клетки приобретали в University of Wisconsin-Madison Dept. Medicine. Клетки выращивали в среде, полученной путем добавления 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, Life Technologies Corporation), пирувата натрия (1 ммоль/л; Life Technologies Corporation), MEM не являющейся незаменимой аминокислоты (1×; Life Technologies Corporation), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Life Technologies Corporation) и 400 мкг/мл G 418 (генетицин, Sigma-Aldrich Co. LLC.) к минимальной основной среде (Sigma-Aldrich Co. LLC.) при 37°C, 5% CO₂. Выращенные клетки отделяли, суспендировали в среде и высевали на покровное стекло, выращивали и использовали в методике локальной фиксации потенциала. Внеклеточная жидкость состояла из NaCl: 137 ммоль/л, KCl: 4 ммоль/л, CaCl₂: 1,8 ммоль/л, MgCl₂: 1 ммоль/л, D(+)-глюкоза: 10 ммоль/л, и HEPES: 10 ммоль/л (pH 7,4 устанавливали с помощью 1 моль/л NaOH) и раствор внутри электрода состоял из KCl: 130 ммоль/л, MgCl₂: 1 ммоль/л, EGTA: 5 ммоль/л, MgATP: 5 ммоль/л и HEPES: 10 ммоль/л (pH 7,2 устанавливали с помощью 1 моль/л KOH). Тонкую стеклянную трубку (G-1,5, NARISHIGE) превращали в стеклянный электрод с помощью аппарата для изготовления стеклянного электрод (P-97, Sutter Instrument Company) и для измерения использовали стеклянный электрод, обладающий омическим сопротивлением в диапазоне от 2 до 5 МОм при заполнении раствором внутри электрода использовали. Раствор в DMSO (3,33 ммоль/л) соединения примера разводили внеклеточной жидкостью в 333 раза и получали 10 мкмоль/л исследуемый раствор.

Ток hERG, проходящий через мембраны цельных клеток при локальной фиксации потенциала, регистрировали по методике локальной фиксации потенциала. Ток hERG через клетки индуцировали последующим деполяризующим импульсом. Потенциал клеточной мембраны удерживали при -80 мВ и затем подавали деполяризующий импульс

при -50 мВ, 110 мс и 20 мВ, 4 с, затем деполяризующий импульс при -50 мВ, 2 с подавали каждые 15 мин. После стабилизации генерированного тока начинали вводить 10 мкмоль/л исследуемого раствора и во время введения непрерывно подавали импульс. Частоту пробоотбора устанавливали равной 5 кГц и фильтр низких частот устанавливали при 2 кГц. Во время измерения температуру внеклеточной жидкости в камере устанавливали равной от 20 до 25°C и ток hERG измеряли с помощью усилителя локальной фиксации потенциала (Axopatch-200B, Molecular Devices, LLC). Полученный электрический сигнал регистрировали компьютером с помощью регистратора локальной фиксации потенциала и анализировали с помощью программного обеспечения (pCLAMP 10, Molecular Devices, LLC). Абсолютное значение тока hERG (ток хвоста пика) рассчитывали в пересчете на значение тока, когда выдавался деполяризующий импульс при -50 мВ, 110 мс, и рассчитывали изменение (степень ингибирования) значения тока hERG (ток хвоста пика) от 3 до 5 мин после введения 10 мкмоль/л исследуемого раствора относительно значения до введения. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Пример №	Степень ингибирования (концентрация соединения 10 мкМ)
6	16,5
13	33,2
58	13,6

Как показано в приведенной выше таблице 3, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, не оказывает сильное ингибирование тока относительно канала hERG при 10 мкмоль/л. Таким образом, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, предположительно является менее воздействующим на летальную аритмию (трепетание-мерцание желудочков) вследствие удлинения интервала QT.

Экспериментальный пример 3

Исследование связывания [³H]МК-801 in vivo

Для подтверждения "функционального антагонистического воздействия на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, in vivo" которое оказывает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, проводили исследование связывания с применением меченой тритием формы МК-801 ((5R,10S)-5-метил-10,11-дигидро-5H-5,10-эпиминодибензо[а, d][7]аннулен) ([³H]МК-801), который является соединением, способным связываться с сайтом открытия рецептора NMDA.

Соединение примера (3 мг/кг/2 мл, 0,5% МС в воде) или разбавитель (кг/2 мл, 0,5% МС в воде) вводили перорально (ПО) крысам Sprague Dawley (масса тела 180-260 г). По истечении некоторого времени (примерно после установления максимальной концентрации в крови), внутривенно вводили [³H]МК-801 (20 мкКи/кг/мл, Mutohachi Kikai). Через 10 мин крыс умерщвляли путем обезглавливания и проводили краниотомию и собирали гиппокамп. Собранный гиппокамп гомогенизировали в 30 объемах (30 мл на 1

г ткани) охлажденного льдом 20 мМ Hepes (pH7,5, Hampton Research) с помощью гомогенизатора (T10 basic Ultra-Turrax) в течение 10 с. Затем 600 мкл гомогенизата сразу фильтровали через стеклянный фильтр GF/B Whatman (GE Health Care), который предварительно замачивали в 0,5% полиэтиленимине (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) и путем отсасывания вводили в систему фильтрования Manifold (Millipore). Фильтр четырежды промывали охлажденным льдом физиологическим раствором (5 мл, Otsuka Pharmaceutical), помещали в сцинтилляционный сосуд и затем к нему добавляли 10 мл жидкого сцинтиллятора А (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) и остаточную радиоактивность подсчитывали с помощью сцинтилляционного счетчика для жидкости (ALOKA LSC-6100). Таким же образом отдельно определяли остаточную радиоактивность 100 мкл гомогенизата до фильтрования. Значение [остаточная радиоактивность на фильтре/остаточная радиоактивность в 100 мкл гомогенизата] рассчитывали, как степень связывания [^3H]МК-801 с рецептором NMDA, экспрессированным в каждой отдельной ткани гиппокампа. Затем степень связывания [^3H]МК-801 для контрольной группы животных, которым вводили разбавитель, принимали за 100% и степень связывания [^3H]МК-801 для группы животных, которым подкожно вводили избыточное количество малеата МК-801 (2 мг/кг/2 мл, 0,5% МС в воде), принимали за 0%. Разность значений в процентах степени связывания [^3H]МК-801 для группы животных, которым перорально вводили соединение примера и для контрольной группы животных, которым вводили разбавитель (100%) определяли, как степень ингибирования связывания [^3H]МК-801 соединением примера. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Пример №	Степень ингибирования (3 мг/кг, ПО)
6	33%
13	23%
58	27%

Как показано в приведенной выше таблице 4, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, ингибирует связывание [^3H]МК-801, и оно является соединением, способным связываться с сайтом раскрытия рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B. Таким образом подтверждено, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает функциональное антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, *in vivo*.

Пример препарата 1 (изготовление капсулы)

1) соединение примера 1	30 мг
2) тонкоизмельченная порошкообразная целлюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг

всего	60 мг
-------	-------

1), 2), 3) и 4) смешивали и помещали в желатиновую капсулу.

Пример препарата 2 (изготовление таблетки)

1) соединение примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы	44 г
5) стеарат магния	1 г
1000 таблетки	140 г всего

Все количество 1), 2), 3) и 30 г 4) замешивали с водой, сушили в вакууме и просеивали. Просеянный порошок смешивали с 14 г 4) и 1 г 5) и смесь прессовали с помощью таблетующей машины. Таким образом получали 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 в одной таблетке.

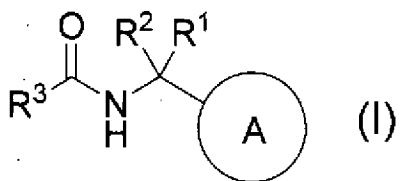
Промышленное применение

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает антагонистическое воздействие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, и предположительно применимо в качестве средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли, поведенческих и психологических симптомов слабоумия и т. п.

Эта заявка основана на заявке на патент № 2018-062939, поданной 28 марта 2018 г. в Японии, содержание которой полностью включено в настоящее изобретение.

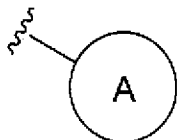
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):

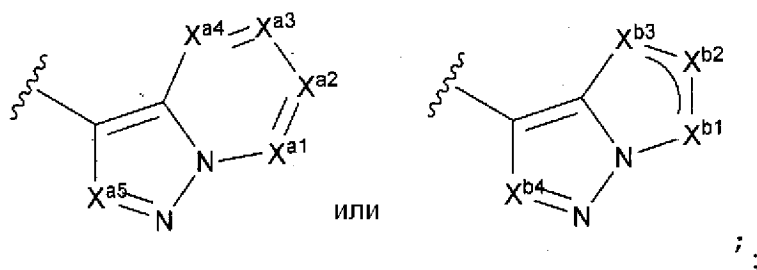


где

группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} все независимо означают CR^a или атом азота; и

R^a означает атом водорода или заместитель, и каждый R^a в X^{a1} , X^{a2} , X^{a3} , X^{a4} и X^{a5} может быть различным;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

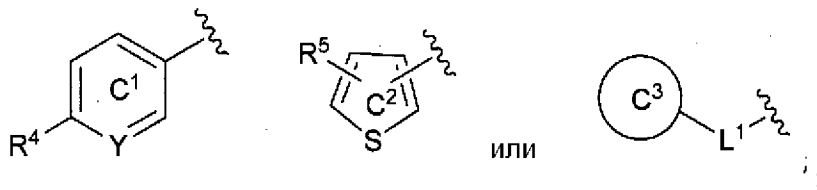
X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} все независимо означают CR^b или атом азота и, если X^{b1} или X^{b3} означает атом азота, то атом азота необязательно является замещенным; и

R^b означает атом водорода или заместитель, и каждый R^b в X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} может быть различным;

при условии, что по меньшей мере один из X^{b1} , X^{b2} , X^{b3} и X^{b4} означает атом азота;

R^1 и R^2 все независимо означают атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) фтора; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 и R^5 все означают заместитель, выбранный из группы заместителей Z ;

Y означает атом азота или CR^6 ;

R^6 означает атом водорода или заместитель, выбранный из группы заместителей Z ;

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо, каждое из которых необязательно дополнительно замещено одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z ;

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из группы заместителей Z ;

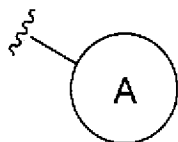
L^1 означает необязательно замещенную метиленовую группу; и

кольцо C^3 представляет собой бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо, каждое из которых необязательно дополнительно замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей Z ;

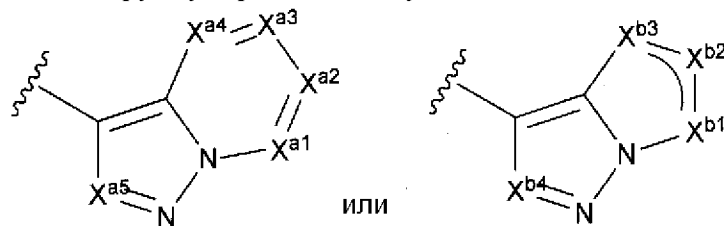
[Замещающая группа Z]

- (1) необязательно замещенная углеводородная группа,
- (2) необязательно замещенная гетероциклическая группа,
- (3) необязательно замещенная C_{1-6} алкоксигруппа,
- (4) необязательно замещенная C_{3-10} циклоалкилоксигруппа,
- (5) атом галогена,
- (6) цианогруппа,
- (7) необязательно замещенная аминогруппа,
- (8) необязательно замещенная C_{6-14} арилоксигруппа, и
- (9) необязательно замещенная C_{1-6} алкилтиогруппа, или его соль.

2. Соединение или соль по п. 1, где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает

- (1) CR^a , где R^a означает
 - (a) атом водорода,
 - (b) атом галогена, или
 - (c) C_{1-6} алкильную группу, или
- (2) атом азота;

X^{a3} означает

(1) CR^a , где R^a означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу, или

(2) атом азота;

X^{a4} означает

(1) CR^a , где R^a означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу, или

(2) атом азота; и

X^{a5} означает

(1) CR^a , где R^a означает

(a) атом водорода,

(b) C_{1-6} алкильную группу; необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена и C_{1-6} алкоксигруппу,

(c) C_{1-6} алкоксигруппу, или

(d) C_{3-10} циклоалкильную группу, или

(2) атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CR^a , тогда по меньшей мере один из X^{a1} , X^{a2} и X^{a3} означает атом азота;

X^{b1} означает CH или атом азота;

X^{b2} означает CR^b , где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу;

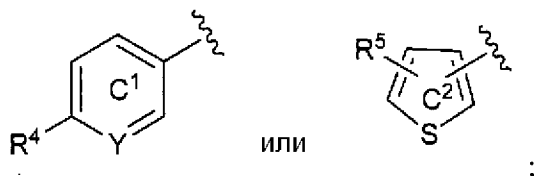
X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной с помощью от 1 до 3 атомов галогенов; и

X^{b4} означает CR^b , где R^b означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкильную группу;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R^4 означает

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) C_{3-10} циклоалкилоксигруппу, или

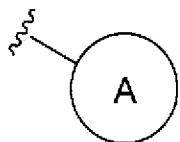
(4) атом галогена;

Y означает атом азота или CR^6 , где R^6 означает атом водорода или атом галогена; и кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CR^6) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена;

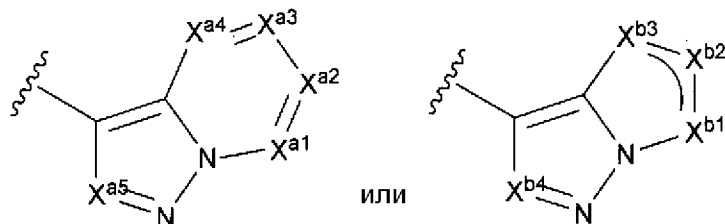
R^5 означает C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов; и

кольцо C^2 представляет собой тиофеновое кольцо, замещенное с помощью только R^5 .

3. Соединение или соль по п. 1, где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает СН или атом азота;

X^{a2} означает СН;

X^{a3} означает СН или атом азота;

X^{a4} означает СН; и

X^{a5} означает СН или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает СН, тогда по меньшей мере один из X^{a1} и X^{a3} означает атом азота;

X^{b1} означает СН;

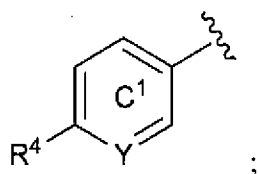
X^{b2} означает СН;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой; и

X^{b4} означает СН;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную

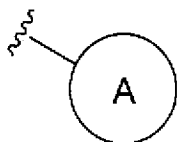


R^4 означает C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов;

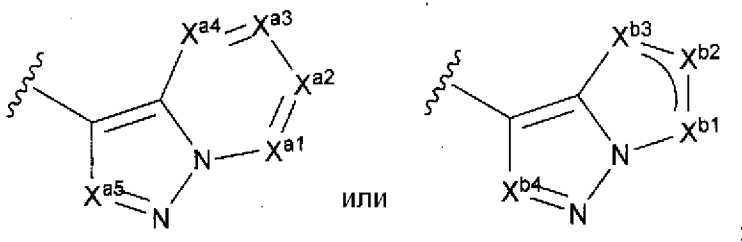
Y означает атом азота или CH; и

кольцо C^1 представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает CH) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена.

4. Соединение или соль по п. 1, где группа, представленная



означает группу, представленную



X^{a1} означает CH или атом азота;

X^{a2} означает CH;

X^{a3} означает CH;

X^{a4} означает CH; и

X^{a5} означает CH или атом азота;

при условии, что, если X^{a5} означает CH, то X^{a1} означает атом азота;

X^{b1} означает CH;

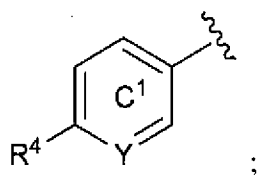
X^{b2} означает CH;

X^{b3} означает атом азота, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой; и

X^{b4} означает CH;

R^1 и R^2 оба означают атомы водорода; и

R^3 означает группу, представленную



R⁴ означает C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов;

Y означает атом азота или СН; и

кольцо С¹ представляет собой бензольное кольцо (т. е. Y означает СН) или пиридиновое кольцо (т. е. Y означает N), каждое из которых необязательно замещено одним атомом галогена.

5. 6-(Дифторметокси)-5-фтор-N-[(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

6. 3-Фтор-N-[[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метил]-4-(трифторметокси)бензамид или его соль.

7. 6-(Дифторметокси)-5-фтор-N-[(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид или его соль.

8. Лекарственное средство, включающее соединение или соль по п. 1.

9. Лекарственное средство по п. 8, которое представляет собой антагонист рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B.

10. Лекарственное средство по п. 8, которое представляет собой средство для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

11. Соединение или соль по п. 1 для применения для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

12. Способ антагонистического воздействия на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по п. 1 млекопитающему.

13. Способ профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по п. 1 млекопитающему.

14. Применение соединения или соли по п. 1 для приготовления средства для профилактики или лечения большой депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или поведенческих и психологических симптомов слабоумия.

По доверенности