

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191473** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.27

(22) Дата подачи заявки
2019.11.29

(51) Int. Cl. *C07D 239/34* (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

(31) 2018-224724

(32) 2018.11.30

(33) JP

(86) PCT/JP2019/046879

(87) WO 2020/111263 2020.06.04

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

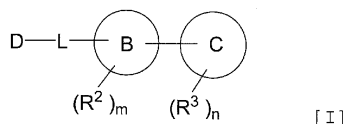
(72) Изобретатель:

Синохара Томонти, Ивата Син,
Судзуки Масаки, Аран Кента, Ито
Нобуаки, Тиба Такуя (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет новое гетероциклическое соединение, представленное формулой [I], и его соль



где символы имеют значения, указанные в описании, которое является полезным для лечения, профилактики и/или диагностики припадка и тому подобное при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), а также для его медицинского применения.

A1

202191473

202191473

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567851EA/081

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

[Область техники]

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению и его соли. Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, включающему гетероциклическое соединение или его соль в качестве активного ингредиента, и полезному для лечения, профилактики и/или диагностики припадков и тому подобного при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок.

[Уровень техники]

[0002]

Распространенность эпилепсии составляет около 1% населения. Это считается распространенным неврологическим заболеванием с примерно 1 миллионом пациентов в Японии и уровень заболеваемости составляет от 3% до 4%, и, по оценкам, эпилепсия ежегодно развивается у десятков тысяч людей. Около 70% этих пациентов могут контролировать свой припадок с помощью существующих противоэпилептических препаратов и без проблем вести свою повседневную жизнь, но остальные 30% пациентов с эпилепсией не могут адекватно контролировать свой припадок и опасаются, что припадок может произойти без предупреждения. Большинство существующих противоэпилептических препаратов нацелены на нормализацию дисбаланса возбуждения/торможения нервной активности путем подавления гипервозбуждения и чрезмерной синхронизации нейрональной активности, но дозы, превышающие оптимальную, могут нарушить равновесие нейрональной активности и вызвать двигательную дисфункцию и эпилептический припадок.

[0003]

В PTL 1 раскрыты соединения, включающие пиримидин в своей структуре, в качестве соединений для использования при лечении и тому подобное заболеваний или состояний, предусматривающие модуляторы канала Kv3.1 и/или Kv3.2, включая эпилепсию.

В PTL 2 и 3 описаны соединения, имеющие пиримидиновый скелет, в качестве ингибиторов кинуренин-3-монооксигеназы для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая эпилепсию.

В PTL 4 описано соединение, имеющее структуру, содержащую феноксипиримидин или пиридилоксибиримидин, в качестве антагониста и/или обратного агониста рецептора каннабиноида-1, полезного для лечения заболеваний, включая эпилепсию.

[Список литературы]

[Патентная литература]

[0004]

[PLT1] WO 2011/069951

[PLT2] WO 2013/016488

[PLT3] WO 2011/091153

[PLT4] WO 2004/029204

[Раскрытие изобретения]

[0005]

(Решение задачи)

Целью настоящего изобретения является предоставление нового пиримидинового соединения или его соли, пригодного для лечения, профилактики и/или диагностики припадка и тому подобное при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок, вместе с его медицинским применением.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление лекарственного средства, имеющего широкий спектр лечения по сравнению с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами, посредством чего баланс нейронального возбуждения/торможения может поддерживаться даже при дозах, которые полностью подавляют эпилептический припадок.

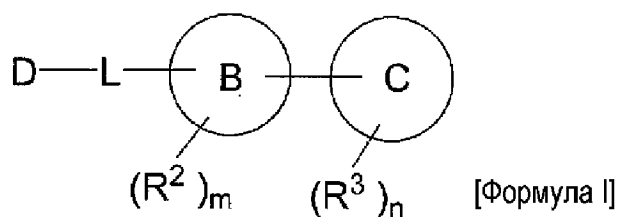
[0006]

В результате исчерпывающих исследований, направленных на решение вышеупомянутых задач, авторам настоящего изобретения удалось синтезировать новое пиримидиновое соединение, имеющее широкий спектр лечения по сравнению с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами. Настоящее изобретение было завершено на основании этих результатов.

[0007]

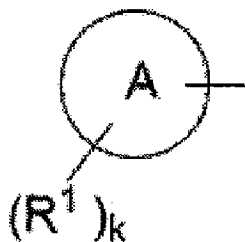
Таким образом, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1] Соединение, представленное формулой I:



где

D представляет собой



или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;
 кольцо А представляет собой бензол, пиридин, индол или индазол;
 кольцо В представляет собой пиримидин, пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин,

где,

(i) когда кольцо В представляет собой пиримидин, кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

(а) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий только 1-4 атома азота в качестве гетероатома, образующего кольцо,

(b) ненасыщенный 7-15-членный бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий только 1-5 атомов азота в качестве гетероатома, образующего кольцо,

(с) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий только 1-3 атома кислорода в качестве образующего кольцо гетероатома,

(d) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома,

(е) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома, и

(f) ненасыщенное 3-8-членное моноциклическое углеводородное кольцо;

(ii) когда кольцо В представляет собой пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин, кольцо С представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN или $-SF_5$;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, или $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, -ОН, -CN, $-CONH_2$ или $-NH_2$;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, -O- или -S-;

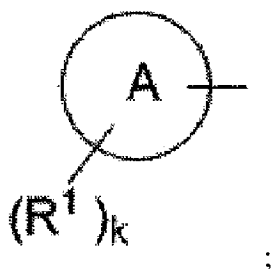
k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

[2] Соединение согласно [1], где в формуле I, D представляет собой



кольцо А представляет собой бензол или пиридин;

кольцо В представляет собой пиримидин;

кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,
 пиридазин,
 пиримидин,
 индол,
 пирролопиридин,
 индазол,
 бензимидазол,
 пиразолопиридин,
 имидазопиридин,
 имидазопиразин,
 имидазопиридазин,
 триазолопиридин,
 пиразолопиримидин,
 имидазопиримидин,
 триазолопиримидин,
 хинолин,
 изохинолин,
 нафтиридин,
 хиназолин,
 хиноксалин,
 бензодиоксол,
 оксазин,
 оксазепин,
 бензотиазол, и
 бензол;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -
 $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, или -CN;

R^2 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном или $-O-C_{1-6}$ алкилом, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, -ОН, -CN, $-CONH_2$ или $-NH_2$;

L представляет собой -O-; и

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

[3] Соединение согласно [2], где в формуле I кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пирролопиридин,

индазол,

пиразолопиридин,

имидазопиридин,

имидазопиразин,

имидазопиридазин,

пиразолопиримидин,

триазолопиримидин,

хинолин,

изохинолин,

нафтиридин,

хиноксалин, и

бензол;

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, -ОН, $-CONH_2$ или $-NH_2$;

L представляет собой -O-;

k имеют значение 0 или 1; и

m имеет значение 0;

или его соль.

[4] Соединение согласно [3], где в формуле I кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пиразолопиридин, и

имидазопиридин;

R^3 представляет собой -ОН или -NH₂;

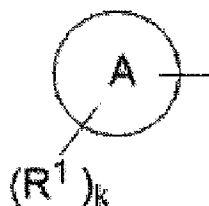
L представляет собой -O-;

k и m имеют значение 0; и

n имеет значение 0 или 1;

или его соль.

[5] Соединение согласно [1], где в формуле I, D представляет собой



или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном;

кольцо A представляет собой бензол или пиридин;

кольцо B представляет собой пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин;

кольцо C представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -O-C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN или -SF₅;

R^2 представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или -O-C₁₋₆ алкил;

R^3 представляет собой C₁₋₆ алкил;

L представляет собой связь, C₁₋₆ алкилен, -O- или -S-;

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

[6] Соединение или его соли согласно [5],

где в формуле I кольцо A представляет собой бензол;

кольцо B представляет собой бензол, пиридин или пиридазин;

кольцо C представляет собой дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген;

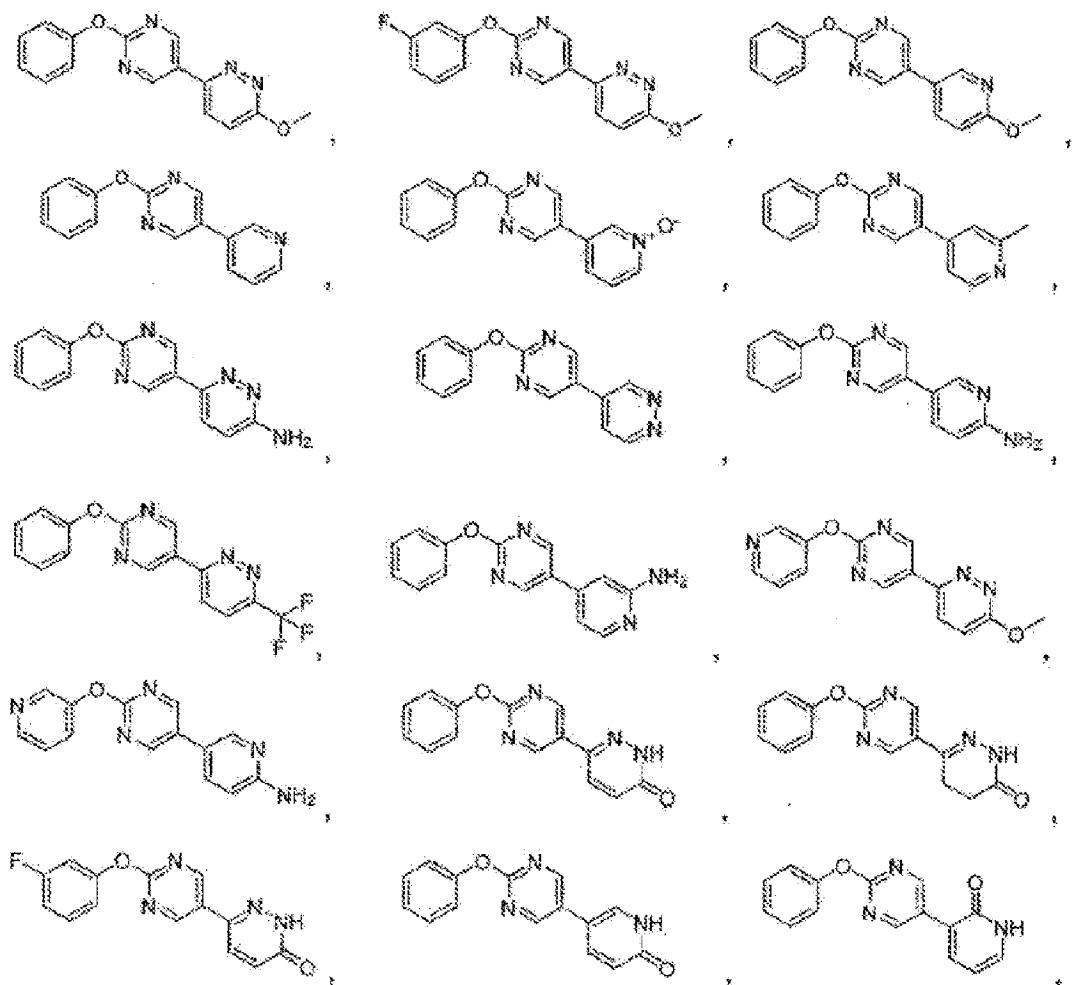
L представляет собой -O-;

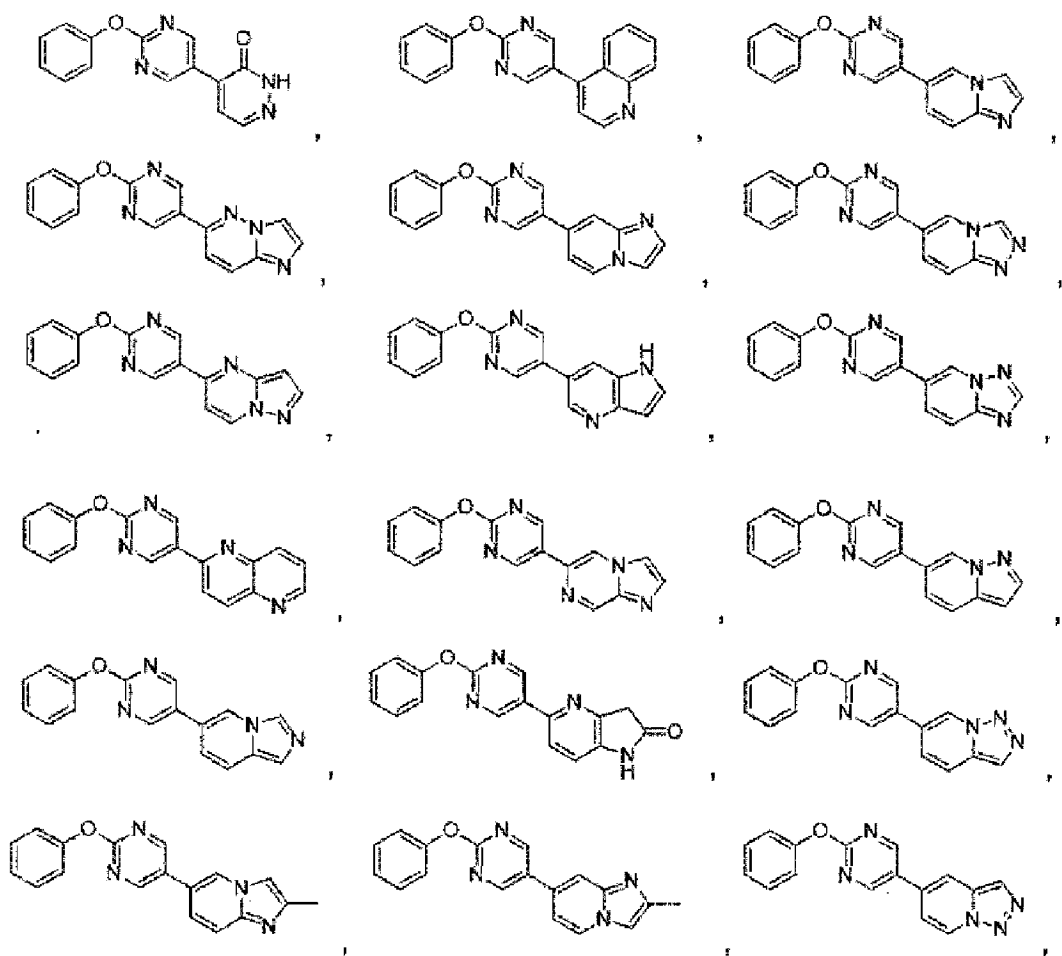
k имеет значение 0 или 1; и

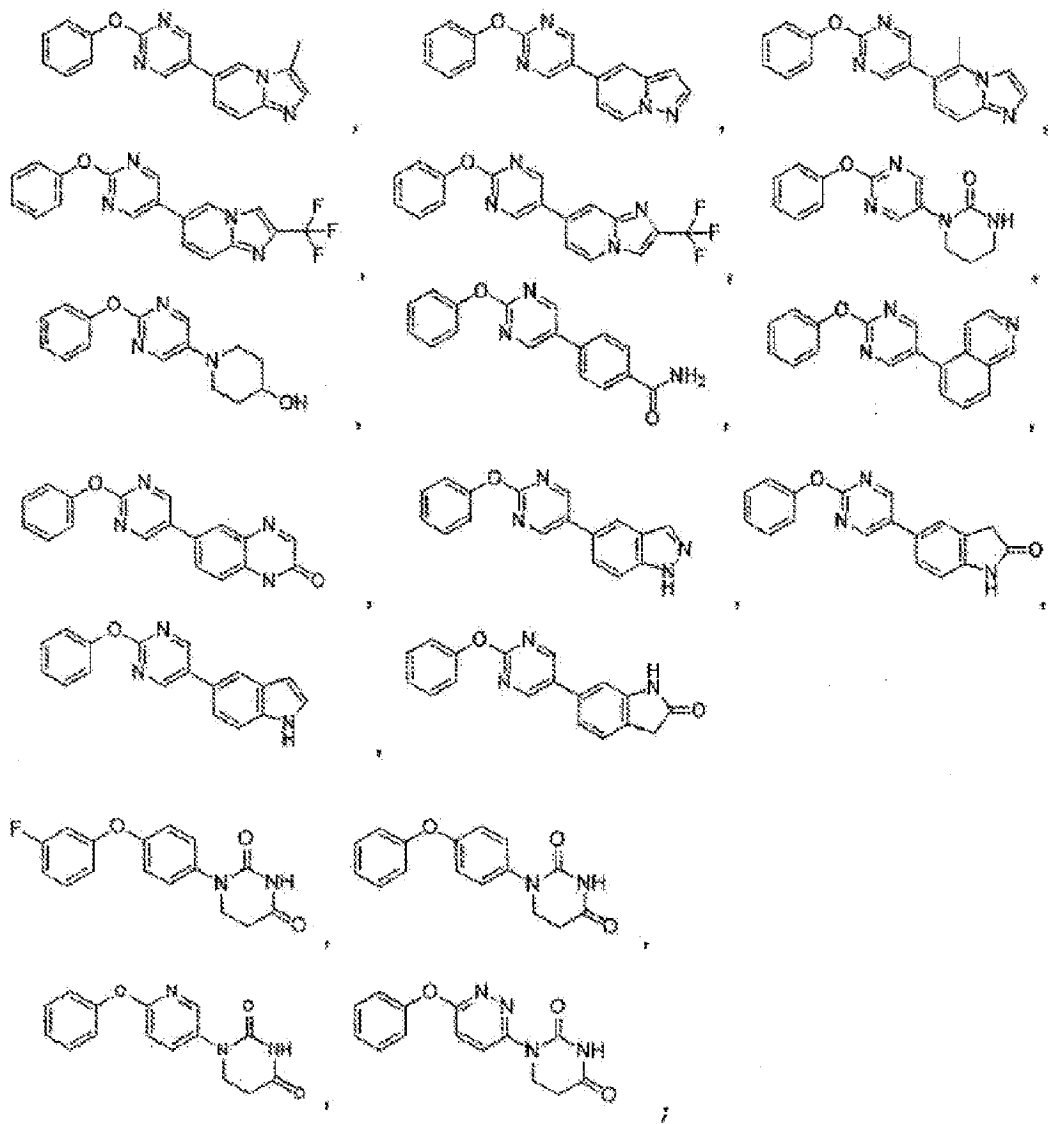
m и n имеют значение 0;

или его соль.

[7] Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

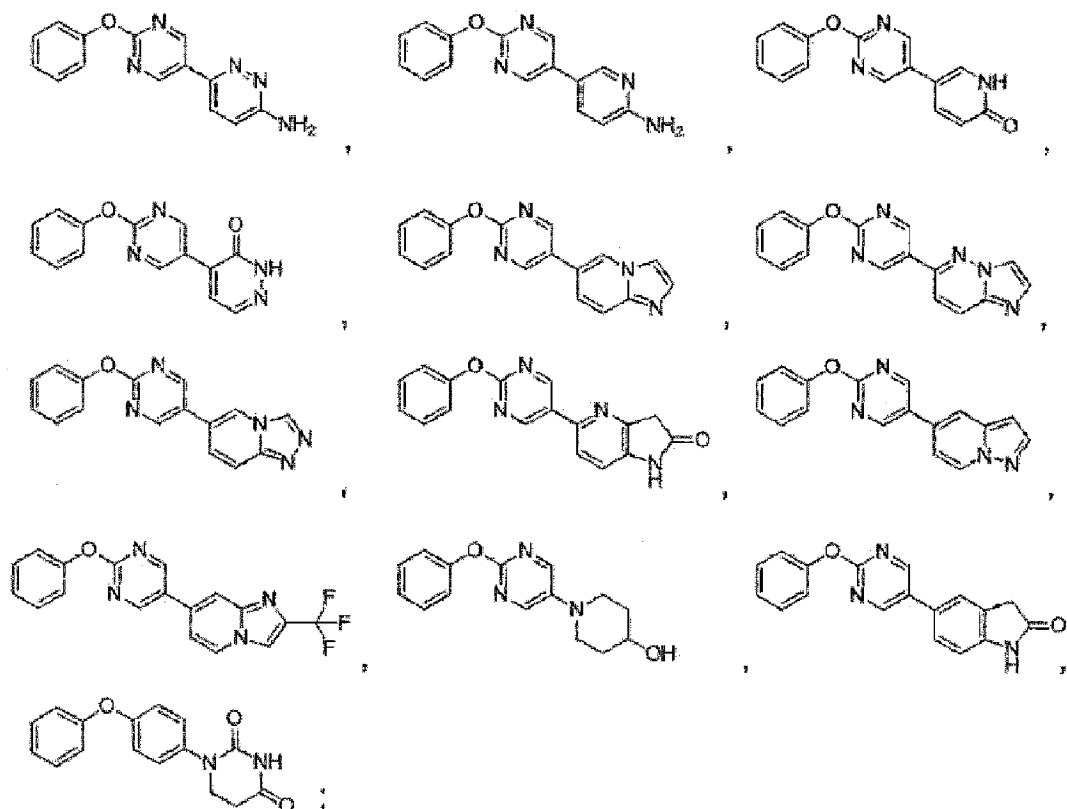






или его соль.

[8] Соединение согласно [7], выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

[9] Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его соль согласно любому из [1]-[8] в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

[10] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающее соединение или его соль согласно любому из [1] - [8].

[11] Средство для лечения, профилактики или диагностики согласно [10], где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и

припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

[12] Средство для лечения, профилактики или диагностики согласно [10], где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

[13] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики припадков при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающая соединение или его соль согласно любому из [1] - [8] в качестве активного ингредиента.

[14] Композиция согласно [13], где эпилептический припадок выбран из фокального припадков (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадков с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадков, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

[15] Композиция согласно [13], где заболевание, включающее эпилептический

припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

[16] Способ лечения, профилактики и/или диагностики припадков при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его соли согласно любому из [1] - [8].

[17] Способ согласно [16], где эпилептический припадок выбран из фокального припадков (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадков с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадков, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

[18] Способ согласно [16], где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома

гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

[19] Соединение или его соль согласно любому из [1] - [8] для применения в лечении, профилактике и/или диагностике припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

[20] Соединение или его соль согласно [19], где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

[21] Соединение или его соль согласно [19], где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга,

эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

[22] Применение соединения или его соли согласно любому из [1] - [8] в производстве лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

[23] Применение согласно [22], где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

[24] Применение согласно [22], где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической

аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

[0008]

Соединение и его соль по настоящему изобретению являются высокоэффективными для лечения, профилактики и/или диагностики заболеваний и тому подобное, включая эпилептический припадок, судорожный припадок или тому подобное. Более того, соединение и его соль по настоящему изобретению имеют отличные характеристики для применения в качестве активного ингредиента в фармацевтических препаратах и, например, обладают отличными характеристиками, такими как небольшое количество побочных эффектов, переносимость, стабильность (стабильность при хранении, метаболическая стабильность и т.п.) и тому подобное. Кроме того, соединение и его соль по настоящему изобретению имеют широкий спектр лечения по сравнению с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами.

[Описание вариантов осуществления]

[0009]

Фразы и термины, используемые в настоящем описании, подробно объяснены ниже.

"C₁₋₆ алкил" представляет собой C₁₋₆ линейный или разветвленный алкил, и конкретные примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, 3-метилпентил и тому подобное.

Также включен C₁₋₆ алкил, имеющий атомы дейтерия, заменяемые от 1 до 3 атомов водорода.

[0010]

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Это предпочтительно фтор, хлор или бром, и более предпочтительно фтор или хлор.

[0011]

"C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном" представляет собой линейный или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆), необязательно замещенный 1-4 галогенами, предпочтительно 1-3 галогенами, и его конкретные примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, фторметил, хлорметил, бромметил, иодметил, дифторметил, дихлорметил, дибромметил, трифторметил, трихлорметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дибромгексил и тому подобное.

[0012]

«C₁₋₆ алкилен» представляет собой линейный или разветвленный алкилен, имеющий от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆). Конкретные примеры вышеуказанного

включают метилен, этилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, этилметилен, диметилметилен, тетраметилен, пентаметилен и гексаметилен.

Кроме того, «C₁₋₆ алкилен» также включает C₁₋₆ алкилен, в котором от 1 до 3 атомов водорода замещены атомами дейтерия.

[0013]

Каждая из групп, определенных в настоящем описании, может быть связана соответствующим образом с другой группой посредством линкера, такого как -O-, -CO-, -COO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -Si-, -O-CO- или тому подобное.

[0014]

Различные заместители в соединении, представленном общей формулой [I] настоящего изобретения (в дальнейшем называемом «соединение [I] по настоящему изобретению»), объясняются ниже.

[0015]

D в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой кольцо A, необязательно замещенное (R¹)_k, или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном.

[0016]

Кольцо A в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой бензол, пиридин, индол или индазол, и предпочтительно представляет бензол или пиридин.

[0017]

Когда кольцо B представляет собой пиримидин, кольцо C в соединении [I] по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом;

(a) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий только 1-4 атома азота в качестве гетероатома, образующего кольцо,

(b) ненасыщенный 7-15-членный бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий только 1-5 атомов азота в качестве гетероатома, образующего кольцо,

(c) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий только 1-3 атома кислорода в качестве образующего кольцо гетероатома,

(d) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома,

(e) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома, и

(f) ненасыщенное 3-8-членное моноциклическое углеводородное кольцо.

[0018]

Конкретные примеры ненасыщенного 3-8-членного моноциклического гетероцикла, содержащего только 1-4 атомов азота в качестве образующего кольцо гетероатома в приведенном выше (a) и его оксида и диоксида (при условии, что

пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и гетероцикла, в котором частично или полностью ненасыщенные связи в его кольце восстанавливаются водородом, могут включать пиридин, пиперидин, пиридин-1-оксид, пиридин-2(1H)-он, пиримидин, тетрагидропиримидин, тетрагидропиримидин-2(1H)-он, пиридазин, пиридазин-3(2H)-он, 4,5-дигидропиридазин и 4,5-дигидропиридазин-3(2H)-он.

[0019]

Конкретные примеры ненасыщенного 7-15-членного бициклического или трициклического гетероцикла, содержащего 1-5 атомов азота только в качестве образующего кольцо гетероатома в приведенном выше (b) и его оксида и диоксида, и гетероцикла, в котором часть или все ненасыщенные связи в его кольцах восстанавливаются водородом, может включать индол, индолин, индолин-2-он, индолин-3-он, индолин-2,3-дион, бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол), дигидробензимидазол (например, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол), индазол, дигидроиндазол (например, 2,3-дигидро-1H-индазол), хинолин, хинолин-2(1H)-он, дигидрохинолин (например, 1,2-дигидрохинолин, 3,4-дигидрохинолин), 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, тетрагидрохинолин (например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин), изохинолин, изохинолин-1(2H)-он, 1,3-дигидроизохинолин, 3,4-дигидроизохинолин, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он, триазолопиримидин (например, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин), триазолопиридин (например, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин), имидазопиридин (например, имидазо[1,5-a]пиридин), имидазопиразин (например, имидазо[1,2-a]пиразин), имидазопиримидин (например, имидазо[1,2-a]пиримидин), имидазопиридазин (например, имидазо[1,2-b]пиридазин), нафтиридин (например, 1,5-нафтиридин, 1,8-нафтиридин), хиноксалин, дигидрохиноксалин (например, 1,2-дигидрохиноксалин), тетрагидрохиноксалин (например, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин), хиназолин, хиназолин-4(3H)-он, дигидрохиназолин (например, 2,3-дигидрохиназолин), пиазолопиридин (например, пиазоло[1,5-a]пиридин, пиазоло[3,4-b]пиридин), пирролопиридин (например, пирроло[2,3-b]пиридин), пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он, и пиазолопиримидин (например, пиазоло[1,5-a]пиримидин).

[0020]

Конкретные примеры ненасыщенного 7-12-членного бициклического гетероцикла, содержащего только 1-3 атомов кислорода в качестве образующего кольцо гетероатома в приведенном выше (c) и его оксида и диоксида, и гетероцикла, в котором часть или все ненасыщенные связи в его кольцах восстанавливаются водородом, может включать бензодиоксол (например, бензо[d][1,3]диоксол, бензо[c][1,2]диоксол).

[0021]

Конкретные примеры ненасыщенного 3-8-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1-2 атомов кислорода и 1-3 атомов азота в качестве образующего кольцо гетероатома в приведенном выше (d) и его оксида и диоксида, и гетероцикла, в котором частично или полностью ненасыщенные связи в его кольце

восстанавливаются водородом, могут включать оксазепин (например, 1,2-оксазепин, 1,3-оксазепин, 1,4-оксазепин), дигидрооксазепин, тетрагидрооксазепин, оксазепан (например, 1,2-оксазепан, 1,3-оксазепан, 1,4-оксазепан), 1,4-оксазепан-2-он, оксазин (например, 1,4-оксазин), дигидрооксазин (3,4-дигидро-2Н-1,4-оксазепин), морфолин и морфолин-3-он.

[0022]

Конкретные примеры ненасыщенного 7-12-членного бициклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома в приведенном выше (e) и его оксида и диоксида, и гетероцикла, в котором частично или полностью ненасыщенные связи в его кольцах восстанавливаются водородом, могут включать бензотиазол (например, бензо[d]тиазол).

[0023]

Конкретные примеры ненасыщенного 3-8-членного моноциклического углеводородного кольца в приведенном выше (f) и его оксида и диоксида, и гетероцикла, в котором частично или полностью ненасыщенные связи в его кольце восстанавливаются водородом, могут включать бензол, циклогексен, и циклогексан.

[0024]

Когда кольцо В представляет собой пиримидин, предпочтительно, кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,
 пиридазин,
 пиримидин,
 индол,
 пирролопиридин,
 индазол,
 бензимидазол,
 пиразолопиридин,
 имидазопиридин,
 имидазопиразин,
 имидазопиридазин,
 триазолопиридин,
 пиразолопиримидин,
 имидазопиримидин,
 триазолопиримидин,
 хинолин,
 изохинолин,
 нафтиридин,
 хиназолин,

хиноксалин,
бензодиоксол,
оксазин,
оксазепин,
бензотиазол, и
бензол.

[0025]

Что касается кольца С в соединении [I] по настоящему изобретению, когда кольцо В представляет собой бензол, нафталин, пиридин, пиразол или пиридазин, кольцо С представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион. Предпочтительно, кольцо В представляет собой бензол или пиридин.

[0026]

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN или $-SF_5$, и предпочтительно представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, или - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, и более предпочтительно представляет собой фтор, метил, трифторметил, или - O -трифторметил.

[0027]

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или - $O-C_{1-6}$ алкил, и предпочтительно представляет собой фтор, метил или - O -метил.

[0028]

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_{1-6} алкил- O -, - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, - C_{1-6} алкил-ОН, -ОН, -CN, $-CONH_2$ или $-NH_2$, предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, - $O-C_{1-6}$ алкил, -ОН, $-CONH_2$ или $-NH_2$, и более предпочтительно метил, трифторметил, - O -метил, -ОН, $-CONH_2$ или $-NH_2$.

[0029]

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, - O - или -S-, предпочтительно представляет собой связь или - O -, и более предпочтительно - O -.

[0030]

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями. 0 или 1 является предпочтительным, и 0 является более предпочтительным.

[0031]

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями. 0 или 1 является предпочтительным, и 0 является более предпочтительным.

[0032]

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями. 0 или 1 является предпочтительным.

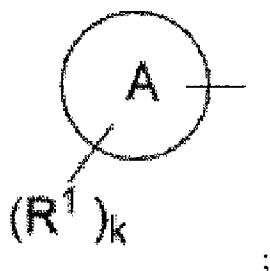
[0033]

Представление вариантов, относящихся к указанным выше заместителям и предпочтительным аспектам соединения [I] по настоящему изобретению, включает все их комбинации, если они являются комбинациями без противоречий.

[0034]

Предпочтительные аспекты соединения [I] по настоящему изобретению показаны ниже.

(1-1) В формуле I, D представляет собой



кольцо A представляет собой бензол или пиридин;

кольцо B представляет собой пиримидин;

кольцо C выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пиримидин,

индол,

пирролопиридин,

индазол,

бензимидазол,

пиразолопиридин,

имидазопиридин,

имидазопиразин,

имидазопиридазин,

триазолопиридин,

пиразолопиримидин,

имидазопиримидин,

триазолопиримидин,

хинолин,

изохинолин,

нафтиридин,

хиназолин,

хиноксалин,
бензодиоксол,
оксазин,
оксазепин,
бензотиазол, и
бензол;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -
O- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, или -CN;

R^2 представляет собой -O- C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном,
или -O- C_{1-6} алкилом, -O- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, - C_{1-6} алкил-OH,
-OH, -CN, -CONH₂ или -NH₂;

L представляет собой -O-;

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо
являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0 или 1; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо
являются одинаковыми или разными заместителями.

(1-2) В формуле I кольцо C выбрано из группы, состоящей из следующих
ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в
этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,
пиридазин,
пирролопиридин,
индазол,
пиразолопиридин,
имидазопиридин,
имидазопиразин,
имидазопиридазин,
пиразолопиримидин,
триазолопиримидин,
хинолин,
изохинолин,
нафтиридин,
хиноксалин, и
бензол;

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный
галогеном;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -O- C_{1-6}
алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH, -CONH₂ или -NH₂;

L представляет собой -O-;

k и n имеют значение 0 или 1; и

m имеет значение 0.

(1-3) В формуле I кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пиразолопиридин, и

имидазопиридин;

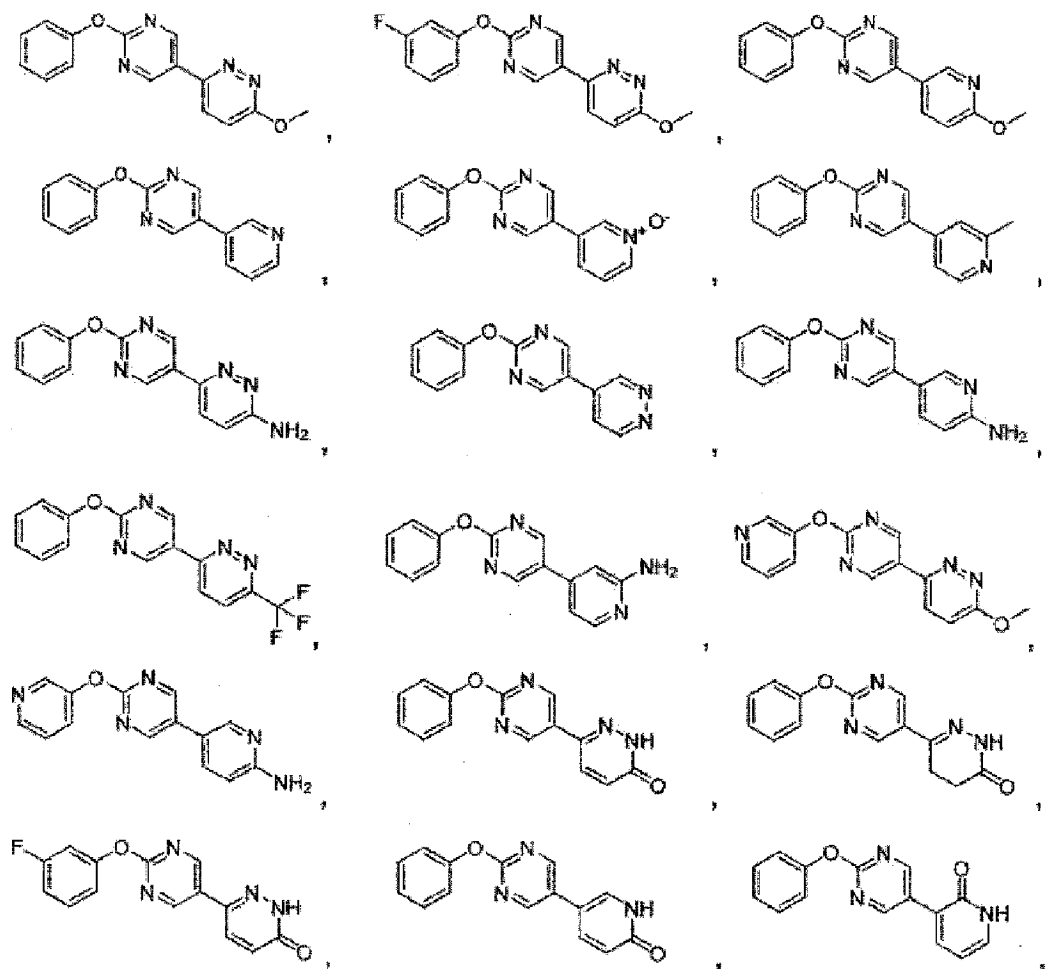
R^3 представляет собой -OH или -NH₂;

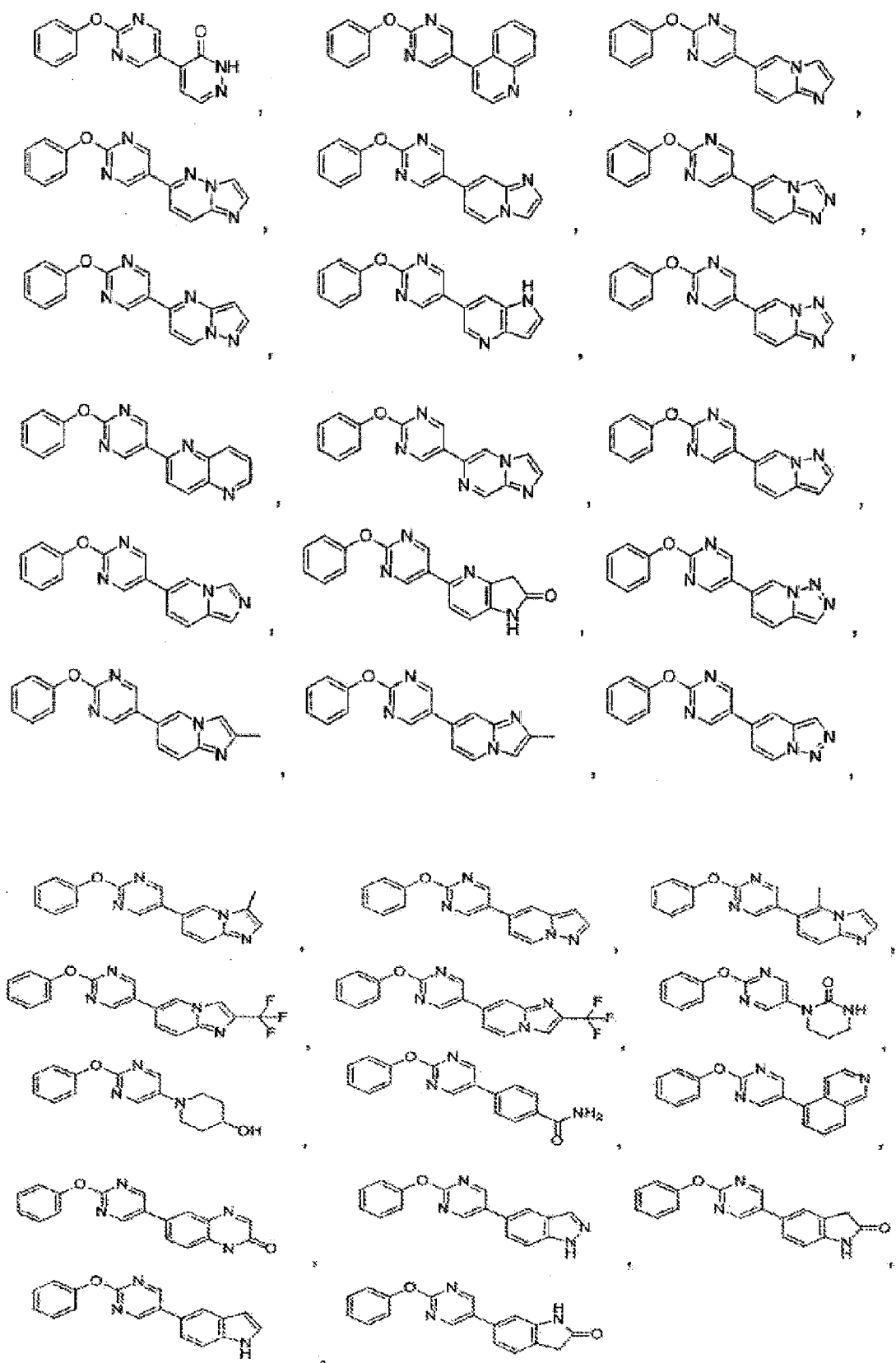
L представляет собой -O-;

k и m имеют значение 0; и

n имеет значение 0 или 1.

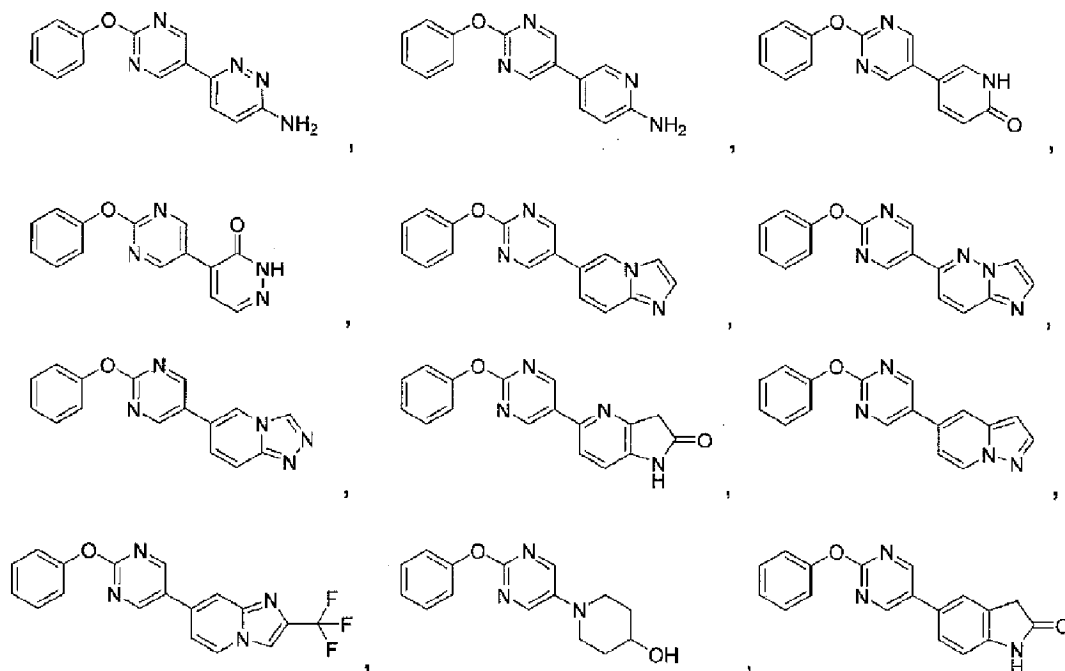
(1-4) Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





или его соль.

(1-5) Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

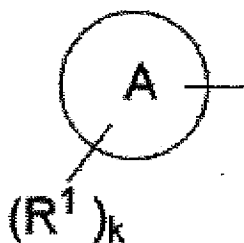


или его соль.

[0035]

Другие предпочтительные аспекты соединения [I] по настоящему изобретению показаны ниже.

(2-1) В формуле I, D представляет собой



или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

кольцо A представляет собой бензол или пиридин;

кольцо B представляет собой пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин;

кольцо C представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN или -SF₅;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или - $O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, -O- или -S-;

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями.

(2-2) В формуле I кольцо А представляет собой бензол;

кольцо В представляет собой бензол, пиридин или пиридазин;

кольцо С представляет собой дигидропиримидин-2,4-дион;

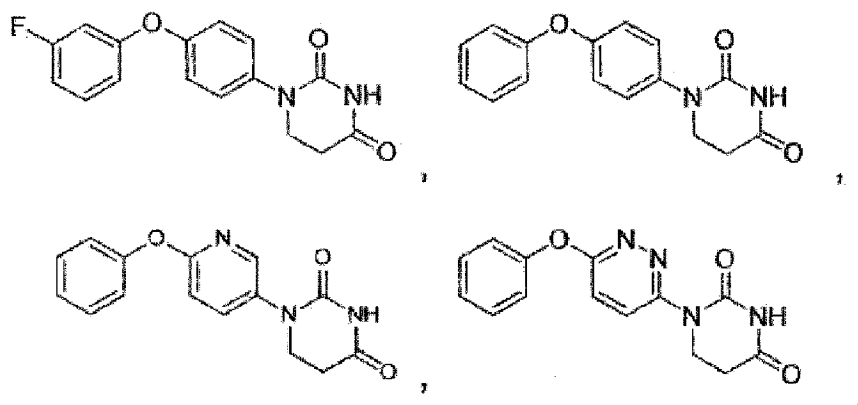
R^1 представляет собой галоген;

L представляет собой -O-;

k имеет значение 0 или 1; и

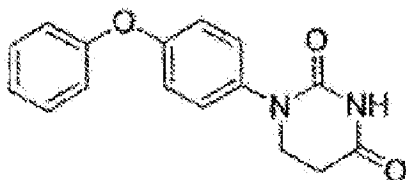
m и n имеют значение 0.

(2-3) Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

(2-4) Соединение:



или его соль.

[0036]

В настоящем описании параметры и предпочтительные варианты осуществления для различных характеристик соединения, способа и композиции по настоящему изобретению, как представлено, включают все возможные комбинации параметров и предпочтительных вариантов осуществления для этих различных характеристик, если они являются соответствующими комбинациями.

[0037]

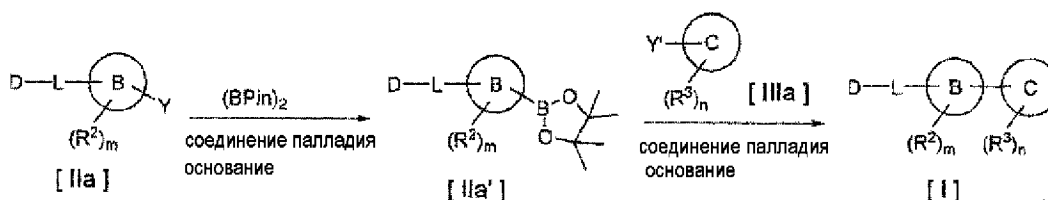
Способы получения соединения [I] по настоящему изобретению объясняются ниже. Соединение [I] по настоящему изобретению может быть получено, например, на основе способов получения, описанных ниже. Способы получения, описанные ниже, являются примерами, и способ получения соединения [I] не ограничивается ими.

[0038]

В приведенных ниже формулах реакций при проведении реакции алкилирования, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции амидирования, реакции этерификации, реакции нуклеофильного замещения, реакции присоединения, реакции окисления, реакции восстановления или тому подобное, сами эти реакции осуществляют известными способами. Примеры таких способов включают способы, описанные в Experimental Chemistry (Fifth Edition, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations Second Edition, Academic Press, Inc., 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., 1989; and P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition, 2006) и тому подобное.

[0039]

Формула реакции 1-1



где Y и Y' представляют уходящую группу, и другие символы имеют те же определения, что и выше.

[0040]

В соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 1-1, может быть получено соединение [I] по настоящему изобретению. В частности, циклический пинаколовый эфир $((BPin)_2)$ бороновой кислоты может быть добавлен к соединению [IIa] для получения соединения [IIa'], а затем соединение [IIa'] может быть связано с соединением [IIIa] путем реакции перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения [I].

[0041]

Примеры «уходящей группы», используемой в приведенной выше реакции, включают галоген, C_{1-18} алкансульфонил, C_{1-8} алкансульфонилокси, арилсульфонилокси, аралкилсульфонилокси, тригалогенметансульфонилокси, сульфонио, толуолсульфокси и тому подобное. Примеры предпочтительной уходящей группы в реакции включают галоген.

[0042]

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0043]

Примеры « C_{1-18} алкансульфонила» включают C_{1-18} линейный или разветвленный алкансульфонил, и конкретные примеры включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил и тому подобное.

[0044]

Примеры «низшего алкансульфонилокси» включают C_{1-6} линейный или разветвленный алкансульфонилокси, и конкретные примеры включают метансульфонилокси, этансульфонилокси, 1-пропансульфонилокси, 2-пропансульфонилокси, 1-бутансульфонилокси, 3-бутансульфонилокси, 1-пентансульфонилсульфонил, 1-гексансульфонилокси и тому подобное.

[0045]

Примеры «аренсульфонилокси» включают нафталинсульфонилокси и бензолсульфонилокси, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, нитро, C_{1-6} линейного или разветвленного алкокси и C_{1-6} линейных или разветвленных алкильных групп на фенильном кольце. Конкретные примеры этого «бензолсульфонилокси, который может иметь заместители», включают бензолсульфонилокси, 4-метилбензолсульфонилокси, 2-метилбензолсульфонилокси, 4-нитробензолсульфонилокси, 4-метоксибензолсульфонилокси, 2-нитробензолсульфонилокси, 3-хлорбензолсульфонилокси и тому подобное. Конкретные примеры «нафталинсульфонилокси» включают α -нафталинсульфонилокси, β -нафталинсульфонилокси и тому подобное.

[0046]

Примеры «аралкансульфонилокси» включают нафтилзамещенный C_{1-6} линейный или разветвленный алкансульфонилокси и фенилзамещенный C_{1-6} линейный или разветвленный алкансульфонилокси, который может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, нитро, C_{1-6} линейного или разветвленного алкокси и C_{1-6} линейного или разветвленного алкила на фенильном кольце. Конкретные примеры этого «фенилзамещенного алкансульфонилокси» включают фенилметансульфонилокси, 2-фенилэтансульфонилокси, 4-фенилбутансульфонилокси, 4-толилметансульфонилокси, 2-толилметансульфонилокси, (4-нитрофенил)метансульфонилокси, (4-метоксифенил)метансульфонилокси, (3-хлорфенил)метансульфонилокси и тому подобное. Примеры «нафтилзамещенного алкансульфонилокси» включают α -нафтилметансульфонилокси, β -нафтилметансульфонилокси и тому подобное.

[0047]

Конкретным примером «тригалогеналкансульфонилокси» группы является трифторметансульфонилокси.

[0048]

Конкретные примеры «сульфонио» включают диметилсульфонио, диэтилсульфонио, дипропилсульфонио, ди(2-цианоэтил)сульфонио, ди(2-нитроэтил)сульфонио, ди(аминоэтил)сульфонио, ди(2-метиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-диметиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-гидроксиэтил)сульфонио, ди-(3-гидроксипропил)сульфонио, ди-(2-метоксиэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-карбоксиэтил)сульфонио, ди-(2-

метоксикарбонилэтил)сульфонио, дифенилсульфонио и тому подобное.

[0049]

«Соединение палладия», используемое в настоящей реакции, особо не ограничено, и его примеры включают катализаторы на основе четырехвалентного палладия, такие как натрий гексахлорпалладий(IV) кислота тетрагидрат и калий гексахлорпалладий(IV) кислота; катализаторы на основе двухвалентного палладия, такие как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид дихлорметана аддукт $(\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2)$, (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (XPhos Pd G3), палладий(II) хлорид, палладий(II) бромид, палладий(II) ацетат, палладий(II) ацетилацетонат, дихлорбис(бензонитрил)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлортетрааммин палладий(II) и дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий(II), палладий(II) трифторацетат; и катализаторы на основе палладия с нулевой валентностью, такие как трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$, комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ, и тетракис(трифенилфосфин)дипалладий(0) $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$. Эти соединения палладия используются по отдельности или в виде смеси двух или более из них.

[0050]

В настоящей реакции количество используемого соединения палладия особо не ограничивается и обычно находится в диапазоне от 0,000001 до 20 моль в расчете на палладий на 1 моль соединения [IIa]. Более предпочтительно количество используемого соединения палладия находится в диапазоне от 0,0001 до 5 моль в расчете на палладий на 1 моль соединения [IIa].

[0051]

Примеры «основания», используемого в настоящей реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и тому подобное. Примеры «неорганического основания» включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия). Примеры «органических оснований» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), диалкиламины (например, диэтиламин, диизопропиламин), пиколлин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Эти основания используют по отдельности или как смесь двух или более из них.

[0052]

Что касается «бороновой кислоты» или «эфира бороновой кислоты», используемых в этой реакции, можно использовать отдельно полученные, выделенные и очищенные. Например, биспинаколдиборан может взаимодействовать с галогенированным соединением предшественника и т.п. в присутствии соединения палладия, и продукт реакции можно использовать для реакции перекрестного сочетания Сузуки без выделения и очистки.

[0053]

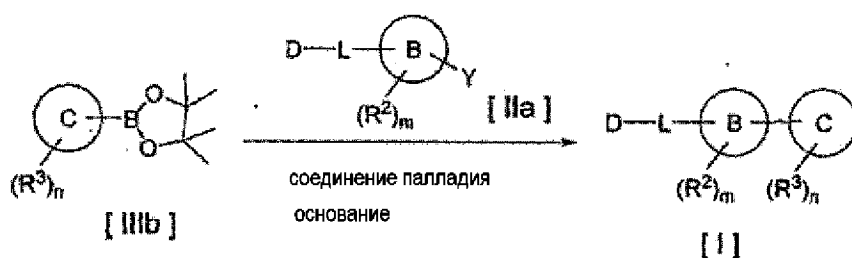
«Растворителем», используемым в этой реакции, может быть любой растворитель, который неактивен в реакции, и его примеры включают воду, простые эфиры (такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля или диметиловый эфир этиленгликоля), углеводороды (такие как гексан), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол или ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол или изопропанол), полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты или ацетонитрил), кетоны (такие как ацетон или метилэтилкетон), сложные эфиры (такие как метилацетат или этилацетат). Можно использовать только один из этих растворителей или смесь двух или более видов.

[0054]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и тому подобное) могут быть соответствующим образом определены на основе известной реакции кросс-сочетания Сузуки.

[0055]

Формула реакции 1-2



где Y представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют те же определения, что и выше.

[0056]

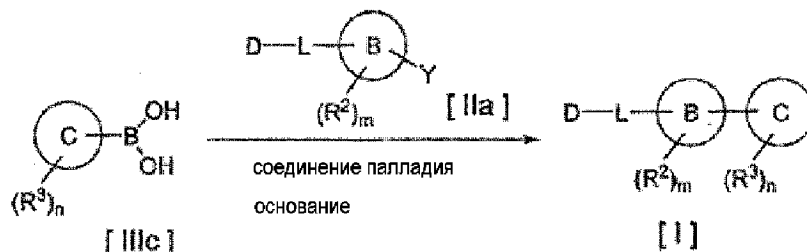
В соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 1-2, может быть получено соединение [I] по настоящему изобретению. В частности, соединение [Ia] может быть связано с соединением [IIIb] с помощью реакции кросс-сочетания Сузуки с получением соединения [I].

[0057]

Соединение палладия, основание, растворитель и тому подобное, которые могут быть использованы в формуле реакции 1-2, являются такими же, как те, которые могут быть использованы в формуле реакции 1-1.

[0058]

Формула реакции 1-3



где Y представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют те же определения, что и выше.

[0059]

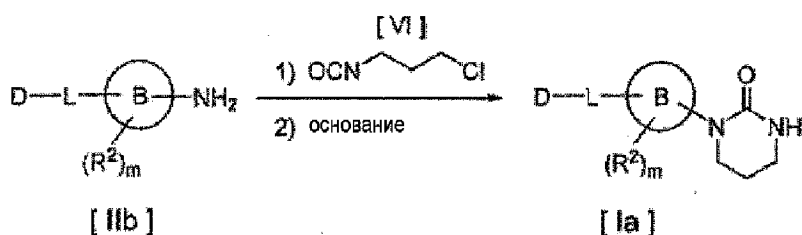
Соединение [I] по настоящему изобретению может быть получено в соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 1-3. В частности, соединение [Ia] может быть связано с соединением [IIIc] с помощью реакции кросс-сочетания Сузуки с получением соединения [I].

[0060]

Соединение палладия, основание, растворитель и тому подобное, которые могут быть использованы в формуле реакции 1-3, являются такими же, как те, которые могут быть использованы в формуле реакции 1-1.

[0061]

Формула реакции 2-1



где символы имеют те же значения, что и выше.

[0062]

В соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 2-1, может быть получено соединение [Ia], входящее в соединение [I] по настоящему изобретению. В частности, соединение [VI] добавляют к аминогруппе соединения [IIb], и затем хлор продукта высвобождают для циклизации, и, таким образом, может быть получено соединение [Ia].

[0063]

Примеры «основания», используемого в этой реакции, включают неорганические основания и органические основания. Примеры «неорганического основания» включают гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид натрия, гидроксид калия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия), бикарбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат натрия, бикарбонат калия), гидрид натрия (NaH) и гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS). Примеры «органического основания» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин), основание Хюнига (N, N-диизопропилэтиламин), пиридин, и N-метилморфолин.

[0064]

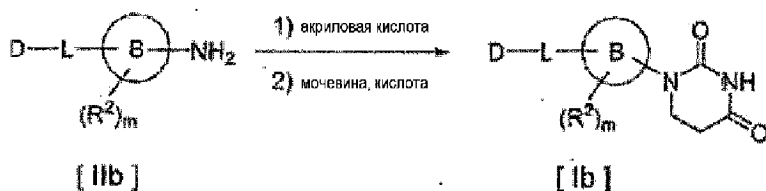
«Растворителем», используемым в этой реакции, может быть любой растворитель, который неактивен в реакции, и его примеры включают воду, простые эфиры (такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля или диметиловый эфир этиленгликоля), углеводороды (такие как гексан), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол или ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол или изопропанол), полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты или ацетонитрил), кетоны (такие как ацетон или метилэтилкетон), сложные эфиры (такие как метилацетат или этилацетат). Можно использовать только один из этих растворителей или смесь двух или более видов.

[0065]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и тому подобное) могут быть соответствующим образом определены на основе общеизвестной реакции конденсации. Например, температура реакции может составлять от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником, а время реакции может составлять от 10 минут до 10 часов.

[0066]

Формула реакции 2-2



где символы имеют те же значения, что и выше.

[0067]

В соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 2-2, может быть получено соединение [Ib], входящее в соединение [I] по настоящему изобретению. В частности, соединение [III] (акриловая кислота) присоединяют реакцией 1,4-присоединения к аминогруппе соединения [IIb], и затем аминогруппу продукта

превращают в производное мочевины с использованием мочевины и подвергают циклизации (внутримолекулярное амидирование), и таким образом, может быть получено соединение [Ib].

[0068]

«Растворителем», используемым в этой реакции, может быть любой растворитель, который неактивен в реакции, и его примеры включают воду, простые эфиры (такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля или диметиловый эфир этиленгликоля), углеводороды (такие как гексан), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол или ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол или изопропанол), полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты или ацетонитрил), кетоны (такие как ацетон или метилэтилкетон), сложные эфиры (такие как метилацетат или этилацетат). Можно использовать только один из этих растворителей или смесь двух или более видов.

[0069]

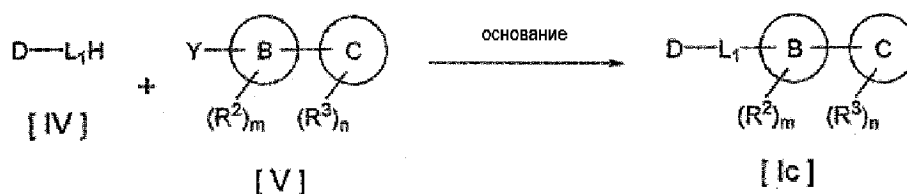
Примеры «кислоты», используемой в реакции, включают неорганические кислоты и органические кислоты. Примеры «неорганической кислоты» включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, бромистоводородную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры «органической кислоты» включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, метансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту и 10-камфорсульфоновую кислоту.

[0070]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и тому подобное) можно соответствующим образом определить на основе общеизвестной реакции 1,4-присоединения и реакции амидирования.

[0071]

Формула реакции 3-1



где Y представляет собой уходящую группу, L₁ представляет собой -O-, -S-, или C₁₋₆ алкилен, и другие символы имеют те же определения, что и выше.

[0072]

В соответствии с реакцией, представленной формулой реакции 3-1, может быть

получено соединение [Ic], входящее в соединение [I] по настоящему изобретению. В частности, соединение [Ic] может быть получено путем высвобождения уходящей группы Y соединения [V] и замены его соединением [IV].

[0073]

Примеры «основания», используемого в этой реакции, включают неорганические основания. Примеры «неорганического основания» включают гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид натрия, гидроксид калия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия), бикарбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат натрия, бикарбонат калия), гидрид натрия (NaH), и гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS). Примеры «органического основания» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин), основание Хюнига (N, N-диизопропилэтиламин), пиридин, и N-метилморфолин.

[0074]

«Растворителем», используемым в этой реакции, может быть любой растворитель, который неактивен в реакции, и его примеры включают воду, простые эфиры (такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля или диметиловый эфир этиленгликоля), углеводороды (такие как гексан), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол или ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол или изопропанол), полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты или ацетонитрил), кетоны (такие как ацетон или метилэтилкетон), сложные эфиры (такие как метилацетат или этилацетат). Можно использовать только один из этих растворителей или смесь двух или более видов.

[0075]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и тому подобное) могут быть соответствующим образом определены на основе общеизвестной реакции конденсации. Например, температура реакции может составлять от комнатной температуры до 100°C, и время реакции может составлять от 1 часа до 10 часов.

[0076]

В каждой из реакций в приведенных выше формулах реакции продукт реакции можно использовать в следующей реакции либо в виде реакционного раствора, либо в виде неочищенного продукта, но он также может быть выделен из реакционной смеси обычными способами и легко очищен обычными методами разделения. Примеры обычных методов разделения включают рекристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

[0077]

Соединения исходного сырья, промежуточные соединения и целевые соединения на каждой из вышеуказанных стадий, и само соединение [I] по настоящему изобретению

включают геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Соответствующие изомеры можно разделить обычными методами оптического разделения. Их также можно получать из исходных соединений, обладающих подходящей оптической активностью.

[0078]

Соединение [I] по настоящему изобретению может быть получено способами синтеза, показанными в приведенных выше формулах реакций, или аналогичными способами.

[0079]

Если не указаны конкретные способы получения, исходные соединения, используемые при получении соединения [I] по настоящему изобретению, могут быть коммерческими соединениями или могут быть получены известными способами или аналогичными способами.

[0080]

Соединения исходного сырья и целевые соединения на каждой стадии выше могут быть использованы в форме соответствующих солей. Примеры таких солей включают соли, подобные тем, которые приведены в качестве примеров солей соединения [I] по настоящему изобретению ниже.

[0081]

Когда соединения, полученные на каждой стадии, или коммерческие продукты представляют собой свободные соединения, их можно превратить в целевые соли известными способами. Когда соединения, полученные на каждой стадии, или коммерческие продукты представляют собой соли, они могут быть преобразованы в свободную форму или в другие целевые соли известными способами.

[0082]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает варианты осуществления, которые представляют собой фармацевтически приемлемые соли, и в некоторых случаях соединения могут также образовывать кислотно-аддитивную соль или соль с основанием в зависимости от типов заместителей. Примеры «кислоты» в настоящем документе включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; и органические кислоты, такие как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, молочная кислота и тому подобное. Примеры «основания» включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия и бикарбонат калия; органические основания, такие как метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N, N'-дибензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин и холин; и соли аммония и тому

подобное. Соединение также может образовывать соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота или тому подобное.

[0083]

Настоящее изобретение также охватывает различные гидраты, сольваты и кристаллические полиморфизмы соединения [I] и его солей.

[0084]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает соединения, в которых один или несколько атомов были замещены одним или несколькими атомами изотопов. Примеры атомов изотопов включают дейтерий (^2H), тритий (^3H), ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O и тому подобное.

[0085]

Соединение [I] по настоящему изобретению включает фармацевтически приемлемые пролекарства. Примеры заместителей, которые можно модифицировать для получения пролекарств, включают реактивные функциональные группы, такие как $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, amino и тому подобное. Модифицирующие группы этих функциональных групп выбраны подходящим образом из «заместителей» в настоящем описании.

[0086]

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению может быть в форме фармацевтически приемлемого сокристалла или сокристаллических солей. Сокристалл или сокристаллическая соль в настоящем описании означает кристаллическое вещество, состоящее при комнатной температуре из двух или более независимых твердых веществ, каждое из которых имеет различные физические свойства (такие как структура, температура плавления, теплота плавления и тому подобное). Сокристаллы и сокристаллические соли могут быть соответственно получены хорошо известными способами совместной кристаллизации.

[0087]

Соединение [I] и его соль по настоящему изобретению обладают превосходными эффектами при лечении, профилактике и/или диагностике припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок. Термин эпилептический припадок применим к любому из типов припадков, классифицированных ниже: фокальный припадок (также называемый парциальный припадок) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокальный с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадок с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический

припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированный припадок, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

Примеры заболевания, включающего эпилептический припадок или судорожный припадок, включают синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Веста (детская эпилепсия), синдром Отахара, синдром Дузе, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Расмуссена, синдром Айкарди, синдром Панайотопулоса, синдром Кожевникова, синдром Тассинари, синдром Гешвинда, синдром гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальную височную эпилепсию, эпилепсию со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденный порок развития, врожденное метаболическое заболевание (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденная генетическая аномалия (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное).

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению также эффективно при лечении, профилактике и/или диагностике припадков с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерного припадков, острого симптоматического припадков, фебрильного припадков и эпилептического статуса. В настоящем изобретении припадок с множественной лекарственной резистентностью и рефрактерный припадок определяются как припадок, который невозможно контролировать, потому что одно или два или более противоэпилептических лекарственных средств неэффективны или недостаточно эффективны или тому подобное, независимо от типа эпилептического припадков, как описано выше.

Кроме того, соединение [I] и его соль по настоящему изобретению имеют отличные характеристики для применения в качестве активного ингредиента в фармацевтических препаратах и, например, обладают отличными характеристиками, такими как небольшое количество побочных эффектов, переносимость, стабильность (стабильность при хранении, метаболическая стабильность и т.п.) и тому подобное. Эти группы соединений по настоящему изобретению также обладают эффектами в качестве профилактических и/или терапевтических средств против рефрактерных эпилептических припадков, при которых традиционная лекарственная терапия неэффективна.

[0088]

Далее описывается медицинский препарат (далее также называемый «фармацевтическая композиция»), включающий соединение [I] или его соль по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[0089]

Медицинский препарат получают путем формулирования соединения [I] или его соли по настоящему изобретению в форме обычного медицинского препарата и получают с использованием соединения [I] или его соли по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Примеры носителя включают обычно используемые разбавители или эксципиенты, такие как наполнители, объемообразующие агенты, связующие, увлажнители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и тому подобное.

[0090]

Такой медицинский препарат может быть выбран из различных форм в соответствии с терапевтической целью, и его примеры включают таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории, лекарственные формы для инъекций (жидкости, суспензии и т.п.) и тому подобное.

[0091]

При получении препарата в форме таблетки можно использовать широкий спектр известных носителей, и их примеры включают эксципиенты, такие как лактоза; связующие, такие как поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как крахмал; добавки, способствующие абсорбции, такие как лаурилсульфат натрия; увлажнители, такие как глицерин и крахмал; адсорбенты, такие как коллоидная кремниевая кислота; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, полиэтиленгликоль и тому подобное.

[0092]

Кроме того, при необходимости таблетка может быть получена в виде таблетки с обычным покрытием, такой как, например, таблетка, покрытая сахарной оболочкой, таблетка с желатиновым покрытием, таблетка с энтеросолюбильным покрытием, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, двойная таблетка или многослойная таблетка.

[0093]

При получении препарата в форме пилюли можно использовать широкий спектр известных носителей, и их примеры включают эксципиенты, такие как глюкоза; связующие, такие как порошок гуммиарабика; и разрыхлители, такие как ламинаран и тому подобное.

[0094]

При получении препарата в виде жидкости, эмульсии или суспензии можно использовать широкий спектр известных разбавителей, и их примеры включают воду и тому подобное. Также могут быть включены обычные солюбилизующие агенты и буферы, а также красители, консерванты, ароматические вещества, ароматизаторы, подсластители и другие лекарственные средства и тому подобное, при необходимости.

[0095]

При получении препарата в виде суппозитория можно использовать широкий спектр известных носителей, и их примеры включают масло какао и тому подобное.

[0096]

Когда препарат представляет собой лекарственную форму для инъекций, жидкость, эмульсию или суспензию предпочтительно стерилизуют, и также предпочтительно изотоничны крови. В лекарственную форму для инъекций может быть включено количество хлорида натрия, достаточное для приготовления изотонического раствора для инъекции, также может быть включено другое лекарственное средство, успокаивающее средство или тому подобное.

[0097]

Количество соединения [I] или его соли, которое содержится в медицинском препарате, особо не ограничивается и может быть выбрано подходящим образом из широкого диапазона, но обычно соединение [I] или его соль по настоящему изобретению предпочтительно содержится в количестве от 1% до 70% лекарственного препарата.

[0098]

Способ введения медицинского препарата по настоящему изобретению особо не ограничивается, и его можно вводить способом, подходящим для лекарственной формы, возраста и пола пациента, стадии заболевания и других состояний. Например, его можно вводить перорально, если он находится в форме таблетки, пилюли, жидкости, суспензии, эмульсии, гранул или капсул. Если это лекарственная форма для инъекции, ее можно вводить внутривенно либо отдельно, либо в смеси с обычной замещающей жидкостью, такой как глюкоза или аминокислоты, или же ее можно вводить отдельно внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутривентально по мере необходимости. В случае суппозитория его можно вводить в прямую кишку.

[0099]

Доза медицинского препарата может быть выбрана в соответствии со способом введения, возрастом и полом пациента, тяжестью заболевания и другими состояниями, но обычно от 0,01 до 100 мг или предпочтительно от 0,1 до 50 мг на 1 кг массы тела можно вводить в день за одно или несколько введений.

[0100]

Эта доза зависит от различных условий, и в некоторых случаях доза ниже вышеупомянутого диапазона может быть достаточной, в то время как в других может потребоваться доза выше указанного диапазона.

[0101]

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с различными средствами для лечения или профилактики заболевания, для которого соединение [I] считается эффективным. Такое комбинированное применение может осуществляться путем одновременного введения или же путем раздельного введения, либо непрерывно, либо с подходящим интервалом между ними. Препараты, которые вводят одновременно, могут быть сформулированы отдельно или в комбинации.

[0102]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или

эксципиентом, предложена одним вариантом осуществления настоящего изобретения.

[0103]

Другой вариант осуществления предоставляет средство для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающее соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или эксципиентом.

[0104]

Еще один вариант осуществления предоставляет Фармацевтическую композицию для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающее соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или эксципиентом.

[0105]

Еще один вариант осуществления предоставляет способ лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения [I] или его соли по настоящему изобретению.

[0106]

Еще один вариант осуществления предоставляет соединение [I] или его соль по настоящему изобретению для применения в лечении, профилактике и/или диагностике припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

[0107]

Еще один вариант осуществления предоставляет применение соединения [I] или его соли по настоящему изобретению в получении лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

[Примеры]

[0108]

Настоящее изобретение более подробно поясняется ниже с помощью следующих примеров испытаний, ссылочных примеров и примеров, но они не ограничивают настоящее изобретение и могут быть изменены в той степени, в которой они не отклоняются от объема настоящего изобретения.

В настоящем описании используются следующие сокращения.

[0109]

Сокращения	Слова
REX	номер ссылочного примера
EX	номер примера
STR	структурная формула (в формуле метка «Хиральная» указывает на абсолютную конфигурацию структуры)
RProp	Способ получения (цифры указывают на то, что соединение получали с использованием соответствующих исходных материалов таким же образом, как и соединение ссылочного примера, имеющее этот номер как номер ссылочного примера)
Prop	Способ получения (цифры указывают на то, что соединение получали с использованием соответствующих исходных материалов таким же образом, как и соединение примера, имеющее этот номер как номер примера)
Data	Данные о физических свойствах (NMR1: δ (ppm) в ^1H -ЯМР в диметилсульфоксид- d_6 ; NMR2: (ppm) в ^1H -ЯМР в CDCl_3); MS: масс-спектр)
9-BBN	9-Борабицикло[3.3.1]нонан
AcOEt	этилацетат
AcOH	уксусная кислота
AcOK	ацетат калия
AcONa	ацетат натрия
BBr ₃	трибромид бора
n-BuLi	н-Бутиллитий
tBu ₃ P·HBF ₄	три-трет-бутилфосфоний тетрафенилборат
(BPin) ₂	Бис(пинаcolato)диборон
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
m-CPBA	м-хлорпероксибензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия

DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL	Гидрид диизобутилалюминия
DIBOC	Ди-трет-бутилдикарбонат
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DME	Диметоксиэтан
DMF	N, N-Диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфориаид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	соляная кислота
гексан	н-гексан
HOBT	1-Гидроксибензотриазол
IPA	2-пропанол
IPE	диизопропиловый эфир
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
K ₃ PO ₄	трикалия фосфат
KHCO ₃	Бикарбонат калия
KOH	Гидроксид калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
LAH	литийалюминий гидрид
LDA	Диизопропилаид лития
LHMDS	Литий гексаметилдисилаид
LiOH	Гидроксид лития
MeCN	Ацетонитрил
MEK	2-бутанон
MeOH	Метанол

NaBH ₄	Боргидрид натрия
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Гидрокарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NaOtBu	т-бутоксид натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PdCl ₂ (dppf)DCM	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид дихлорметан аддукт
Pd(OAc) ₂	палладий(II) ацетат
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	Палладий на угле
Pt/C	платина на угле
PEG	Полиэтиленгликоль
PPTS	Пиридиний п-толуолсульфонат
TBAF	тетра-н-бутиламмоний фторид
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TPP	Трифенилфосфин
WSC	3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ZCl	бензилхлорформиат
XPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат

[0110]

В приведенных ниже примерах «комнатная температура» обычно означает от примерно 10°C до примерно 35°C. Отношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой соотношения объемов, если не указано иное. Проценты указывают % масс., если не указано иное.

¹HЯМР (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) измеряли с помощью Фурье-спектроскопии типа ЯМР (Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) или Bruker AVANCE

III HD (500 МГц)). В колоночной хроматографии на силикагеле, когда он обозначен как основной, использовали аминопропилсилан-связанный силикагель. Абсолютную конфигурацию соединения определяли известными методами рентгеноструктурного анализа (например, Shigeru Oba and Shigenobu Yano, "Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" (First Edition, 1999)), или оценивали по эмпирическим правилам асимметричного эпоксицирования Ши (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao : Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401. Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

[Ссылочный примеры]

[0111]

Ссылочный пример 1

Синтез 5-бром-2-феноксипиримидина

5-Бром-2-хлорпиримидин (25,0 г) добавляли к суспензии, содержащей фенол (13,6 мл), K_2CO_3 (26,8 г) и DMF (250 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и образовавшиеся кристаллы затем собирали фильтрацией и промывали водой с получением целевого соединения (27,7 г).

[0112]

Ссылочный пример 2

Синтез 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-феноксипиримидин (1,00 г), $(BPin)_2$ (1,315 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,163 г), AcOK (0,782 г), и 1,4-диоксан (10 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 10 часов. К реакционному раствору добавляли воду и AcOEt, и смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток суспендировали в ИРЕ, нерастворимые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали, и полученное твердое вещество промывали гексаном с получением целевого соединения (646 мг).

[0113]

Ссылочный пример 18

Синтез 3-метокси-6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазина

Смесь, содержащую 3-хлор-6-метоксипиридазин (206,3 мг), сложный пинаколовый эфир 2-(метилтио)пиримидинил-5-бороновой кислоты (425,4 мг), K_3PO_4 (663,4 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (48,6 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1,5 часов. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (242,6 мг).

[0114]

Ссылочный пример 19

Синтез 3-метокси-6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)пиридазина

Смесь, содержащую 3-метокси-6-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридазин (242,6 мг), m-CPBA с содержанием воды 77% (627,9 мг) и DCM (20 мл), перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали на лед и насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и продукт экстрагировали DCM. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением целевого соединения (166,7 мг).

[0115]

Ссылочный пример 21

Синтез 5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 2-(метилтио)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1,96 г), 2-амино-5-бромпиридин (1,037 г), K_3PO_4 (3,86 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (273,3 мг), 1,4-диоксан (30 мл) и воду (3 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 6 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт затем экстрагировали AcOEt . Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на основном силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением целевого соединения (1,175 г).

[0116]

Ссылочный пример 22

Синтез 5-(2-(метилсульфинил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин (1,175 г), Охоне (зарегистрированная торговая марка) (2,43 г), THF (30 мл) и воду (10 мл), перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,75 часов. Реакционный раствор выливали на лед и насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и продукт экстрагировали DCM. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (AcOEt , AcOEt/MeOH) с получением целевого соединения (462 мг).

[0117]

Ссылочный пример 23

Синтез 5-бром-2-(додецилтио)пиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-хлорпиримидин (2,30 г), 1-додекантиол (3,2 мл), K_2CO_3 (2,57 г) и DMF (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду, и продукт экстрагировали AcOEt . Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением целевого соединения (3,56 г).

[0118]

Ссылочный пример 24

Синтез 5-(2-(додецилтио)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 5-бром-2-(додецилтио)пиримидин (1,008 г), 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (811,6 мг), K_3PO_4 (1,82 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (107,7 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт затем экстрагировали $AcOEt$. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$) с получением целевого соединения (1,01 г).

[0119]

Ссылочный пример 25

Синтез 5-(2-(додецилсульфинил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 5-(2-(додецилтио)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин (1,010 г), Охоне (зарегистрированная торговая марка) (1,97 г), THF (40 мл) и воду (10 мл), перемешивали при 0°C в течение 25 минут, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в смешанный раствор, содержащий лед, насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и DCM, и экстрагировали DCM. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$) с получением целевого соединения (163 мг).

[0120]

Ссылочный пример 26

Синтез 3-(бензилокси)-6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазина

Смесь, содержащую 5-бром-2-феноксипиримидин (2,96 г), $(BPin)_2$ (3,68 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,370 г), $AcOK$ (1,78 г) и 1,4-диоксан (20 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. 3-(Бензилокси)-6-хлорпиридазин (2,00 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,370 г), K_3PO_4 (3,85 г) и воду (5 мл) добавляли к реакционному раствору и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Воду и $AcOEt$ добавляли к реакционному раствору, и смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($DCM/AcOEt$), и полученное твердое вещество затем промывали $AcOEt$ с получением целевого соединения (2,54 г).

[0121]

Ссылочный пример 35

Синтез 4-(2-феноксипиримидин-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридазин-3(2H)-она

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1,496 г), 4-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридазин-3(2H)-он (1,00 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,063 г), K_3PO_4 (1,229 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (3 мл), перемешивали при 100°C в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия

и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) и полученное твердое вещество затем промывали EtOH с получением целевого соединения (1,087 г).

[0122]

Ссылочный пример 38

Синтез 5-бром-1-триизопропилсилил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

60% NaH (0,933 г) добавляли к раствору DMF (20 мл), содержащему 5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (4,20 г), при 0°C при перемешивании. Через 20 минут к смеси добавляли хлортриизопропилсилан (4,99 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество растворяли в АсОEt, и сушили безводным сульфатом магния, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (6,70 г).

[0123]

Ссылочный пример 39

Синтез 4-метокси-2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина

Раствор смеси, содержащий 5-бром-4-метокси-2-феноксипиримидин (15,00 г), (BPin)₂ (14,9 г), АсОК (10,5 г), PdCl₂(dppf)DCM (2,18 г) и DMSO (60 мл), перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/АсОEt) с получением целевого соединения (9,61 г).

[0124]

Ссылочный пример 40

Синтез 2-(додецилтио)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-(додецилтио)пиримидин (2,548 г), (BPin)₂ (2,17 г), АсОК (1,48 г), PdCl₂(dppf)DCM (280,1 мг), и DMSO (20 мл), перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (1,90 г).

[0125]

Ссылочный пример 41

Синтез 6-(2-(додецилтио)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридина

Смесь, содержащую 2-(додецилтио)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (3,00 г), 6-бромимидазо(1,2-а)пиридин (1,53 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,301 г),

K₃PO₄ (3,13 г), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (10 мл), перемешивали при 95°C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (2,05 г).

[0126]

Ссылочный пример 42

Синтез 6-(2-(додецилсульфонил)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина

Смесь, содержащую 6-(2-(додецилтио)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (2,00 г), Охоне (зарегистрированная торговая марка) (7,75 г), THF (40 мл) и воду (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (910 мг).

[0127]

Ссылочный пример 43

Синтез 5-нитро-2-феноксипиримидина

Смесь, содержащую фенол (6,61 мл), карбонат калия (12,99 г), 2-хлор-5-нитропиримидин (10 г) и DMF (80 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и образовавшиеся кристаллы затем собирали фильтрацией и промывали водой с получением целевого соединения (6,55 г).

[0128]

Ссылочный пример 44

Синтез 2-феноксипиримидин-5-амин

5-Нитро-2-феноксипиримидин (7,45 г) и водный 10% Pd/C (3 г) суспендировали в EtOH (100 мл) и перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (4,73 г).

[0129]

Ссылочный пример 45

Синтез 1-(3-хлорпропил)-3-(2-феноксипиримидин-5-ил)мочевины

Раствор THF (10 мл), содержащий 2-феноксипиримидин-5-амин (1,00 г), перемешивали при комнатной температуре, и добавляли 3-хлорпропил изоцианат (0,713 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали THF с получением целевого соединения (756 мг).

[0130]

Ссылочный пример 46

Синтез 2-(3-фторметоксифенокси)-5-нитропиримидина

Смесь, содержащую м-фторфенол (5,45 мл), карбонат калия (10,40 г), 2-хлор-5-нитропиримидин (8,00 г) и DMF (80 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К остатку добавляли воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением целевого соединения (8,63 г).

[0131]

Ссылочный пример 47

Синтез 2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-амин

2-(3-Фторметоксифенокси)нитропиримидин (8,65 г) и 50% водосодержащий 10% Pd/C (3 г) суспендировали в EtOH (100 мл) и перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии среднего давления (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество затем промывали гексаном с получением целевого соединения (3,77 г).

[0132]

Ссылочный пример 50

Синтез 2-фенокси-5-(4-(триизопропилсилилокси)пиперидин-1-ил)пиримидина

Раствор смеси, содержащий 5-бром-2-феноксипиримидин (400 мг), 4-(триизопропилсилилокси)пиперидин (451 мг), Pd(OAc)₂ (17,9 мг), tBu₃P·HBF₄ (23,1 мг), NaOtBu (153 мг) и толуол (6 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (250 мг).

[0133]

Ссылочный пример 56

Синтез (R)-1-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4-(триизопропилсилилокси)пиперидин-2-она

Раствор смеси, содержащий 5-йод-2-феноксипиримидин (500 мг), (R)-4-(триизопропилсилилокси)пиперидин-2-он (501 мг), йодид меди(I) (5,68 мкл), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,053 мл), K₃PO₄ (712 мг) и 1,4-диоксан (6 мл) перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (340 мг).

[0134]

Ссылочный пример 58

Синтез 1-фтор-3-(4-нитрофенокси)бензола

Смесь, содержащую м-фторфенол (41,7 г), 4-фторнитробензол (50,0 г), K₂CO₃ (63,7 г), и DMF (250 мл), перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционный раствор

выливали в ледяную воду, и осадки собирали фильтрацией и промывали водой с получением целевого соединения (80,7 г).

[0135]

Ссылочный пример 59

Синтез 4-(3-фторфенокси)анилина

Цинковый порошок (50,5 г) добавляли в смесь, содержащую 1-фтор-3-(4-нитрофенокси)бензол (30 г), хлорид аммония (41,3 г), EtOH (225 мл), и воду (75 мл), при перемешивании смеси при комнатной температуре, и дополнительно смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Нерастворимое вещество фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, и остаток затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (26 г).

[0136]

Ссылочный пример 60

Синтез 1-(4-бромфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Раствор толуола (50 мл), содержащий 4-броманилин (7,66 г) и акриловую кислоту (3,05 мл), перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, добавляли мочевины (5,35 г) и уксусную кислоту (20 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали EtOH с получением целевого соединения (5,44 г).

[0137]

Ссылочный пример 61

Синтез 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 1-(4-бромфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2,78 г), (BPin)₂ (3,15 г), AcOK (3,04 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,422 г) и DMSO (30 мл), перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением целевого соединения (0,82 г).

[0138]

Ссылочный пример 76

Синтез 1-[4-(3-гидроксифенокси)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

HBr (12,5 мл) добавляли к раствору AcOH (25 мл), содержащему 1-[4-(3-метоксифенокси)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3,86 г), при охлаждении льдом, и смесь перемешивали в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду (100 мл), смесь перемешивали, и осажденные кристаллы собирали фильтрованием. Промывали водой и сушили, и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH), и полученное твердое вещество промывали MeOH с

получением целевого соединения (1,11 г).

[0139]

Ссылочный пример 77

Синтез 3-(3-фторфенокси)анилина

Смесь, содержащую 3-фториодбензол (0,587 мл), 3-аминофенол (818 мг), K_3PO_4 (2,12 г), пиколоновую кислоту (123 мг), йодид меди(I) (95 мг), и DMSO (15 мл), перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (865 мг).

[0140]

Ссылочный пример 83

Синтез 5-нитро-2-феноксипиридина

Феноксид натрия (12,3 г) добавляли к раствору DMF (80 мл), содержащему 2-хлор-5-нитропиридин (16,0 г), при охлаждении льдом и перемешивании раствора и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрованием и промывали водой с получением целевого соединения (21,1 г).

[0141]

Ссылочный пример 84

Синтез 6-феноксипиридин-3-амин

Смесь, содержащую 5-нитро-2-феноксипиридин (21 г), 10%Pd/C (2 г), и EtOH (200 мл), перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (15 г).

[0142]

Ссылочный пример 111

Синтез 1-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

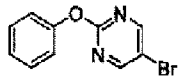
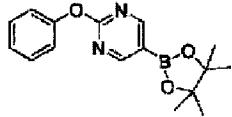
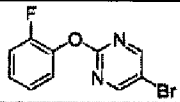
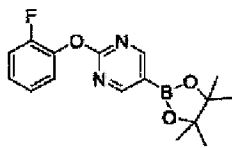
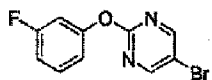
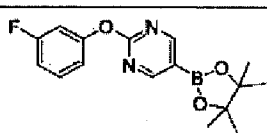
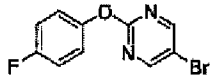
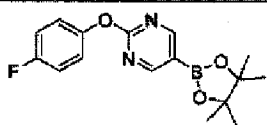
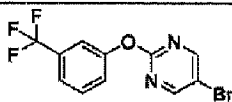
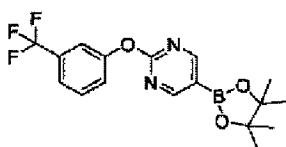
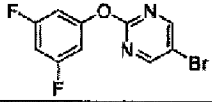
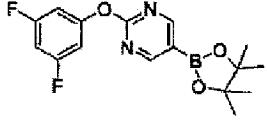
Смесь, содержащую 3,6-дихлорпиридазин (10,00 г), урацил (8,28 г) и DMSO (100 мл), перемешивали при 70°C в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и осажденное твердое вещество затем собирали фильтрацией и промывали водой и EtOH с получением целевого соединения (9,51 г).

[0143]

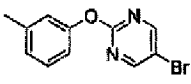
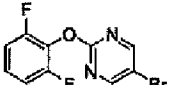
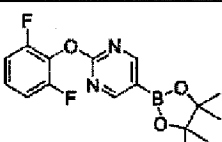
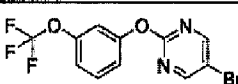
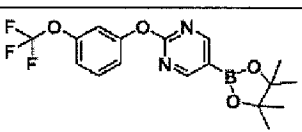
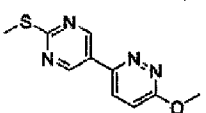
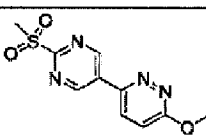
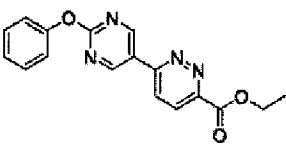
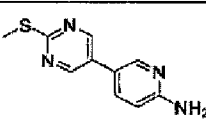
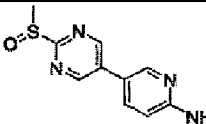
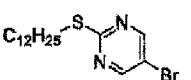
Соединения ссылочных примеров 3-17, 20, 27-34, 36, 37, 48, 49, 51-55, 57, 62-75, 78-82, 85-95 и 97-110 получали таким же образом, как в ссылочных примерах 1, 2, 18, 19, 21-26, 35, 38-47, 50, 56, 58-61, 76, 77, 83, 84 и 111. Структурные формулы и физико-химические данные соединений ссылочных примеров 1-111 показаны в таблицах 1-1-1-11.

[0144]

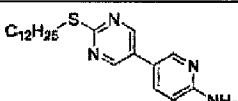
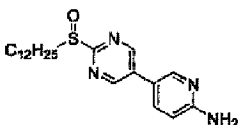
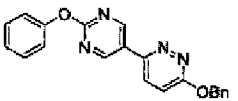
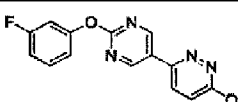
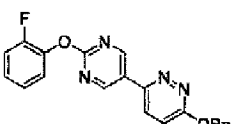
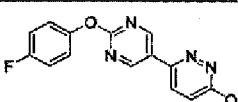
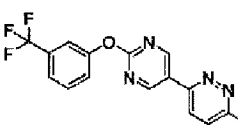
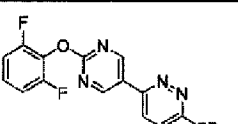
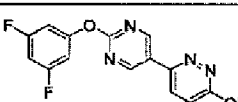
[Таблица 1-1]

REX	STR	RProp	DATA
1		1	NMR2; 7.14–7.23(2H, m), 7.24–7.33(1H, m), 7.39–7.49(2H, m), 8.57(2H, s).
2		2	NMR2; 1.34(12H, s), 7.17–7.22(2H, m), 7.23–7.29(1H, m), 7.39–7.47(2H, m), 8.83(2H, s).
3		1	NMR2; 7.15–7.32(4H, m), 8.57(2H, s).
4		2	NMR2; 1.34 (12H, s), 7.17- 7.30(4H, m). 8.84(2H, s).
5		1	NMR2; 6.90–7.04(3H, m), 7.39(1H, td, J=8.3, 6.5Hz), 8.58(2H, s).
6		2	NMR2; 1.34(12H, s), 6.91–7.04(3H, m), 7.33–7.44(1H, m), 8.85(2H, s).
7		1	NMR2; 7.06–7.20(4H, m), 8.57(2H, s).
8		2	NMR1; 1.31(12H, s), 7.23–7.33(4H, m), 8.75(2H, s).
9		1	NMR2; 7.35–7.41(1H, m), 7.47(1H, ddt, J=2.2, 1.5, 0.7Hz), 7.51–7.61(2H, m), 8.59(2H, s).
10		2	NMR2; 1.35(12H, s), 7.34–7.48(2H, m), 7.48–7.60(2H, m), 8.85(2H, s).
11		1	NMR2; 6.69–6.83 (3H, m), 8.60(2H, s).
12		2	NMR2; 1.35(12H, s), 6.68-6.82(3H, m), 8.86(2H, s).

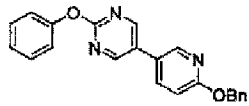
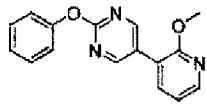
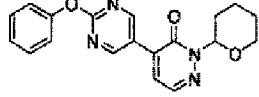
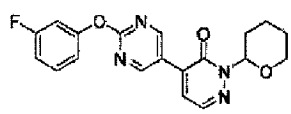
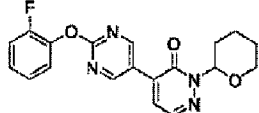
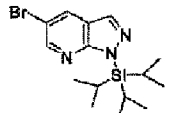
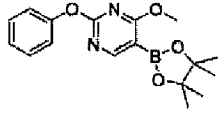
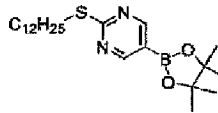
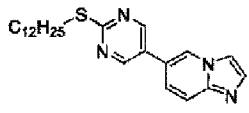
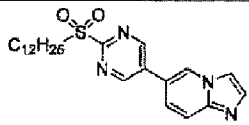
[Таблица 1-2]

REX	STR	RProp	DATA
13		1	NMR2; 2.39(3H, s), 6.93–7.02(2H, m), 7.03–7.13(1H, m), 7.26–7.37(1H, m), 8.56(2H, s).
14		1	NMR2; 6.97–7.09(2H, m), 7.15–7.28(1H, m), 8.58(2H, s).
15		2	NMR2; 1.34(12H, s), 6.98–7.06(2H, m), 7.15–7.24(1H, m), 8.84(2H, s).
16		1	NMR2; 7.06–7.19(3H, m), 7.45(1H, t, J=8.2Hz), 8.59(2H, s).
17		2	NMR2; 1.35(12H, s), 7.08–7.20(3H, m), 7.44(1H, dt, J=0.6, 8.1Hz), 8.85(2H, s).
18		18	NMR2; 2.64(3H, s), 4.21(3H, s), 7.11(1H, d, J=9.2Hz), 7.75(1H, d, J=9.3Hz), 9.14(2H, s).
19		19	NMR2; 3.43(3H, s), 4.26(3H, s), 7.20(1H, d, J=9.2Hz), 7.89(1H, d, J=9.3Hz), 9.54 (2H, s).
20		18	NMR2; 1.50(3H, t, J=7.2Hz), 4.58(2H, q, J=7.2Hz), 7.21–7.36(3H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 9.33(2H, s).
21		21	NMR2; 2.61 (3H, s), 4.61(2H, s), 6.61(1H, dd, J=8.5, 0.9Hz), 7.60(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.26(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.67(2H, s).
22		22	NMR1; 2.89(3H, s), 6.43(2H, s), 6.58(1H, dd, J=8.7, 0.8Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 8.47(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 9.24(2H, s).
23		23	NMR2; 0.84–0.92(3H, m), 1.20–1.39(16H, m), 1.44(2H, t, J = 7.4Hz), 1.71(2H, ddd, J = 15.1, 8.0, 6.8Hz), 3.06–3.15(2H, m), 8.54(2H, s).

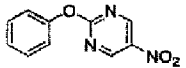
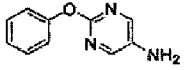
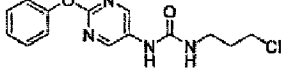
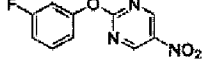
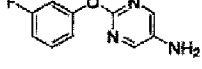
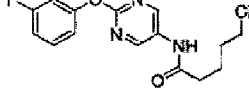
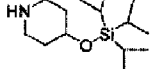
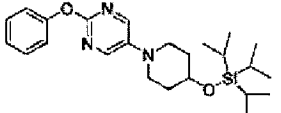
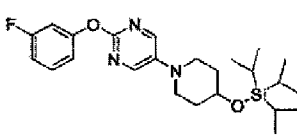
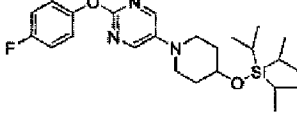
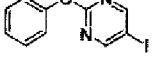
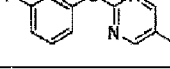
[Таблица 1-3]

REX	STR	RProp	DATA
24		24	NMR2; 0.84–0.92 (3H, m), 1.26 (16H, s), 1.40–1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 3.13–3.22 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=8.5, 0.9Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.65 (2H, s).
25		25	NMR2; 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22–1.34 (16H, m), 1.36–1.51 (1H, m), 1.46 (1H, s), 1.61–1.69 (1H, m), 1.90–2.08 (1H, m), 3.09 (1H, ddd, J=13.1, 9.8, 5.2Hz), 3.17 (1H, ddd, J=13.1, 9.9, 6.2Hz), 4.73 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=8.6, 0.8Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.6, 2.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.98 (2H, s).
26		26	NMR2; 5.64 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=9.2Hz), 7.21–7.54 (10H, m), 7.75 (1H, d, J=9.2Hz), 9.17 (2H, s).
27		18	NMR2; 5.65 (2H, s), 6.96–7.10 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.32–7.48 (4H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=9.2Hz), 9.18 (2H, s).
28		18	NMR2; 5.64 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.18–7.46 (7H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=9.2Hz), 9.17 (2H, s).
29		18	NMR2; 5.64 (2H, s), 7.09–7.27 (5H, m), 7.32–7.46 (3H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=9.2Hz), 9.16 (2H, s).
30		18	NMR2; 5.65 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33–7.62 (9H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 9.18 (2H, s).
31		18	NMR2; 5.65 (2H, s), 7.02–7.09 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.19–7.28 (1H, m), 7.34–7.45 (3H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=9.2Hz), 9.17 (2H, s).
32		18	NMR2; 5.65 (2H, s), 6.73–6.80 (1H, m), 6.81–6.87 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=9.2Hz), 7.34–7.45 (3H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 9.19 (2H, s).

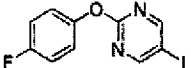
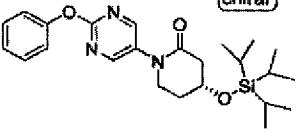
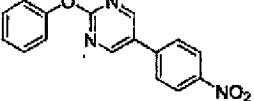
[Таблица 1-4]

REX	STR	RProp	DATA
33		18	NMR2; 5.43(2H, s), 6.93(1H, dd, J=0.8, 8.6Hz), 7.17–7.51(10H, m), 7.73(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.33(1H, dd, J=0.8, 2.6Hz), 8.70(2H, s).
34		18	NMR2; 3.98(3H, s), 7.02(1H, dd, J=5.0, 7.4Hz), 7.17–7.33(3H, m), 7.40–7.51(2H, m), 7.61(1H, dd, J=1.9, 7.4Hz), 8.22(1H, dd, J=1.9, 5.0Hz), 8.76(2H, s).
35		35	NMR2; 1.57–1.85(4H, m), 2.04–2.10(1H, m), 2.13–2.27(1H, m), 3.73–3.84(1H, m), 4.13–4.22(1H, m), 6.15(1H, dd, J=2.2, 10.7Hz), 7.18–7.34(4H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.96(1H, d, J=4.1Hz), 9.01(2H, s).
36		18	NMR2; 1.57–1.64(1H, m), 1.66–1.84(3H, m), 2.04–2.11(1H, m), 2.13–2.28(1H, m), 3.73–3.85(1H, m), 4.13–4.22(1H, m), 6.15(1H, dd, J=2.2, 10.7Hz), 6.94–7.08(3H, m), 7.31(1H, d, J=4.1Hz), 7.35–7.46(1H, m), 7.96(1H, d, J=4.1Hz), 9.02(2H, s).
37		18	NMR2; 1.59–1.86(4H, m), 2.05(1H, d, J=5.7Hz), 2.13–2.27(1H, m), 3.73–3.84(1H, m), 4.13–4.22(1H, m), 6.15(1H, dd, J=2.2, 10.7Hz), 7.17–7.35(5H, m), 7.96(1H, d, J=4.1Hz), 9.01(2H, s).
38		38	NMR2; 1.12(18H, d, J=7.5Hz), 1.91(3H, hept, J=7.5Hz), 8.16(2H, d, J=2.2Hz), 8.51(1H, d, J=2.2Hz).
39		39	NMR2; 1.33(12H, s), 3.94(3H, s), 7.15–7.28(3H, m), 7.36–7.46(2H, m), 8.56(1H, s).
40		40	NMR2; 0.84–0.92(3H, m), 1.23–1.36(28H, m), 1.40–1.49(2H, m), 1.66–1.78(2H, m), 3.11–3.21(2H, m), 8.75(2H, s).
41		41	NMR2; 0.84–0.92(3H, m), 1.27(16H, d, J=4.9Hz), 1.42–1.55(2H, m), 1.70–1.83(2H, m), 3.15–3.24(2H, m), 7.32(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.66–7.79(3H, m), 8.31(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.71(2H, s).
42		42	NMR2; 0.83–0.92(3H, m), 1.25(16H, s), 1.47(2H, q, J=7.4Hz), 1.83–1.96(2H, m), 3.52–3.61(2H, m), 7.40(1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 7.74–7.80(2H, m), 7.82–7.87(1H, m), 8.45–8.51(1H, m), 9.14(2H, s).

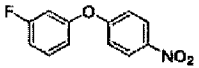
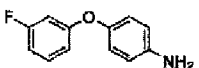
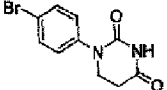
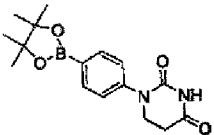
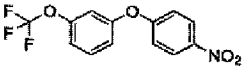
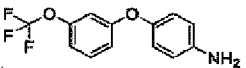
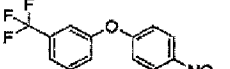
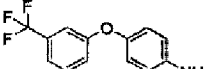
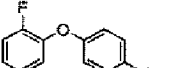
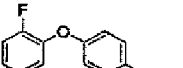
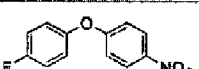
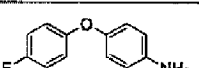
[Таблица 1-5]

REX	STR	RPeop	DATA
43		1	NMR2; 7.17-7.24(2H, m), 7.31-7.39(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 9.33(2H, s).
44		44	NMR2; 3.50(2H, brs), 7.13-7.24(3H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.07(2H, s).
45		45	NMR2; 2.05(2H, p, J=6.5Hz), 3.47(2H, q, J=6.4Hz), 3.60-3.68(2H, m), 4.74(1H, s), 6.10(1H, s), 7.15-7.27(3H, m), 7.38-7.47(2H, m), 8.60(2H, s).
46		46	NMR2; 6.93-7.12(3H, m), 7.61(1H, dt, J=6.4Hz, 8.3Hz), 9.34(2H, s).
47		47	NMR2; 3.55(2H, brs), 6.86-7.00(3H, m), 7.30-7.39(1H, m), 8.08(2H, s).
48		10	NMR2; 1.82-1.98(4H, m), 2.47(2H, t, J=6.9Hz), 3.55-3.63(2H, m), 6.90-7.03(3H, m), 7.16(1H, s), 7.32-7.43(1H, m), 8.76(2H, s).
49		11	NMR2; 1.06(21H, d, J=2.0Hz), 1.37-1.63(3H, m), 1.76-1.87(2H, m), 2.61(2H, ddd, J=12.5, 9.3, 3.1Hz), 3.02-3.13(2H, m), 3.79-3.90(1H, m).
50		50	NMR2; 1.07(21H, d, J=3.5Hz), 1.70-1.83(2H, m), 1.93(2H, ddt, J=12.0, 7.6, 3.5Hz), 3.04(2H, ddd, J=11.6, 7.1, 3.7Hz), 3.35(2H, ddd, J=11.9, 8.3, 3.5Hz), 3.98-4.08(1H, m), 7.14-7.25(3H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.23(2H, s).
51		50	NMR2; 1.07(21H, d, J=3.6Hz), 1.71-1.83(2H, m), 1.87-1.99(2H, m), 3.07(2H, ddd, J=11.5, 7.0, 3.8Hz), 3.36(2H, ddd, J=11.9, 8.3, 3.5Hz), 4.04(1H, tt, J=6.7, 3.3Hz), 6.86-7.01(3H, m), 7.29-7.40(1H, m), 8.24(2H, s).
52		50	NMR2; 1.00-1.16(21H, m), 1.70-1.83(2H, m), 1.86-1.99(2H, m), 3.00-3.09(2H, m), 3.29-3.40(2H, m), 3.98-4.08(1H, m), 7.02-7.19(4H, m), 8.22(2H, s).
53		1	NMR2; 7.14-7.22(2H, m), 7.23-7.34(1H, m), 7.39-7.49(2H, m), 8.68(2H, s).
54		1	NMR2; 6.90-7.04(3H, m), 7.29-7.44(1H, m), 8.70(2H, s).

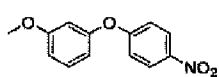
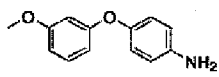
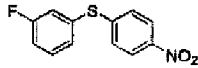
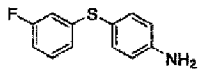
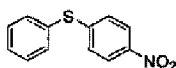
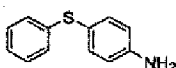
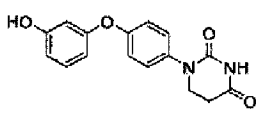
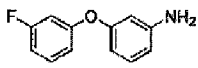
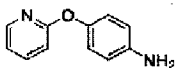
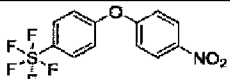
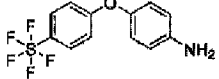
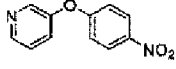
[Таблица 1-6]

REX	STR	RProp	DATA
55		1	NMR2; 7.05–7.24(4H, m), 8.68(2H, s).
56	 (chiral)	56	NMR2; 1.02–1.18(21H, m), 2.08(2H, dddd, J=15.4, 10.2, 5.7, 2.2Hz), 2.61–2.71(1H, m), 2.75(1H, dd, J=17.4, 3.9Hz), 3.48–3.58(1H, m), 3.91–4.02(1H, m), 4.46(1H, ddd, J=6.8, 5.3, 3.3Hz), 7.16–7.31(3H, m), 7.39–7.49(2H, m), 8.50(2H, s).
57		18	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.26–7.36(1H, m), 7.42–7.53(2H, m), 7.66–7.74(2H, m), 8.32–8.41(2H, m), 8.81(2H, s).

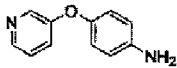
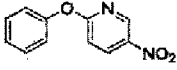
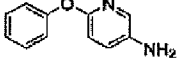
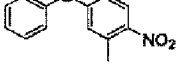
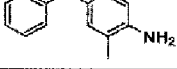
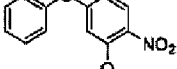
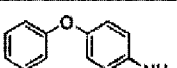
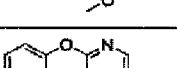
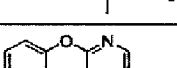
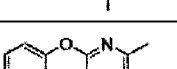
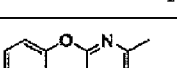
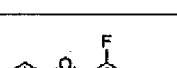
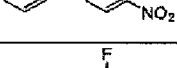
[Таблица 1-7]

REX	STR	RProp	DATA
58		58	NMR2; 6.82(1H, dt, J=9.5, 2.3Hz), 6.85–6.90(1H, m), 6.96(1H, tdd, J=8.3, 2.5, 0.9Hz), 7.01–7.10(2H, m), 7.39(1H, td, J=8.3, 6.5Hz), 8.19–8.28(2H, m)
59		59	NMR2; 3.61(2H, s), 6.61(1H, dt, J=10.6, 2.4Hz), 6.64–6.75(4H, m), 6.83–6.94(2H, m), 7.20(1H, td, J=8.3, 6.7Hz)
60		60	NMR1; 2.71(2H, t, J=6.7Hz), 3.79(2H, t, J=6.7Hz), 7.28–7.32(2H, m), 7.56–7.60(2H, m), 10.43(1H, s).
61		61	NMR1; 1.29(12H, s), 2.71(2H, t, J=6.6Hz), 3.82(2H, t, J=6.6Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 10.41(1H, s).
62		58	NMR2; 6.96–6.99(1H, m), 7.01–7.14(4H, m), 7.45(1H, t, J=8.3Hz), 8.20–8.29(2H, m)
63		59	NMR2; 3.63(2H, brs), 6.66–6.73(2H, m), 6.75–6.79(1H, m), 6.81–6.92(4H, m), 7.26(1H, t, J=8.3Hz)
64		58	NMR2; 7.02–7.10(2H, m), 7.24–7.31(1H, m), 7.34–7.38(1H, m), 7.48–7.60(2H, m), 8.21–8.28(2H, m)
65		59	NMR2; 3.63(2H, s), 6.66–6.74(2H, m), 6.83–6.92(2H, m), 7.05–7.11(1H, m), 7.12–7.18(1H, m), 7.21–7.32(1H, m), 7.33–7.42(1H, m)
66		58	NMR2; 6.96–7.05(2H, m), 7.15–7.31(4H, m), 8.18–8.24(2H, m).
67		59	NMR2; 3.57(2H, br), 6.64–6.71(2H, m), 6.83–6.88(2H, m), 6.88–6.95(1H, m), 6.96–7.05(2H, m), 7.10–7.17(1H, m).
68		58	NMR2; 6.95–7.02(2H, m), 7.03–7.17(4H, m), 8.16–8.25(2H, m).
69		59	NMR2; 3.51(2H, br), 6.66–6.70(2H, m), 6.80–6.92(4H, m), 6.93–7.00(2H, m).

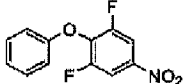
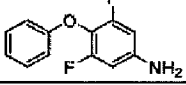
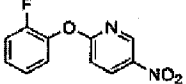
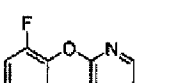
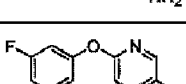
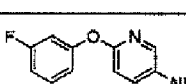
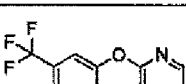
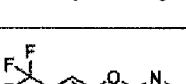
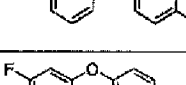
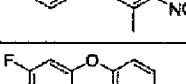
[Таблица 1-8]

REX	STR	RProp	DATA
70		58	NMR2; 3.81(3H, s), 6.64(1H, dd, J=2.3, 2.3Hz), 6.67(1H, ddd, J=0.8, 2.2, 8.0Hz), 6.80(1H, ddd, J=0.8, 2.4, 8.3Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.2, 8.2Hz), 8.18-8.23(2H, m).
71		59	NMR2; 3.58(2H, br), 3.75(3H, s), 6.49-6.51(2H, m), 6.55-6.58(1H, m), 6.65-6.69(2H, m), 6.85-6.89(2H, m), 7.14-7.18(1H, m).
72		58	NMR2; 7.11-7.18(1H, m), 7.19-7.23(1H, m), 7.23-7.28(2H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.38-7.46(1H, m), 8.08-8.24(2H, m).
73		59	NMR2; 3.87(2H, br), 6.67-6.79(4H, m), 6.85-6.90(1H, m), 7.12-7.19(1H, m), 7.30-7.35(2H, m).
74		58	NMR2; 7.15-7.21(2H, m), 7.43-7.50(3H, m), 7.52-7.58(2H, m), 8.04-8.09(2H, m).
75		59	NMR1; 5.52(2H, s), 6.59-6.64(2H, m), 6.98-7.03(2H, m), 7.06-7.12(1H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.20-7.27(2H, m).
76		76	NMR1; 2.71(2H, t, J=6.7Hz), 3.77(2H, t, J=6.7Hz), 6.37(1H, dd, J=2.3, 2.3Hz), 6.44(1H, ddd, J=0.8, 2.3, 8.1Hz), 6.53(1H, ddd, J=0.8, 2.2, 8.1Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.16(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.31-7.36(2H, m), 9.61(1H, s), 10.37(1H, s).
77		77	NMR2; 3.72(2H, br), 6.35(1H, dd, J=2.2, 2.2Hz), 6.41(1H, ddd, J=0.8, 2.3, 8.1Hz), 6.46(1H, ddd, J=0.8, 2.2, 8.0Hz), 6.71(1H, ddd, J=2.4, 2.4, 6.9Hz), 6.74-6.82(2H, m), 7.12(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.21-7.29(1H, m).
78		77	NMR2; 3.61(2H, br), 6.68-6.74(2H, m), 6.83(1H, ddd, J=0.8, 0.8, 5.5Hz), 6.91-6.97(3H, m), 7.63(1H, ddd, J=1.5, 7.2, 8.3Hz), 8.18(1H, ddd, J=0.8, 2.0, 5.0Hz).
79		58	NMR2; 7.09-7.17(4H, m), 7.79-7.85(2H, m), 8.24-8.30(2H, m).
80		59	NMR2; 3.66(2H, br), 6.68-6.74(2H, m), 6.85-6.94(4H, m), 7.62-7.67(2H, m).
81		58	NMR2; 7.03-7.09(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 8.21-8.28(2H, m), 8.49(1H, d, J=2.5Hz), 8.53(1H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

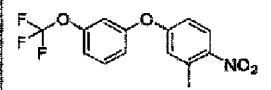
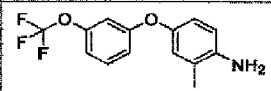
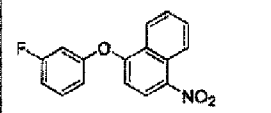
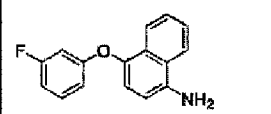
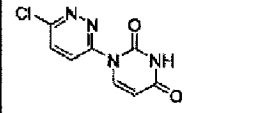
[Таблица 1-9]

REX	STR	RProp	DATA
82		59	NMR2; 3.64(2H, br), 6.67-6.72(2H, m), 6.85-6.91(2H, m), 7.20-7.23(2H, m), 8.28-8.31(1H, m), 8.35-8.38(1H, m).
83		83	NMR2; 7.03(1H, dd, J=9.0, 0.6Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.42-7.50(2H, m), 8.48(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 9.03-9.07(1H, m).
84		84	NMR2; 3.53(2H, brs), 6.72-6.79(1H, m), 7.01-7.16(4H, m), 7.29-7.39(2H, m), 7.69-7.75(1H, m).
85		58	NMR2; 2.60(3H, s), 6.80-6.88(2H, m), 7.03-7.12(2H, m), 7.20-7.29(1H, m), 7.37-7.48(2H, m), 8.01-8.09(1H, m).
86		59	NMR2; 2.15(3H, s), 3.50(2H, brs), 6.65(1H, d, J=8.4Hz), 6.71-6.82(2H, m), 6.88-6.97(2H, m), 7.00(1H, tt, J=7.3, 1.1Hz), 7.22-7.32(2H, m).
87		58	NMR2; 3.90(3H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1, 2.4Hz), 6.66(1H, d, J=2.4Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.20-7.30(1H, m), 7.38-7.49(2H, m), 7.94(1H, d, J=9.1Hz).
88		59	NMR2; 3.68(2H, s), 3.79(3H, s), 6.46-6.54(1H, m), 6.54-6.60(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 6.89-6.97(2H, m), 6.97-7.05(1H, m), 7.23-7.33(2H, m).
89		58	NMR2; 2.67(3H, d, J=0.8Hz), 6.80-6.86(1H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.25-7.33(1H, m), 7.39-7.51(2H, m), 8.89(1H, s).
90		59	NMR2; 2.15-2.21(3H, m), 3.44(2H, s), 6.66(1H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.07-7.14(1H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.66(1H, d, J=1.6Hz).
91		58	NMR2; 2.75(3H, s), 6.78(1H, dd, J=8.9, 0.7Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.23-7.32(1H, m), 7.40-7.48(2H, m), 8.36(1H, d, J=8.9Hz).
92		59	NMR2; 2.32-2.37(3H, m), 3.46(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.3Hz), 6.94-7.12(4H, m), 7.27-7.36(2H, m).
93		58	NMR2; 6.97(1H, dd, J=9.1, 7.9Hz), 7.05-7.14(2H, m), 7.21-7.32(1H, m), 7.38-7.49(2H, m), 7.98(1H, ddd, J=9.1, 2.7, 1.5Hz), 8.09(1H, dd, J=10.3, 2.7Hz).
94		59	NMR2; 3.67(2H, bs), 6.40(1H, ddd, J=8.6, 2.7, 1.2Hz), 6.49(1H, dd, J=12.0, 2.7Hz), 6.86-6.96(3H, m), 6.96-7.05(1H, m), 7.22-7.32(2H, m).

[Таблица 1-10]

REX	STR	RProp	DATA
95		58	NMR2; 6.90–7.01(2H, m), 7.10–7.21(1H, m), 7.30–7.41(2H, m), 7.90–8.01(2H, m).
96		59	NMR2; 3.78(2H, s), 6.23–6.34(2H, m), 6.87–6.98(2H, m), 6.96–7.09(1H, m), 7.21–7.34(2H, m).
97		58	NMR2; 6.93(1H, dt, J=9.4, 2.3Hz), 6.96–7.05(2H, m), 7.07(1H, dd, J=9.0, 0.6Hz), 7.42(1H, td, J=8.3, 6.5Hz), 8.50(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 9.05(1H, dd, J=2.9, 0.6Hz).
98		59	NMR2; 3.48(2H, brs), 6.82(1H, dd, J=8.6, 0.7Hz), 7.05–7.22(5H, m), 7.64(1H, dd, J=3.0, 0.7Hz).
99		58	NMR2; 6.89–7.05(3H, m), 7.07(1H, dd, J=9.0, 0.6Hz), 7.42(1H, td, J=8.3, 6.5Hz), 8.50(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 9.05(1H, dd, J=2.9, 0.6Hz).
100		59	NMR2; 3.58(2H, brs), 6.72–6.87(4H, m), 7.10(1H, ddd, J=8.6, 3.0, 1.5Hz), 7.22–7.33(1H, m), 7.70–7.76(1H, m).
101		58	NMR2; 7.08–7.15(1H, m), 7.34–7.41(1H, m), 7.42–7.47(1H, m), 7.52–7.63(2H, m), 8.52(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 9.03(1H, dd, J=2.8, 0.6Hz).
102		59	NMR2; 3.59(2H, s), 6.78–6.85(1H, m), 7.07–7.15(1H, m), 7.19–7.25(1H, m), 7.28–7.32(1H, m), 7.33–7.39(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.69–7.75(1H, m).
103		58	NMR2; 2.61(3H, s), 6.80(1H, dt, J=9.6, 2.4Hz), 6.83–6.91(3H, m), 6.94(1H, tdd, J=8.3, 2.5, 0.9Hz), 7.37(1H, td, J=8.3, 6.5Hz), 8.03–8.10(1H, m).
104		59	NMR2; 2.16(3H, s), 3.54(2H, s), 6.60(1H, dt, J=10.7, 2.4Hz), 6.64–6.81(5H, m), 7.20(1H, td, J=8.3, 6.7Hz).
105		58	NMR2; 2.62(3H, s), 6.84–6.93(2H, m), 7.21–7.29(1H, m), 7.33(1H, dq, J=2.3, 0.7Hz), 7.45–7.59(2H, m), 8.08(1H, d, J=8.8Hz).
106		59	NMR2; 2.17(3H, s), 3.56(2H, s), 6.68(1H, d, J=8.4Hz), 6.72–6.82(2H, m), 7.04–7.11(1H, m), 7.12–7.18(1H, m), 7.20–7.30(1H, m), 7.32–7.41(1H, m).

[Таблица 1-11]

REX	STR	RProp	DATA
107		58	NMR2; 2.61(3H, s), 6.85–6.93(2H, m), 6.93–6.98(1H, m), 7.00(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 0.9Hz), 7.05–7.14(1H, m), 7.43(1H, t, J=8.3Hz), 8.04–8.11(1H, m).
108		59	NMR2; 2.16(3H, s), 3.55(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.4Hz), 6.72–6.89(5H, m), 7.25(1H, t, J=8.3Hz).
109		58	NMR2; 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 6.90(1H, ddd, J=2.3, 2.3, 9.5Hz), 6.93–7.03(2H, m), 7.42(1H, ddd, J=6.5, 8.3, 8.3Hz), 7.65–7.71(1H, m), 7.81(1H, ddd, J=1.4, 7.1, 8.6Hz), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 8.45(1H, d, J=8.4Hz), 8.76(1H, d, J=8.8Hz).
110		59	NMR2; 4.11(2H, br), 6.62(1H, ddd, J=2.4, 2.4, 10.6Hz), 6.66–6.77(3H, m), 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, ddd, J=6.7, 6.7, 8.3Hz), 7.43–7.54(2H, m), 7.83–7.89(1H, m), 7.93–7.98(1H, m).
111		111	NMR2; 5.85(1H, d, J=8.1Hz), 8.07–8.24(3H, m), 11.73(1H, s).

[Примеры]

[0145]

Пример 1

Синтез 3-метокси-6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (5,00 г), 3-хлор-6-метоксипиридазин (3,64 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,137 г), K₃PO₄ (7,12 г), 1,4-диоксан (50 мл) и воду (25 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (4,42 г).

[0146]

Пример 4

Синтез 3-(2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил)-6-метоксипиридазина

Смесь, содержащую 5-бром-2-(3-фторфенокси)пиримидин (2,234 г), (BPin)₂ (2,63 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,282 г), AcOK (1,358 г), и 1,4-диоксан (20 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. 3-Хлор-6-метоксипиридазин (1,00 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,282 г), K₃PO₄ (2,94 г) и воду (5 мл) добавляли к реакционному раствору и смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Воду и AcOEt добавляли к реакционному раствору, смесь фильтровали через целит, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем

концентрировали. Осажденные кристаллы промывали EtOH с получением целевого соединения (947 мг).

[0147]

Пример 6

Синтез 5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-феноксипиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-феноксипиримидин (1,0 г), 2-метокси-5-пиридинбороновую кислоту (0,914 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,163 г), K₃PO₄ (1,691 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (5 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (821 мг).

[0148]

Пример 7

Синтез 2-фенокси-5-(пиридин-3-ил)пиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-феноксипиримидин (1,0 г), 3-пиридинбороновую кислоту (0,734 г), PdCl₂(dppf)DCM (0,163 г), K₃PO₄ (1,691 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (5 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (386 мг).

[0149]

Пример 11

Синтез 3-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридин 1-оксида

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(пиридин-3-ил)пиримидин (749 мг), водный 77% m-CPBA (1,616 мг) и DCM (15 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли диметилсульфид (309 мкл) и перемешивали в течение некоторого времени, и затем к нему добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали AcOEt с получением целевого соединения (118 мг).

[0150]

Пример 24

Синтез 6-(2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3-амин

Смесь, содержащую 2-(3-фторфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

2-ил)пиримидин (581 мг), 3-амино-6-хлорпиридазин (202 мг), K_3PO_4 (1,11 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (68 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$, $AcOEt/MeOH$), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (100 мг).

[0151]

Пример 30

Синтез 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-амина

Смесь, содержащую 3-амино-6-хлорпиридазин (205 мг), 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (526 мг), K_3PO_4 (1,11 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (65,2 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 с половиной часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$, $AcOEt/MeOH$) с получением целевого соединения (180 мг).

[0152]

Пример 36

Синтез 5-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридин-2-амина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (386 мг), 2-амино-5-бромпиридин (209 мг), K_3PO_4 (1,0 г), $PdCl_2(dppf)DCM$ (43,7 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2,75 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и затем сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (161 мг).

[0153]

Пример 38

Синтез 3-(2-феноксипиримидин-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазина

Смесь, содержащую 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазин (209 мг), 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (373 мг), K_3PO_4 (780 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (29,3 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и затем сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(гексан/АсОEt), и полученное твердое вещество промывали АсОEt с получением целевого соединения (107 мг).

[0154]

Пример 60

Синтез 3-(2-(2-фторфенокси)пиримидин-5-ил)пиридин 1-оксида

Смесь, содержащую 3-(2-(2-фторфенокси)пиримидин-5-ил)пиридин (998 мг), водный 77% m-CPBA (1,255 мг) и DCM (15 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Диметилсульфид и насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли к реакционному раствору, и продукт затем экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (АсОEt/MeOH), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (383 мг).

[0155]

Пример 63

Синтез 3-(2-(2,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)-6-метоксипиридазина

Смесь, содержащую 2,5-дифторфенол (132 мг), 3-метокси-6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)пиридазин (167 мг), K_2CO_3 (176 мг), и DMF (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду и осажденные кристаллы затем собирали фильтрованием с получением целевого соединения (187 мг).

[0156]

Пример 69

Синтез 2-(6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-ил)пропан-2-ола

Этил 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-карбоксилат (200 мг) суспендировали в THF (3 мл), затем к нему добавляли раствор THF (1,6 мл), содержащий 0,96 М метилмагнийбромид, при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и продукт экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (45 мг).

[0157]

Пример 72

Синтез (6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-ил)метанола

Этил 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-карбоксилат (400 мг) добавляли к смеси, содержащей хлорид кальция (551 мг), NaBH_4 (117 мг), THF (2 мл) и EtOH (2 мл), при охлаждении льдом, и смесь перемешивали в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли водный раствор лимонной кислоты, и продукт затем экстрагировали

AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (81 мг).

[0158]

Пример 84

Синтез 5-(2-(2,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 5-(2-(метилсульфинил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин (100 мг), 2,5-дифторфенол (130 мг), K_2CO_3 (236 мг) и DMF (7 мл), перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на основном силикагеле (гексан/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали гексан/IPE с получением целевого соединения (44 мг).

[0159]

Пример 88

Синтез 5-(2-(м-толилокси)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин

Смесь, содержащую 5-(2-(додецилсульфинил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-амин (163 мг), м-крезол (0,10 мл), K_2CO_3 (483 мг), и DMF (10 мл), перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 4 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на основном силикагеле (гексан/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (50 мг).

[0160]

Пример 91

Синтез 6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она

Смесь, содержащую 3-(бензилокси)-6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин (2,54 г), 10% Pd/C (2 г), EtOH (25 мл) и THF (75 мл), перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток кристаллизовали из EtOH с получением целевого соединения (1,38 г).

[0161]

Пример 92

Синтез 6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она

Смесь, содержащую 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (1,08 г), цинковый порошок (0,53 г) и AcOH (10 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) и затем промывали EtOH с получением целевого соединения (583 мг).

[0162]

Пример 94

Синтез 6-(2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она

Смесь, содержащую 6-(2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-он (1,02 г), цинковый порошок (0,56 г) и AcOH (10 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (587 мг).

[0163]

Пример 106

Синтез 5-(2-(м-толилокси)пиримидин-5-ил)пиримидин-2(1H)-она

Смесь, содержащую 5-(6-метоксипиримидин-3-ил)-2-(м-толилокси)пиримидин (425 мг), йодид натрия (652 мг), хлортриметилсилан (0,552 мл) и MeCN (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили безводным сульфатом магния, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) и затем кристаллизовали из EtOH с получением целевого соединения (204 мг).

[0164]

Пример 114

Синтез 4-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиридазин-3(2H)-она

Смесь, содержащую 4-(2-феноксипиримидин-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридазин-3(2H)-он (1,085 г), TFA (10 мл) и DCM (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ для нейтрализации, и продукт затем экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество затем промывали EtOH с получением целевого соединения (672 мг).

[0165]

Пример 118

Синтез 4-(2-Феноксипиримидин-5-ил)хинолина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиримидин (500 мг), 4-бромхинолин (419 мг), K_3PO_4 (712 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (13,70 мг), 1,4-диоксан (5 мл) и воду (2,5 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду, продукт экстрагировали $AcOEt$. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ $AcOEt$), и полученное твердое вещество промывали IPE с получением целевого соединения (413 мг).

[0166]

Пример 119

Синтез 6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (400 мг), 6-бром-имидазо[1,2-а]пиридин (291 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (110 мг), K_3PO_4 (570 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 3 часов. $AcOEt$ и воду добавляли к реакционному раствору, и смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле ($DCM/AcOEt$) с получением целевого соединения (318 мг).

[0167]

Пример 123

Синтез 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (400 мг), 6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин (227 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (110 мг), K_3PO_4 (570 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 3 часов. $AcOEt$ и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (гексан/ $AcOEt$) с получением целевого соединения (329 мг).

[0168]

Пример 137

Синтез 6-(2-феноксипиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (400 мг), 6-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (522 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (110 мг), K_3PO_4 (570 мг), 1,4-диоксан (4 мл), и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 3 часов. $AcOEt$ и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток растворяли в THF (5 мл), добавляли 1N-TBAF (1,34 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакционный раствор концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (325 мг).

[0169]

Пример 139

Синтез 4-(2-феноксипиримидин-5-ил)-1,8-нафтиридина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (300 мг), 4-хлор-[1,8]нафтиридин (199 мг), K_3PO_4 (427 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (6,56 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду, продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM), и полученное твердое вещество кристаллизовали из AcOEt с получением целевого соединения (167 мг).

[0170]

Пример 163

Синтез 6-(2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридина

Смесь, содержащую 6-(2-(додецилсульфонил)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (300 мг), 1-хлор-3-гидроксибензол (0,089 мл), K_2CO_3 (193 мг), и DMF (3 мл), перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью основной колоночной хроматографии (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (194 мг).

[0171]

Пример 172

Синтез 5-(2-Феноксипиримидин-5-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-она

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (560 мг), 5-бром-1H,2H,3H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (200 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (38,3 мг), K_3PO_4 (399 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 часов. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (98 мг).

[0172]

Пример 173

Синтез 6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридина

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (330 мг), 6-бром-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин (241 мг), $PdCl_2(dppf)DCM$ (45,2 мг), K_3PO_4 (470 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали при 90°C в

течение 5 часов. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат разделяли, и органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (250 мг).

[0173]

Пример 198

Синтез 5-метил-6-(2-феноксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин гидрохлорида

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (330 мг), 6-бром-5-Метил-имидазо[1,2-а]пиридин (257 мг), PdCl₂(dppf) DCM (45,2 мг), K₃PO₄ (470 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали при 90°C в течение 5 часов. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (DCM/AcOEt). Полученное маслянистое вещество растворяли EtOH, к смеси добавляли 3 мл 1н-HCl EtOH раствор, смесь перемешивали, и реакционный раствор затем концентрировали. Осажденные кристаллы рекристаллизовывали из EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (349 мг).

[0174]

Пример 220

Синтез 1-(2-Феноксипиримидин-5-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она

60% NaH (0,148 г) добавляли к раствору DMF (12 мл), содержащему 1-(3-хлорпропил)-3-(2-феноксипиримидин-5-ил)мочевину (1,25 г), при охлаждении льдом и перемешивании, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К остатку добавляли воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Осажденные кристаллы промывали EtOH с получением целевого соединения (181 мг).

[0175]

Пример 221

Синтез 1-(2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она

2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-амин (1,00 г) растворяли в THF (10 мл) и DMF (10 мл), и добавляли 3-хлорпропил изоцианат (0,800 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и осажденные кристаллы затем собирали фильтрованием с получением промежуточного соединения (1,41 г). Промежуточное соединение растворяли в DMF (14 мл), к смеси добавляли 60% NaH (0,214 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли ледяную воду, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым

раствором, и сушили безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (AcOEt/MeOH), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (460 мг).

[0176]

Пример 223

Синтез 2-фенокси-5-(пиперидин-1-ил)пиримидина

Смесь, содержащую 5-бром-2-феноксипиримидин (500 мг), пиперидин (0,256 мл), Pd(OAc)₂ (447 мг), tBu₃P·HBF₄ (578 мг), NaOtBu (191 мг) и толуол (10 мл), перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 1 часа. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (53 мг).

[0177]

Пример 226

Синтез 1-(2-Феноксипиримидин-5-ил)пиперидин-4-ола

TBAF (0,56 мл) добавляли к THF (6 мл), содержащему 2-фенокси-5-(4-(триизопропилсилилокси)пиперидин-1-ил)пиримидин (240 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), и кристаллизовали из гексана/AcOEt с получением целевого соединения (110 мг).

[0178]

Пример 229

Синтез 4-(2-Феноксипиримидин-5-ил)морфолин-3-она

Смесь, содержащую 5-йод-2-феноксипиримидин (500 мг), 3-кетоморфолин (254 мг), йодид меди(I) (31,9 мг), K₃PO₄ (712 мг), (1R,2R)-N, N-диметил-1,2-циклогександиамин (0,053 мл), и 1,4-диоксан (6 мл), перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (368 мг).

[0179]

Пример 239

Синтез 4-(2-Феноксипиримидин-5-ил)анилина

Смесь, содержащую 5-(4-нитрофенил)-2-феноксипиримидин (3,8 г), 10%Pd/C (0,4 г) и EtOH (80 мл), перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением желаемого белого твердого вещества (2,5 г).

[0180]

Пример 240

Синтез 6-(2-Феноксипиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-амин

Раствор уксусной кислоты (2 мл), содержащий бром (0,140 мл), добавляли к раствору уксусной кислоты (6 мл), содержащему 4-(2-феноксипиримидин-5-ил)анилин (600 мг) и тиоцианат аммония (382 мг), при охлаждении льдом и перемешивании. Через 1 час, реакционный раствор выливали в ледяную воду, добавляли 28% водный раствор аммиака до тех пор, пока реакционная система не стала щелочной, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (542 мг).

[0181]

Пример 257

Синтез 5-(2-Феноксипиримидин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол оксалата

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (400 мг), 5-бром-1H-бензо[d]имидазол (291 мг), PdCl₂(dppf)DCM (110 мг), K₃PO₄ (570 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 3 часов. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt). Полученное маслянистое вещество растворяли в этаноле, и к нему добавляли раствор этанола (1 мл), содержащий щавелевую кислоту (80 мг). Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением целевого соединения (250 мг).

[0182]

Пример 262

Синтез 5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-1H-индола

Смесь, содержащую 2-фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (400 мг), 5-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-индол (520 мг), PdCl₂(dppf)DCM (110 мг), K₃PO₄ (570 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (2 мл), перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов. AcOEt и воду добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат разделяли, и органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток растворяли в THF (10 мл), добавляли TBAF (1,342 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (319 мг).

[0183]

Пример 302

Синтез 1-(4-(3-Фторфенокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 4-(3-фторфенокси)анилин (5,00 г), акриловую кислоту (2,53

мл), и толуол (40 мл), перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и к этому добавляли мочевины (4,43 г) и AcOH (20 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. К смеси добавляли воду, и осадок собирали фильтрацией. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением целевого соединения (2,33 г).

[0184]

Пример 305

Синтез 1-(4-(3-фторбензил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую м-фторбензилхлорид (0,11 мл), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (0,25 г), K₃PO₄ (0,252 г), PdCl₂(dppf)DCM (6,46 мг), DME (6,6 мл) и воду (3,3 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (30 мг).

[0185]

Пример 308

Синтез 1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-3-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

60% NaN (32,0 мг) добавляли к раствору DMF (5 мл), содержащему 1-(4-(3-фторфенокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (200 мг), при перемешивании при 0°C и перемешивание осуществляли в течение 30 минут. К смеси добавляли метилиодид (0,046 мл) при перемешивании при 0°C и затем перемешивание осуществляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в ледяную воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на основном силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (50 мг).

[0186]

Пример 314

Синтез 1-{4-[3-(дифторметокси)фенокси]фенил}дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 1-[4-(3-гидрокси)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (337 мг), хлордифторацетат натрия (344 мг), K₂CO₃ (234 мг) и DMF (1,7 мл), перемешивали при 90°C в течение 4 часов. К смеси добавляли хлордифторацетат натрия (344 мг) и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли хлористоводородную кислоту, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Осуществляли промывку водой, водным раствором NaOH, и водой, сушили безводным сульфатом магния, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), и кристаллизовали путем добавления EtOH,

и промывали EtOH с получением целевого соединения (79 мг).

[0187]

Пример 321

Синтез 1-[4-(6-фторпиридин-2-илокси)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 1-(4-гидроксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (412 мг), 2,6-дифторпиридин (0,218 мл), K₂CO₃ (553 мг) и DMSO (2 мл), перемешивали при 100°C в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (244 мг).

[0188]

Пример 322

Синтез 1-(4-Феноксифенил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 4-феноксифенилбороновую кислоту (1,27 г), урацил (0,798 г), N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (0,896 мл), ацетат меди(II) (0,539 г), MeOH (40 мл) и воду (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду, и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и сушили безводным сульфатом магния и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/AcOEt) с получением целевого соединения (160 мг).

[0189]

Пример 327

Синтез 1-((1,1'-бифенил)-4-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую монобромбензол (0,158 мл), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (316 мг), Pd(Ph₃P)₄ (57,8 мг), Na₂CO₃ (212 мг), DME (5 мл) и воду (1 мл), кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 часов. AcOEt и безводный сульфат магния добавляли к реакционному раствору, и затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (35 мг).

[0190]

Пример 328

Синтез 6-метил-1-(4-феноксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 4-феноксанилин (0,50 г), толуол (5 мл), и кротоновую кислоту (0,34 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 13 часов. Добавляли кротоновую кислоту (0,34 мл), и дополнительно смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционный раствор концентрировали, добавляли к смеси уксусную кислоту (5 мл) и мочевины (0,324 г), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов. К реакционному раствору добавляли

концентрированную хлористоводородную кислоту (0,23 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли воду, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Осуществляли промывку водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом магния, а затем концентрировали. Остаток кристаллизовали путем добавления EtOH (3 мл) и IPE (3 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали IPE с получением целевого соединения (272 мг).

[0191]

Пример 337

Синтез 6,6-диметил-1-(4-феноксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 4-феноксианилин (1,0 г) и 3,3-диметилакриловую кислоту (2,70 г), перемешивали при 70°C - 80°C в течение 75 часов. Мочевину (0,648 г) и AcOH (6 мл) добавляли к реакционному раствору и кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. К реакционному раствору добавляли воду (20 мл), и затем к раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 для нейтрализации. Экстракцию проводили в AcOEt, затем экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили безводным сульфатом магния, и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (103 мг).

[0192]

Пример 343

Синтез 6-этил-1-(4-феноксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 4-феноксианилин (0,50 г) и транс-2-пентеновую кислоту (1,37 мл), перемешивали при 120°C в течение 5 часов. AcOH (5 мл) и мочевину (0,324 г) добавляли к реакционному раствору, и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Воду и AcOEt добавляли к реакционному раствору и разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом магния, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) и кристаллизовали путем добавления EtOH (2 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали EtOH и IPE с получением целевого соединения (204 мг).

[0193]

Пример 344

Синтез 1-[4-(3,5-дифторметокси)фенил]дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую 1-(4-гидроксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (330 мг), 1,3,5-трифторбензол (0,199 мл), K_2CO_3 (442 мг) и DMSO (2 мл), перемешивали при 100°C в течение 3,5 часов. Добавляли 1,3,5-трифторбензол (0,199 мл), и дополнительно смесь перемешивали в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду (15 мл), и осажденное твердое вещество затем собирали фильтрацией и промывали водой и EtOH с получением целевого соединения (35 мг).

[0194]

Пример 346

Синтез 1-(6-феноксипиридазин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Смесь, содержащую фенол (1,017 мл), 1-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2,00 г), Cs_2CO_3 (4,35 г) и DMSO (20 мл), перемешивали при 130°C в течение ночи. К реакционному раствору добавляли водный раствор лимонной кислоты, и продукт затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток промывали EtOH с получением целевого соединения (588 мг).

[0195]

Пример 347

Синтез 1-(6-феноксипиридазин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

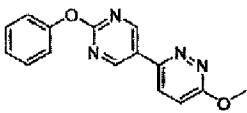
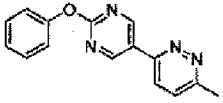
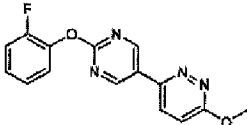
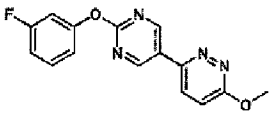
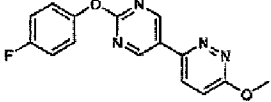
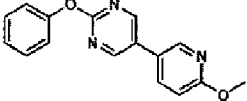
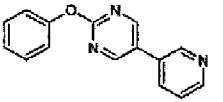
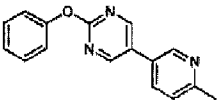
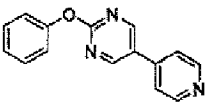
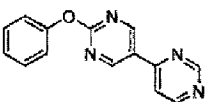
1-(6-феноксипиридазин-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (577 мг) растворяли в DMF (10 мл), и добавляли 50% водосодержащий 10% Pd/C (500 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 6 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии среднего давления (DCM/AcOEt), и полученное твердое вещество промывали EtOH с получением целевого соединения (122 мг).

[0196]

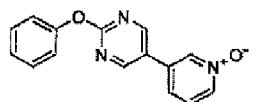
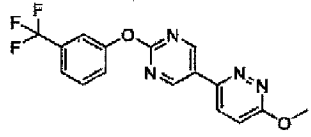
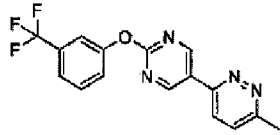
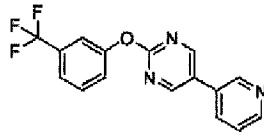
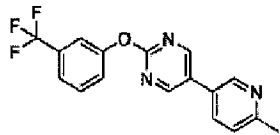
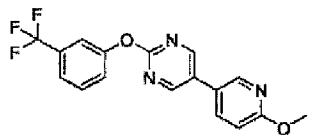
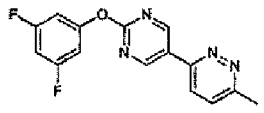
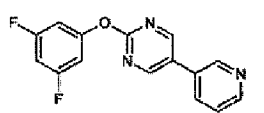
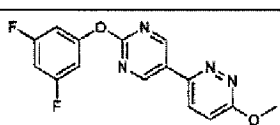
Соединения примеров 2, 3, 5, 8-10, 12-23, 25-29, 31-35, 37, 39-59, 61, 62, 64-68, 70, 71, 73-83, 85-87, 89, 90, 93, 95-105, 107 to 113, 115 to 117, 120-122, 124 to 136, 138, 140-162, 164-171, 174-197, 199-219, 222, 224, 225, 227, 228, 230-238, 241-256, 258-261, 263-301, 303, 304, 306, 307, 309-313, 315-320, 323-326, 329-336, 338-342, 345 и 348-350 получали таким же способом, как в примерах 1, 4, 6, 7, 11, 24, 30, 36, 38, 60, 63, 69, 72, 84, 88, 91, 92, 94, 106, 114, 118, 119, 123, 137, 139, 163, 172, 173, 198, 220, 221, 223, 226, 229, 239, 240, 257, 262, 302, 305, 308, 314, 321, 322, 327, 328, 337, 343, 344, 346 и 347. Структурные формулы и физико-химические данные соединений примеров 1-350 показаны в таблицах 2-1-2-37.

[0197]

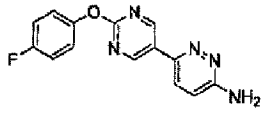
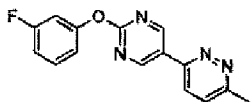
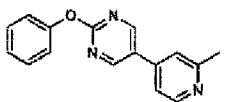
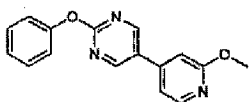
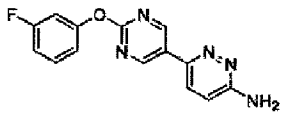
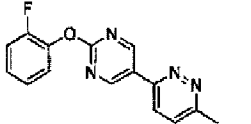
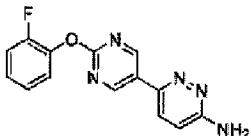
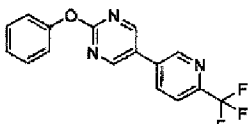
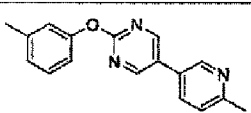
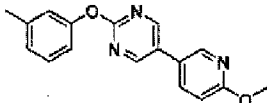
[Таблица 2-1]

EX	STR	Prop	DATA
1		1	NMR2; 4.20(3H, s), 7.11(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.20–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.73(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.16(2H, s).
2		1	NMR2; 4.20(3H, s), 7.11(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.20–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.73(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.16(2H, s).
3		1	NMR2; 4.21(3H, s), 7.11(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.73(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.16(2H, s).
4		4	NMR2; 4.21(3H, s), 6.96–7.09(3H, m), 7.12(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.37–7.47(1H, m), 7.74(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.18(2H, s).
5		1	NMR2; 4.21(3H, s), 7.08–7.25(5H, m), 7.73(1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.16(2H, s).
6		6	NMR2; 3.99(3H, s), 6.87(1H, dd, $J=0.8, 8.6$ Hz), 7.19–7.33(3H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.72(1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 8.32(1H, dd, $J=0.8, 2.6$ Hz), 8.70(2H, s)
7		7	NMR2; 7.20–7.34(3H, m), 7.39–7.52(3H, m), 7.79–7.87(1H, m), 8.69(1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.77(2H, s), 8.80(1H, dd, $J=0.9, 2.4$ Hz).
8		7	NMR2; 2.63(3H, s), 7.20–7.34(4H, m), 7.43–7.52(2H, m), 7.72(1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 8.67(1H, dd, $J=0.9, 2.5$ Hz), 8.74(2H, s).
9		1	NMR2; 7.20–7.34(3H, m), 7.42–7.52(4H, m), 8.70–8.77(2H, m), 8.82(2H, s).
10		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.28–7.36(1H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.67(1H, dd, $J=5.3, 1.5$ Hz), 8.83(1H, d, $J=5.3$ Hz), 9.25(2H, s), 9.29(1H, d, $J=1.4$ Hz).

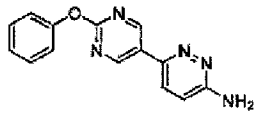
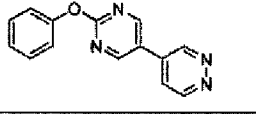
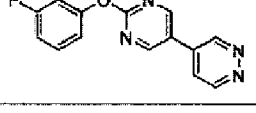
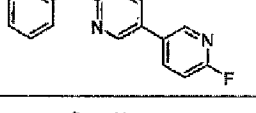
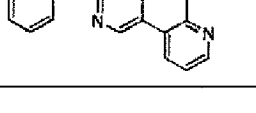
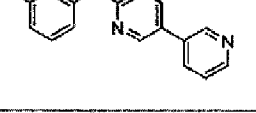
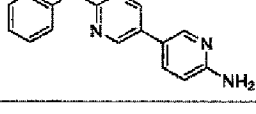
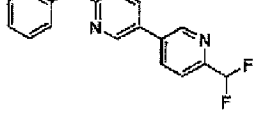
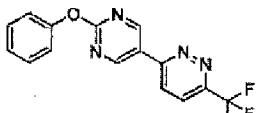
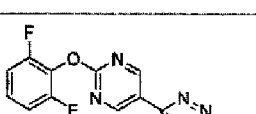
[Таблица 2-2]

EX	STR	Prop	DATA
11		11	NMR2; 7.19–7.36(3H, m), 7.37–7.53(4H, m), 8.22–8.31(1H, m), 8.38–8.44(1H, m), 8.74(2H, s).
12		1	NMR2; 4.21(3H, s), 7.12(1H, d, J=9.2Hz), 7.41–7.49(1H, m), 7.50–7.64(3H, m), 7.75(1H, d, J=9.2Hz), 9.18(2H, s).
13		1	NMR2; 2.80(3H, s), 7.41–7.50(2H, m), 7.50–7.64(3H, m), 7.73(1H, d, J=8.7Hz), 9.23(2H, s).
14		7	NMR2; 7.41–7.49(2H, m), 7.50–7.64(3H, m), 7.81–7.89(1H, m), 8.70(1H, dd, J=1.6, 4.9Hz), 8.78(2H, s), 8.82(1H, dd, J=0.9, 2.5Hz).
15		7	NMR2; 2.63(3H, s), 7.26–7.34(1H, m), 7.40–7.48(1H, m), 7.50–7.63(3H, m), 7.73(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.65–8.71(1H, m), 8.75(2H, s).
16		7	NMR2; 3.99(3H, s), 6.88(1H, dd, J=0.8, 8.6Hz), 7.40–7.48(1H, m), 7.49–7.63(3H, m), 7.73(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.34(1H, dd, J=0.8, 2.5Hz), 8.71(2H, s).
17		1	NMR2; 2.80(3H, s), 6.73–6.80(1H, m), 6.81–6.88(2H, m), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=8.7Hz), 9.25(2H, s).
18		1	NMR2; 6.73–6.80(1H, m), 6.80–6.87(2H, m), 7.46(1H, ddd, J=0.8Hz, 4.9Hz, 7.9Hz), 7.85(1H, ddd, J=1.7Hz, 2.4Hz, 7.9Hz), 8.71(1H, dd, J=1.6Hz, 4.8Hz), 8.79(2H, s), 8.82(1H, dd, J=0.7Hz, 2.3Hz).
19		1	NMR2; 4.21(3H, s), 6.72–6.80(1H, m), 6.80–6.87(2H, m), 7.23(1H, d, J=9.2Hz), 7.75(1H, d, J=9.2Hz), 9.19(2H, s).

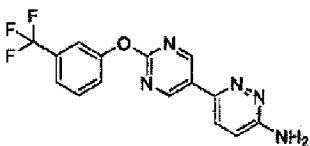
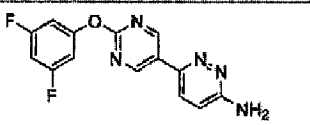
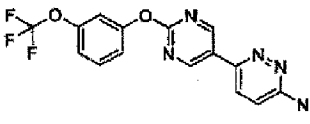
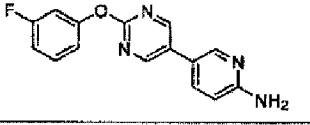
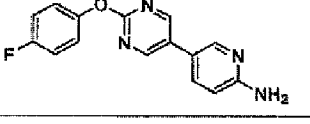
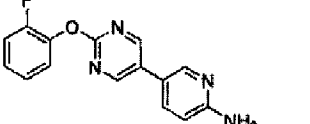
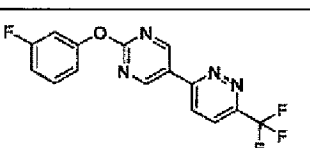
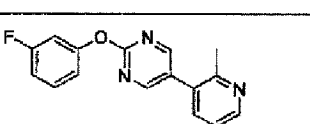
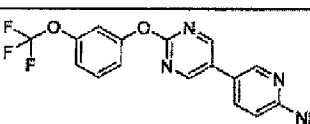
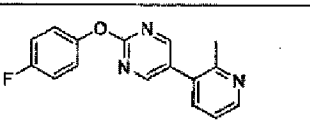
[Таблица 2-3]

EX	STR	Prop	DATA
20		1	NMR2; 4.85(2H, s), 6.86(1H, d, J=9.2Hz), 7.08–7.16(2H, m), 7.16–7.25(2H, m), 7.57(1H, d, J=9.2Hz), 9.11(2H, s).
21		1	NMR2; 2.80(3H, s), 6.96–7.10(3H, m), 7.37–7.49(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.7Hz), 9.23(2H, s).
22		1	NMR2; 2.65(3H, s), 7.17–7.35(5H, m), 7.42–7.52(2H, m), 8.61(1H, dd, J=0.8, 5.2Hz), 8.79(2H, s).
23		1	NMR2; 3.99(3H, s), 6.89(1H, dd, J=0.8, 1.6Hz), 7.03(1H, dd, J=1.6, 5.3Hz), 7.17–7.34 (3H, m), 7.40–7.52(2H, m), 8.24–8.30(1H, m), 8.78(2H, s).
24		24	NMR2; 4.86(2H, s), 6.87(1H, d, J=9.2Hz), 6.95–7.09(3H, m), 7.41(1H, td, J=8.7, 6.6Hz), 7.58(1H, d, J=9.2Hz), 9.12(2H, s).
25		1	NMR2; 2.79(3H, s), 7.18–7.39(4H, m), 7.45(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, d, J=8.7Hz), 9.22(2H, s).
26		1	NMR2; 4.87(2H, s), 6.86(1H, d, J=9.2Hz), 7.17–7.37(4H, m), 7.57(1H, d, J=9.2Hz), 9.11(2H, s).
27		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.31(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.83(1H, dd, J=8.2, 0.9Hz), 8.02(1H, ddd, J=8.1, 2.3, 0.7Hz), 8.80(2H, s), 8.91(1H, d, J=2.2Hz).
28		7	NMR2; 2.40(3H, d, J=0.7Hz), 2.63(3H, s), 6.97–7.15(3H, m), 7.25–7.38(2H, m), 7.72(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.67(1H, dd, J=0.9, 2.5Hz), 8.74(2H, s).
29		7	NMR2; 2.40(3H, s), 3.99(3H, s), 6.87(1H, dd, J=0.8, 8.6Hz), 6.99–7.08(2H, m), 7.06–7.13(1H, m), 7.34(1H, t, J=7.8Hz), 7.71(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.32(1H, dd, J=0.8, 2.6Hz), 8.70(2H, s).

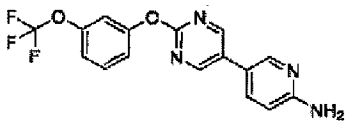
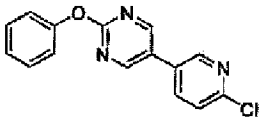
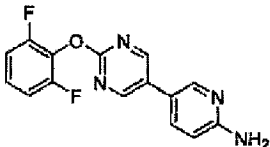
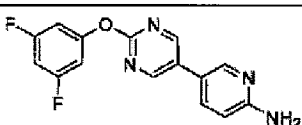
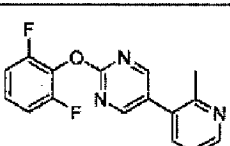
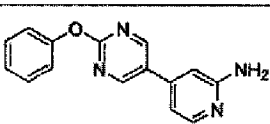
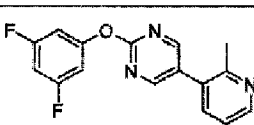
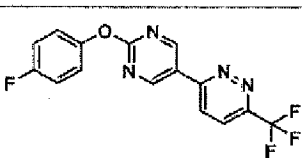
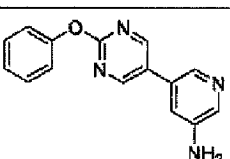
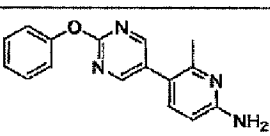
[Таблица 2-4]

EX	STR	Prop	DATA
30		1	NMR2; 4.86(2H, s), 6.86(1H, d, J=9.2Hz), 7.20–7.33(3H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.57(1H, d, J=9.2 Hz), 9.11(2H, s).
31		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.28–7.37(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.63(1H, dd, J=2.5, 5.4Hz), 8.87(2H, s), 9.32(1H, dd, J=1.2, 5.4Hz), 9.45(1H, dd, J=1.2, 2.5Hz).
32		1	NMR2; 6.96–7.09(3H, m), 7.38–7.47(1H, m), 7.64(1H, dd, J=2.5, 5.4Hz), 8.88(2H, s), 9.33(1H, dd, J=1.2, 5.4Hz), 9.45(1H, dd, J=1.2, 2.5Hz).
33		1	NMR2; 7.09(1H, ddd, J=8.5, 3.1, 0.7Hz), 7.19–7.28(2H, m), 7.25–7.35(1H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.88–7.98(1H, m), 8.36–8.42(1H, m), 8.73(2H, s).
34		1	NMR2; 2.54(3H, s), 7.21–7.34(4H, m), 7.42–7.55(3H, m), 8.55(2H, s), 8.58(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz).
35		7	NMR2; 2.41(3H, d, J=0.8Hz), 6.99–7.09(2H, m), 7.11(1H, tdd, J=0.8, 1.6, 7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, ddd, J=0.9, 4.9, 7.9Hz), 7.79–7.87(1H, m), 8.69(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.76(2H, s), 8.80(1H, dd, J=0.9, 2.4Hz).
36		36	NMR2; 4.59(2H, s), 6.61(1H, dd, J=8.5, 0.9Hz), 7.19–7.32(3H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.58(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.24(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.67(2H, s).
37		1	NMR2; 6.70 (1H, t, J=55.3Hz), 7.23–7.33 (3H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.78(1H, d, J=8.12Hz), 7.98–8.00(1H, m), 8.79(2H, s), 8.83(1H, m).
38		38	NMR2; 7.26(2H, dd, J=8.5, 1.3Hz), 7.32(1H, t, J=7.5 Hz), 7.44–7.54(2H, m), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.01(1H, d, J=8.9Hz), 9.31(2H, s).
39		1	NMR2; 4.85(2H, s), 6.86(1H, d, J=9.2Hz), 6.99–7.11(2H, m), 7.16–7.27(1H, m), 7.58(1H, d, J=9.2Hz), 9.12(2H, s).

[Таблица 2-5]

EX	STR	Prop	DATA
40		1	NMR2; 4.87(2H, s), 6.87(1H, d, J=9.2Hz), 7.41–7.48(1H, m), 7.49–7.62(4H, m), 9.13(2H, s).
41		1	NMR2; 4.87(2H, s), 6.75(1H, tt, J=8.9, 2.3Hz), 6.78–6.91(3H, m), 7.59(1H, d, J=9.2Hz), 9.14(2H, s).
42		1	NMR2; 4.87(2H, s), 6.87(1H, d, J=9.2Hz), 7.11–7.24(3H, m), 7.42–7.52(1H, m), 7.59(1H, d, J=9.2Hz), 9.13(2H, s).
43		1	NMR2; 4.61(2H, s), 6.62(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 6.94–7.08(3H, m), 7.40(1H, td, J=8.6, 6.5 Hz), 7.55–7.63(1H, m), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(2H, s).
44		1	NMR2; 4.60(2H, s), 6.61(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 7.07–7.18(2H, m), 7.15–7.25(2H, m), 7.58(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.24(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.67(2H, s).
45		1	NMR2; 4.60(2H, s), 6.61(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 7.17–7.36(4H, m), 7.59(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.25(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.67(2H, s).
46		1	NMR2; 6.98–7.11(3H, m), 7.39–7.49(1H, m), 7.95(1H, d, J=8.9Hz), 8.03(1H, dd, J=8.9, 0.6 Hz), 9.33(2H, s).
47		1	NMR2; 2.55(3H, s), 6.96–7.07(2H, m), 7.04–7.11(1H, m), 7.26(1H, d, J=12.6Hz), 7.37–7.48(1H, m), 7.52(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 8.56(2H, s), 8.59–8.60(1H, m).
48		1	NMR2; 4.61(2H, s), 6.62(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 7.10–7.23(3H, m), 7.42–7.51(1H, m), 7.60(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.26(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.69(2H, s).
49		1	NMR2; 2.54(3H, s), 7.09–7.20(2H, m), 7.18–7.34(3H, m), 7.51(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 8.55(2H, s), 8.59(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz).

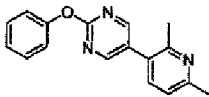
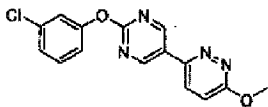
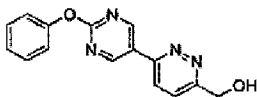
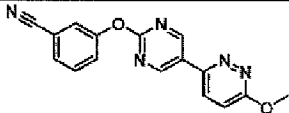
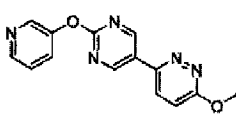
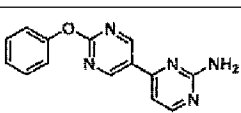
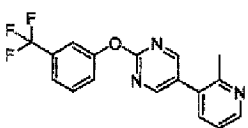
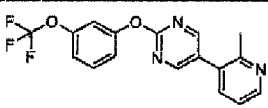
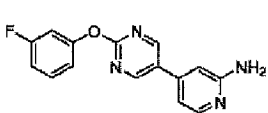
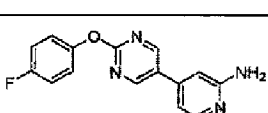
[Таблица 2-6]

EX	STR	Prop	DATA
50		1	NMR2; 4.62(2H, s), 6.62(1H, dd, J=8.5, 0.9Hz), 7.39–7.47(1H, m), 7.48–7.64(4H, m), 8.26(1H, dd, J=2.5, 0.9Hz), 8.68(2H, s).
51		1	NMR2; 7.19–7.27(2H, m), 7.26–7.36(1H, m), 7.42–7.52(3H, m), 7.80(1H, dd, J=8.3, 2.6Hz), 8.57(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.74(2H, s).
52		1	NMR2; 4.61(2H, s), 6.61(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 6.98–7.10(2H, m), 7.15–7.28(1H, m), 7.59(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.25(1H, dd, J=2.5, 0.9Hz), 8.67(2H, s).
53		1	NMR2; 4.63(2H, s), 6.62(1H, dd, J=8.5, 0.8Hz), 6.74(1H, tt, J=8.9, 2.3Hz), 6.76–6.87(2H, m), 7.60(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.26(1H, dd, J=2.5, 0.9Hz), 8.70(2H, s).
54		1	NMR2; 2.55(3H, s), 7.00–7.12(2H, m), 7.18–7.30(2H, m), 7.53(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 8.56(2H, s), 8.59(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz).
55		1	NMR2; 4.59(2H, s), 6.61(1H, dd, J=1.6, 0.8Hz), 6.80(1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 7.19–7.27(2H, m), 7.25–7.34(1H, m), 7.42–7.52(2H, m), 8.17 (1H, dd, J=5.4, 0.8Hz), 8.75(2H, s).
56		1	NMR2; 2.55(3H, s), 6.76(1H, tt, J=8.9, 2.3Hz), 6.80–6.91(2H, m), 7.25–7.34(1H, m), 7.52(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 8.58(2H, s), 8.60(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz).
57		1	NMR2; 7.11–7.27(4H, m), 7.91–8.06(2H, m), 9.31(2H, s).
58		1	NMR2; 3.87(2H, s), 7.07(1H, dd, J=2.7, 1.9 Hz), 7.20–7.34(3H, m), 7.41–7.52(2H, m), 8.16(2H, dd, J=10.9, 2.3Hz), 8.72(2H, s).
59		1	NMR2; 2.36(3H, s), 4.51(2H, s), 6.44(1H, dd, J=8.3, 0.7Hz), 7.21–7.33(4H, m), 7.41–7.51(2H, m), 8.49(2H, s).

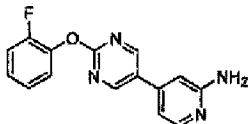
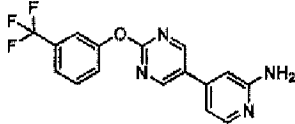
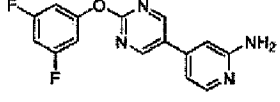
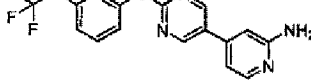
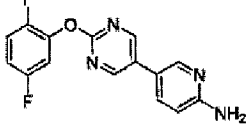
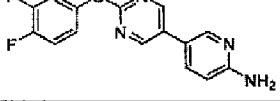
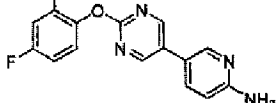
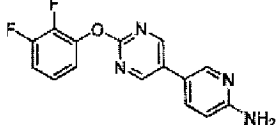
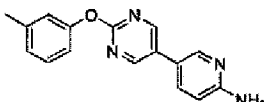
[Таблица 2-7]

EX	STR	Prop	DATA
60		60	NMR2; 7.19–7.36(4H, m), 7.35–7.46(2H, m), 8.26(1H, td, J=1.8, 5.5Hz), 8.39–8.45 (1H, m), 8.74(2H, s).
61		60	NMR2; 6.95–7.08(3H, m), 7.36–7.48(3H, m), 8.27(1H, td, J=1.7, 5.8Hz), 8.39–8.45(1H, m), 8.75(2H, s).
62		60	NMR2; 7.09–7.25(4H, m), 7.35–7.46(2H, m), 8.26(1H, td, J=1.7, 5.8Hz), 8.38–8.44(1H, m), 8.74(2H, s).
63		63	NMR2; 4.21(3H, s), 6.98(1H, ddt, J=9.2, 7.7, 3.4Hz), 7.04–7.16(2H, m), 7.19(1H, td, J=9.4, 5.0Hz), 7.74(1H, d, J=9.3 Hz), 9.17(2H, s).
64		1	NMR2; 2.36(3H, s), 4.52(2H, s), 6.44(1H, dd, J=8.3, 0.7Hz), 7.19–7.34(4H, m), 7.41–7.51 (2H, m), 8.49(2H, s).
65		63	NMR2; 4.21(3H, s), 6.90–7.05(2H, m), 7.12(1H, d, J=9.2Hz), 7.25–7.34(1H, m), 7.74(1H, d, J=9.2Hz), 9.16(2H, s).
66		1	NMR2; 4.28(2H, s), 4.34(2H, s), 6.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.19–7.32(3H, m), 7.40–7.51(2H, m), 8.60(2H, s).
67		1	NMR2; 7.15–7.26(3H, m), 7.45–7.55(1H, m), 7.96(1H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, dd, J=8.9, 0.6Hz), 9.33(2H, s).
68		63	NMR2; 4.21(3H, s), 7.06–7.22(4H, m), 7.74(1H, d, J=9.2Hz), 9.17(2H, s).
69		69	NMR2; 1.70(6H, s), 3.75(1H, s), 7.22–7.36(3H, m), 7.41–7.53(2H, m), 7.77–7.88(2H, m), 9.24(2H, s).

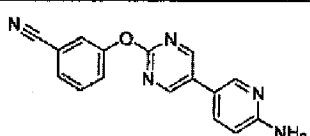
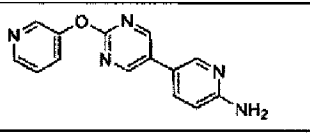
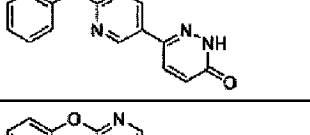
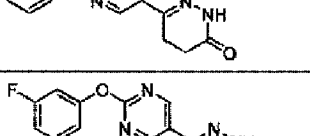
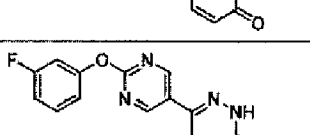
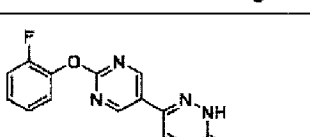
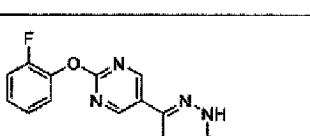
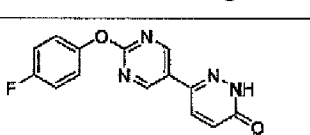
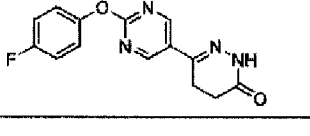
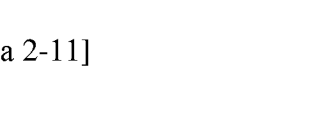
[Таблица 2-8]

EX	STR	Prop	DATA
70		1	NMR2; 2.50(3H, s), 2.59(3H, s), 7.07–7.14(1H, m), 7.22–7.34(3H, m), 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.42–7.52(2H, m), 8.53(2H, s).
71		63	NMR1; 4.09(3H, s), 7.28(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.34–7.44(2H, m), 7.44–7.55(2H, m), 8.26(1H, d, J=9.3 Hz), 9.29(2H, s).
72		72	NMR2; 3.15(1H, t, J=5.5Hz), 5.07(2H, d, J=5.5Hz), 7.21–7.36(3H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.63–7.70(1H, m), 7.84(1H, d, J=8.8Hz), 9.24(2H, s).
73		63	NMR2; 4.21(3H, s), 7.13(1H, d, J=9.2Hz), 7.47–7.63(4H, m), 7.75(1H, d, J=9.2Hz), 9.18(2H, s).
74		63	NMR2; 4.21(3H, s), 7.13(1H, d, J=9.2Hz), 7.42(1H, ddd, J=8.3, 4.8, 0.7Hz), 7.63(1H, ddd, J=8.3, 2.7, 1.4Hz), 7.75(1H, d, J=9.2Hz), 8.55(1H, dd, J=4.7, 1.4Hz), 8.62(1H, d, J=2.7Hz), 9.17(2H, s).
75		1	NMR1; 6.81(2H, s), 7.19(1H, d, J=5.1Hz), 7.22–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 8.36(1H, d, J=5.1Hz), 9.22(2H, s).
76		1	NMR2; 2.55(3H, s), 7.23–7.31(1H, m), 7.47(1H, d, J=7.5Hz), 7.45–7.64(4H, m), 8.57(2H, s), 8.60(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz).
77		1	NMR2; 2.55(3H, s), 7.12–7.21(2H, m), 7.19–7.34(2H, m), 7.44–7.56(2H, m), 8.57(2H, s), 8.59(1H, m).
78		1	NMR1; 6.08(2H, s), 6.70(1H, dd, J=1.7, 0.8Hz), 6.84(1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 7.14(2H, tdt, J=8.1, 2.0, 0.9Hz), 7.25(1H, dt, J=10.1, 2.3Hz), 7.50(1H, td, J=8.3, 6.8Hz), 8.01(1H, dd, J=5.3, 0.7Hz), 8.94(2H, s).
79		1	NMR1; 6.07(2H, s), 6.70(1H, dd, J=1.7, 0.8Hz), 6.83(1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 7.24–7.36(4H, m), 8.00(1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.92(2H, s).

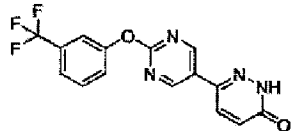
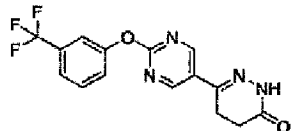
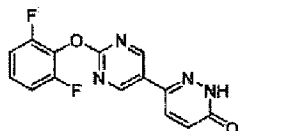
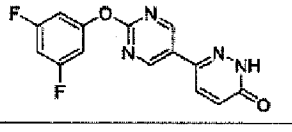
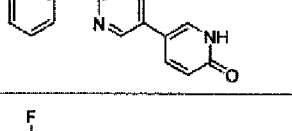
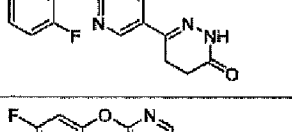
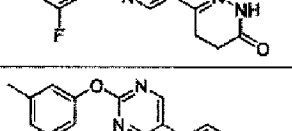
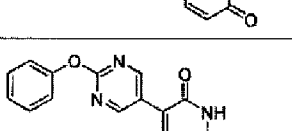
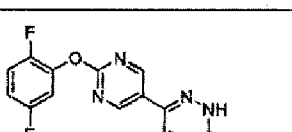
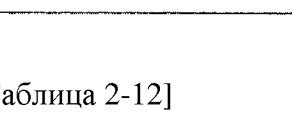
[Таблица 2-9]

EX	STR	Prop	DATA
80		1	NMR1; 6.08(2H, s), 6.70(1H, dd, J=1.7, 0.8Hz), 6.84(1H, dd, J=5.4, 1.6Hz), 7.25–7.40(2H, m), 7.36–7.49(2H, m), 8.01(1H, dd, J=5.4, 0.7Hz), 8.94(2H, s).
81		1	NMR2; 4.60(2H, s), 6.62(1H, dd, J=1.6, 0.8Hz), 6.81(1H, dd, J=5.4, 1.6 Hz), 7.40–7.47(1H, m), 7.49–7.63(3H, m), 8.19(1H, dd, J=5.4, 0.8Hz), 8.76(2H, s).
82		1	NMR1; 6.09(2H, s), 6.71(1H, dd, J=1.6, 0.8Hz), 6.85(1H, dd, J=5.3, 1.7Hz), 7.13–7.26(3H, m), 8.02(1H, dd, J=5.4, 0.7Hz), 8.97(2H, s).
83		1	NMR1; 6.08(2H, s), 6.71(1H, s), 6.84(1H, dd, J=5.3, 1.7Hz), 7.33(2H, dddd, J=13.9, 8.3, 2.3, 1.1Hz), 7.40(1H, d, J=2.8Hz), 7.60(1H, t, J=8.3Hz), 8.01(1H, d, J=5.2Hz), 8.95(2H, s).
84		84	NMR1; 6.23(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.7, 0.8Hz), 7.21(1H, ddt, J=9.2, 8.0, 3.3Hz), 7.41–7.54(2H, m), 7.76(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 8.30(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.90(2H, s).
85		84	NMR1; 6.22(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.7, 0.8Hz), 7.13(1H, dddd, J=9.2, 3.8, 2.8, 1.8Hz), 7.46–7.58(2H, m), 7.76(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 8.30(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.88(2H, s).
86		84	NMR1; 6.23(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.7, 0.8Hz), 7.12–7.23(1H, m), 7.43–7.55(2H, m), 7.75(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 8.29(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.88(2H, s).
87		84	NMR1; 6.24(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.6, 0.9Hz), 7.24–7.37(2H, m), 7.33–7.47(1H, m), 7.76(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 8.30(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.90(2H, s).
88		88	NMR1; 2.33(3H, s), 6.20(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.6, 0.8Hz), 6.95–7.06(2H, m), 7.07(1H, ddt, J=7.6, 1.7, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.74(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 8.28(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.85(2H, s).

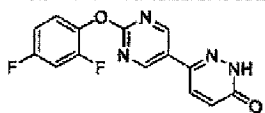
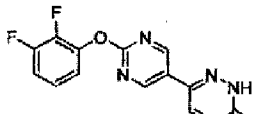
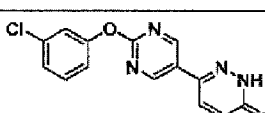
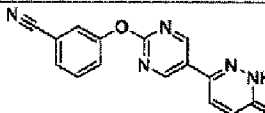
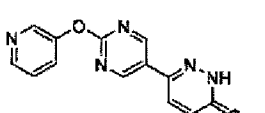
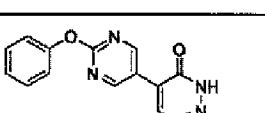
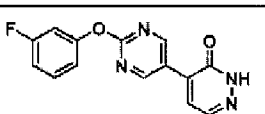
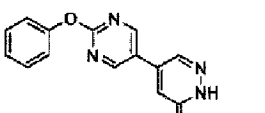
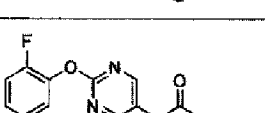
[Таблица 2-10]

EX	STR	Prop	DATA
89		84	NMR1; 6.23(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.6, 0.8 Hz), 7.59–7.71(2H, m), 7.76(2H, ddd, J=8.7, 3.7, 2.1Hz), 7.85(1H, ddd, J=2.1, 1.5, 0.7Hz), 8.30(1H, dd, J=2.5, 0.8Hz), 8.90(2H, s).
90		84	NMR1; 6.23(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8.7, 0.8 Hz), 7.52(1H, ddd, J=8.4, 4.7, 0.7Hz), 7.71–7.80(2H, m), 8.30(1H, dd, J=2.6, 0.8Hz), 8.45–8.57(2H, m), 8.89(2H, s).
91		91	NMR2; 7.13(1H, d, J=9.9 Hz), 7.18–7.27(2H, m), 7.26–7.35(1H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J=9.9Hz), 8.96(2H, s), 11.60(1H, s).
92		92	NMR2; 2.62–2.71(2H, m), 2.91–3.00(2H, m), 7.16–7.25(2H, m), 7.24–7.34(1H, m), 7.40–7.51(2H, m), 8.64(1H, s), 8.88(2H, s).
93		7	NMR2; 6.95–7.08(3H, m), 7.15(1H, d, J=9.9Hz), 7.36–7.47(1H, m), 7.68(1H, d, J=9.9Hz), 8.98(2H, s), 11.81(1H, s).
94		94	NMR2; 2.62–2.72(2H, m), 2.92–3.01(2H, m), 6.93–7.06(3H, m), 7.41(1H, dt, J=6.5, 8.3Hz), 8.61(1H, s), 8.89(2H, s).
95		7	NMR2; 7.13(1H, d, J=9.9Hz), 7.18–7.36(4H, m), 7.66(1H, d, J=9.9Hz), 8.96(2H, s), 11.23(1H, s).
96		92	NMR2; 2.62–2.71(2H, m), 2.91–3.00(2H, m), 7.16–7.34(4H, m), 8.63(1H, s), 8.88(2H, s).
97		7	NMR2; 7.08–7.24(5H, m), 7.65(1H, d, J=10.0Hz), 8.95(2H, s), 10.68(1H, s).
98		92	NMR2; 2.62–2.71(2H, m), 2.91–3.00(2H, m), 7.07–7.24(4H, m), 8.57(1H, s), 8.87(2H, s).

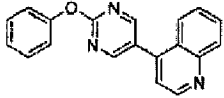
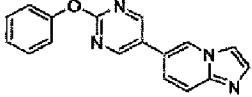
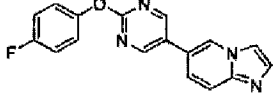
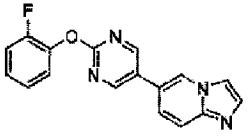
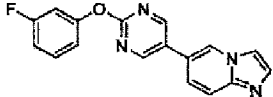
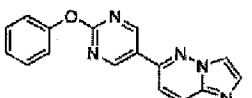
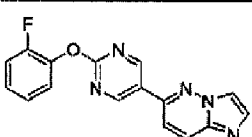
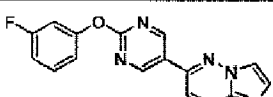
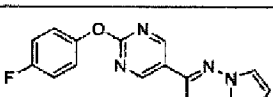
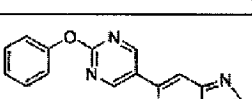
[Таблица 2-11]

EX	STR	Prop	DATA
99		7	NMR2; 7.15(1H, d, J=9.9Hz), 7.39–7.64(4H, m), 7.68(1H, d, J=9.9Hz), 8.98(2H, s), 11.71(1H, s).
100		92	NMR2; 2.63–2.72(2H, m), 2.92–3.02(2H, m), 7.36–7.63(4H, m), 8.58(1H, s), 8.89(2H, s).
101		7	NMR1; 7.07(1H, d, J=9.9Hz), 7.29–7.46(3H, m), 8.06(1H, d, J=9.9Hz), 9.12(2H, s), 13.39(1H, s).
102		7	NMR1; 7.07(1H, d, J=9.9Hz), 7.14–7.25(3H, m), 8.07(1H, d, J=9.9Hz), 9.12(2H, s), 13.38(1H, s).
103		7	NMR2; 6.75(1H, dd, J=0.7, 9.4Hz), 7.18–7.33(3H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.58(1H, d, J=2.6Hz), 7.67(1H, dd, J=2.7, 9.5Hz), 8.62(2H, s), 13.22(1H, s).
104		92	NMR2; 2.67(2H, dd, J=7.7Hz, 8.8Hz), 2.96(2H, dd, J=7.7Hz, 8.8Hz), 6.99–7.08(2H, m), 7.18–7.26(1H, m), 8.62(1H, brs), 8.88(2H, s).
105		92	NMR2; 2.68(2H, dd, J=7.8Hz, 8.9Hz), 2.97(2H, dd, J=7.7Hz, 8.8Hz), 6.72–6.84(3H, m), 8.66(1H, brs), 8.90(2H, s).
106		2	NMR2; 2.40(3H, s), 6.75(1H, dd, J=0.7, 9.4Hz), 6.98–7.11(2H, m), 7.06–7.14(1H, m), 7.34(1H, t, J=7.8Hz), 7.56(1H, dd, J=0.8, 2.7Hz), 7.66(1H, dd, J=2.7, 9.5Hz), 8.62(2H, s), 12.86(1H, s).
107		2	NMR2; 6.44(1H, t, J=6.8Hz), 7.20–7.33(3H, m), 7.37–7.53(3H, m), 7.64(1H, dd, J=2.0, 7.0Hz), 8.95(2H, s), 12.74(1H, s).
108		2	NMR1; 7.06(1H, d, J=9.9Hz), 7.23(1H, ddd, J=12.2, 8.5, 3.3Hz), 7.43–7.55(2H, m), 8.05(1H, d, J=10.0Hz), 9.11(2H, s), 13.38(1H, s).

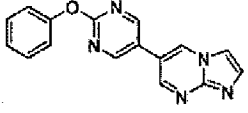
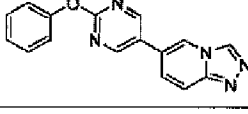
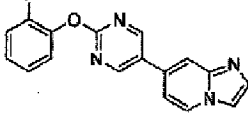
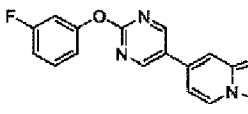
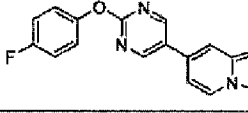
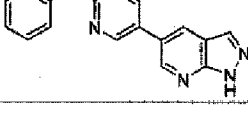
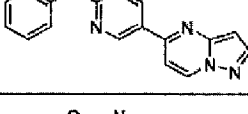
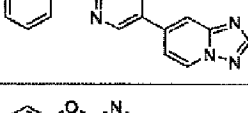
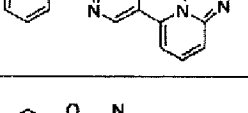
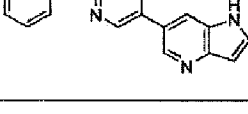
[Таблица 2-12]

EX	STR	Prop	DATA
109		2	NMR1; 7.06(1H, d, J=9.9Hz), 7.14–7.25(1H, m), 7.45–7.58(2H, m), 8.05(1H, d, J=9.9Hz), 9.09(2H, s), 13.37(1H, s).
110		2	NMR1; 7.06(1H, d, J=9.9Hz), 7.27–7.39(2H, m), 7.43(1H, tdd, J=9.3, 7.8, 4.5Hz), 8.06(1H, d, J=9.9Hz), 9.12(2H, s), 13.38(1H, s).
111		2	NMR1; 7.06(1H, d, J=9.8Hz), 7.26(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.37 (1H, ddd, J=8.1, 2.0, 1.0Hz), 7.42–7.54(2H, m), 8.06(1H, d, J=9.9 Hz), 9.09(2H, s), 13.36(1H, s).
112		2	NMR1; 7.07(1H, d, J = 9.9Hz), 7.62–7.73(2H, m), 7.72–7.82(1H, m), 7.86–7.92(1H, m), 8.06(1H, d, J = 9.9Hz), 9.10(2H, s), 13.37(1H, s).
113		2	NMR1; 7.06(1H, d, J=9.9Hz), 7.53(1H, ddd, J=8.3, 4.7, 0.7Hz), 7.78(1H, ddd, J=8.3, 2.8, 1.4Hz), 8.06(1H, d, J=9.9Hz), 8.51(1H, dd, J=4.7, 1.4Hz), 8.57(1H, d, J=2.5Hz), 9.10(2H, s), 13.37(1H, s).
114		114	NMR1; 7.20–7.33(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.78(1H, d, J=4.2Hz), 8.01(1H, d, J=4.2Hz), 9.13(2H, s), 13.39(1H, s).
115		114	NMR1; 7.09–7.20(2H, m), 7.25(1H, td, J=2.3, 10.1Hz), 7.45–7.56(1H, m), 7.79(1H, d, J=4.2Hz), 8.02(1H, d, J=4.2Hz), 9.15(2H, s), 13.40(1H, s).
116		1	NMR2; 7.08(1H, d, J=2.2Hz), 7.18–7.27(2H, m), 7.27–7.37(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 8.02(1H, d, J=2.2Hz), 8.79(2H, s), 10.86(1H, s).
117		114	NMR2; 7.17–7.35(4H, m), 7.40(1H, d, J=4.1Hz), 7.91(1H, d, J=4.1Hz), 9.07(2H, s), 10.59(1H, s).

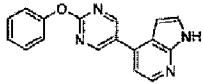
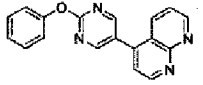
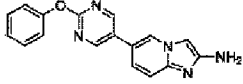
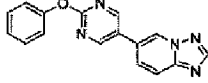
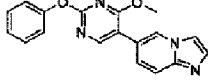
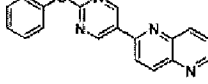
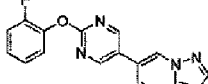
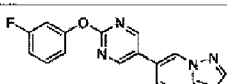
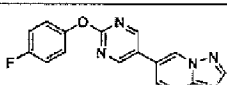
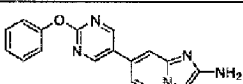
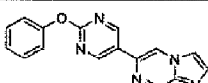
[Таблица 2-13]

EX	STR	Prop	DATA
118		118	NMR3; 7.23-7.34(3H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.57(1H, d, J=4.5Hz), 7.68(1H, ddd, J=1.3, 6.9, 8.4Hz), 7.86(1H, ddd, J=1.4, 6.9, 8.4Hz), 7.91-7.98(1H, m), 8.11-8.18(1H, m), 8.80(2H, s), 8.94(1H, d, J=4.5Hz).
119		119	NMR2; 7.20-7.35(4H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.66-7.79(3H, m), 8.30(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
120		1	NMR2; 7.10-7.18(2H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 7.66-7.80(3H, m), 8.30(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
121		1	NMR2; 7.19-7.38(5H, m), 7.66-7.79(3H, m), 8.30(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
122		1	NMR2; 6.96-7.09(3H, m), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.37-7.48(1H, m), 7.67-7.80(3H, m), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.76(2H, s).
123		123	NMR2; 7.22-7.35(3H, m), 7.39(1H, d, J=9.5Hz), 7.43-7.53(2H, m), 7.85(1H, d, J=1.2Hz), 8.03-8.12(2H, m), 9.13(2H, s).
124		1	NMR2; 7.19-7.37(4H, m), 7.40(1H, d, J=9.5Hz), 7.85(1H, d, J=1.2Hz), 8.03-8.12(2H, m), 9.13(2H, s).
125		1	NMR2; 6.97-7.10(3H, m), 7.37-7.49(2H, m), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 8.04-8.14(2H, m), 9.15(2H, s).
126		1	NMR2; 7.12-7.19(2H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.39(1H, d, J=9.4Hz), 7.85(1H, d, J=1.2Hz), 8.03-8.13(2H, m), 9.13(2H, s).
127		1	NMR2; 6.98(1H, dd, J=7.1, 1.8Hz), 7.20-7.35(3H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.2Hz), 7.77-7.83(1H, m), 8.25(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.83(2H, s).

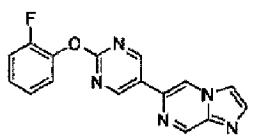
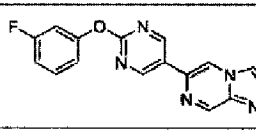
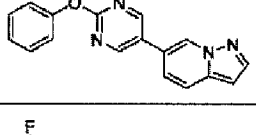
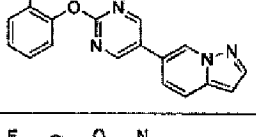
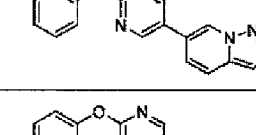
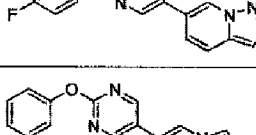
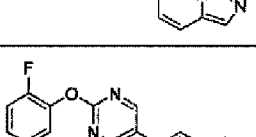
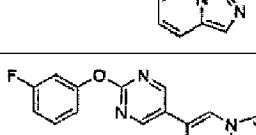
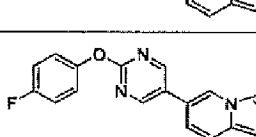
[Таблица 2-14]

EX	STR	Prop	DATA
128		1	NMR2; 7.21–7.28(2H, m), 7.32(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1Hz), 7.43–7.54(2H, m), 7.67(1H, d, J=1.4Hz), 7.92(1H, d, J=1.4Hz), 8.61(1H, d, J=2.5Hz), 8.71(1H, d, J=2.5Hz), 8.78(2H, s).
129		1	NMR2; 7.21–7.28(2H, m), 7.32(1H, ddt, J=7.5, 5.9, 1.2Hz), 7.39–7.53(3H, m), 7.95(1H, dt, J=9.5, 1.0Hz), 8.30(1H, dd, J=1.6, 1.1Hz), 8.77(2H, s), 8.94(1H, d, J=0.9Hz).
130		1	NMR2; 6.99(1H, dd, J=7.1, 1.9Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.62–7.68(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.2Hz), 7.77–7.83(1H, m), 8.25(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.83(2H, s).
131		1	NMR2; 6.95–7.10(4H, m), 7.37–7.48(1H, m), 7.63–7.68(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.2Hz), 7.81(1H, dt, J=1.7, 0.8Hz), 8.26(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.84(2H, s).
132		1	NMR2; 6.98(1H, dd, J=7.1, 1.8Hz), 7.10–7.25(4H, m), 7.63–7.68(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.2Hz), 7.80(1H, dt, J=1.9, 0.9Hz), 8.26(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.83(2H, s).
133		1	NMR2; 7.20–7.35(3H, m), 7.43–7.53(2H, m), 8.21(1H, s), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 8.81(2H, s), 11.25(1H, s).
134		1	NMR2; 6.75(1H, dd, J=2.4, 0.9Hz), 7.18(1H, d, J=7.4Hz), 7.23–7.36(3H, m), 7.43–7.53(2H, m), 8.18(1H, d, J=2.4Hz), 8.77(1H, dd, J=7.3, 0.9Hz), 9.25(2H, s).
135		1	NMR2; 7.18–7.36(4H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.93(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 8.42(1H, s), 8.72(1H, dd, J=7.1, 0.9Hz), 8.87(2H, s).
136		1	NMR2; 6.77(1H, dd, J=6.9, 1.1Hz), 7.23–7.37(4H, m), 7.44–7.54(2H, m), 7.55–7.60(1H, m), 7.67–7.75(2H, m), 8.84(2H, s).
137		137	NMR2; 6.82(1H, ddd, J=3.2, 2.0, 1.0Hz), 7.21–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.55(1H, dd, J=3.4, 2.7Hz), 7.80(1H, dd, J=2.0, 1.0Hz), 8.65(1H, d, J=2.0Hz), 8.78(1H, d, J=8.7Hz), 8.80(2H, s).

[Таблица 2-15]

EX	STR	Prop	DATA
138		137	NMR2; 6.66(1H, dd, J=3.6, 1.8Hz), 7.17(1H, d, J=5.0Hz), 7.24–7.35(3H, m), 7.44–7.54(3H, m), 8.44(1H, d, J=5.0Hz), 8.96(2H, s), 10.69(1H, s).
139		139	NMR1; 7.26–7.35(3H, m), 7.45–7.55(2H, m), 7.68(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.73(1H, d, J=4.4Hz), 8.40(1H, dd, J=1.9, 8.4Hz), 8.90(2H, s), 9.16(1H, dd, J=1.9, 4.1Hz), 9.19(1H, d, J=4.4Hz).
140		1	NMR2; 3.99(2H, s), 7.00(1H, s), 7.19(1H, dd, J=9.2, 1.9Hz), 7.21–7.34(3H, m), 7.41–7.51(3H, m), 8.09(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 8.71(2H, s).
141		1	NMR2; 7.23–7.26(2H, m), 7.31(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.68(1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.92(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.42(1H, s), 8.76–8.81(3H, m).
142		1	NMR2; 4.03(3H, s), 7.20–7.34(4H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.61–7.71(3H, m), 8.26–8.33(2H, m).
143		139	NMR1; 7.25–7.36(3H, m), 7.44–7.55(2H, m), 7.84(1H, dd, J=4.1, 8.5Hz), 8.41–8.53(2H, m), 8.57(1H, d, J=8.7Hz), 9.02(1H, dd, J=1.6, 4.1Hz), 9.47(2H, s).
144		1	NMR2; 7.19–7.38(4H, m), 7.69(1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.92(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.42(1H, s), 8.77–8.83(3H, m).
145		1	NMR2; 6.97–7.10(3H, m), 7.38–7.49(1H, m), 7.69(1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.93(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 8.43(1H, s), 8.77–8.84(3H, m).
146		1	NMR2; 7.10–7.25(4H, m), 7.68(1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.92(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 8.43(1H, s), 8.77–8.81(3H, m).
147		1	NMR2; 4.00(2H, s), 6.87(1H, dd, J=6.9, 1.9Hz), 6.96(1H, s), 7.20–7.34(3H, m), 7.41–7.53(3H, m), 8.00–8.06(1H, m), 8.80(2H, s).
148		1	NMR2; 7.21–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.77–7.82(1H, m), 7.88(1H, d, J=1.1Hz), 8.45(1H, d, J=1.6Hz), 9.10(2H, s), 9.20(1H, dd, J=1.6, 0.7Hz).

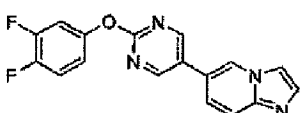
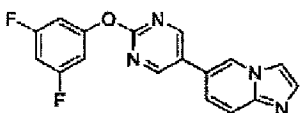
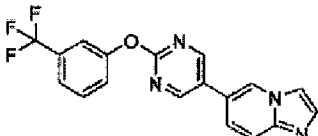
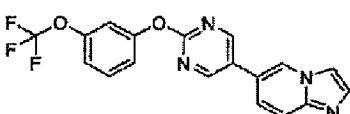
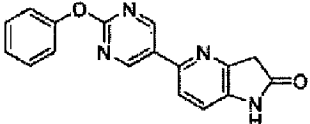
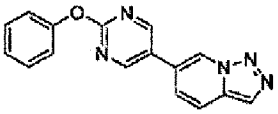
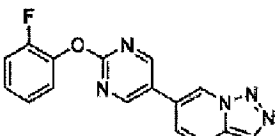
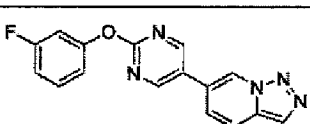
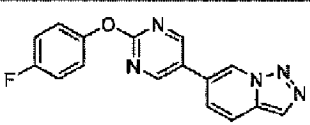
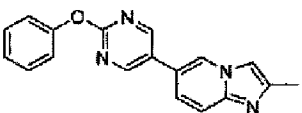
[Таблица 2-16]

EX	STR	Prop	DATA
149		1	NMR2; 7.18–7.38(4H, m), 7.77–7.83(1H, m), 7.88(1H, d, J=1.1Hz), 8.45(1H, d, J=1.6Hz), 9.10(2H, s), 9.20(1H, dd, J=1.6, 0.7Hz).
150		1	NMR2; 6.96–7.10(3H, m), 7.37–7.48(1H, m), 7.81(1H, s), 7.89(1H, d, J=1.1Hz), 8.47(1H, d, J=1.5Hz), 9.11(2H, s), 9.17–9.23(1H, m).
151		1	NMR2; 6.60(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 7.21–7.35(4H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.67(1H, dd, J=9.2, 0.9Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.63–8.69(1H, m), 8.77(2H, s).
152		1	NMR2; 6.60(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 7.20–7.37(5H, m), 7.68(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.63–8.69(1H, m), 8.77(2H, s).
153		1	NMR2; 6.61(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 6.96–7.10(3H, m), 7.26(1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 7.37–7.48(1H, m), 7.68(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.64–8.70(1H, m), 8.79(2H, s).
154		1	NMR2; 6.60(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 7.10–7.18(2H, m), 7.18–7.29(3H, m), 7.68(1H, dd, J=9.1, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.63–8.69(1H, m), 8.77(2H, s).
155		1	NMR2; 6.86(1H, dd, J=9.4, 1.5Hz), 7.21–7.27(2H, m), 7.27–7.34(1H, m), 7.42–7.53(3H, m), 7.54–7.62(1H, m), 8.05–8.11(1H, m), 8.19–8.24(1H, m), 8.74(2H, s).
156		1	NMR2; 6.86(1H, dd, J=9.3, 1.5Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.48–7.53(1H, m), 7.55–7.62(1H, m), 8.05–8.11(1H, m), 8.19–8.24(1H, m), 8.74(2H, s).
157		1	NMR2; 6.86(1H, dd, J=9.4, 1.5Hz), 6.96–7.09(3H, m), 7.42(1H, dtd, J=8.8, 6.5, 1.6Hz), 7.48–7.54(1H, m), 7.55–7.63(1H, m), 8.06–8.12(1H, m), 8.19–8.25(1H, m), 8.76(2H, s).
158		1	NMR2; 6.85(1H, dd, J=9.4, 1.5Hz), 7.11–7.18(2H, m), 7.18–7.24(2H, m), 7.48–7.54(1H, m), 7.59(1H, dt, J=9.4, 1.0Hz), 8.05–8.11(1H, m), 8.19–8.24(1H, m), 8.74(2H, s).

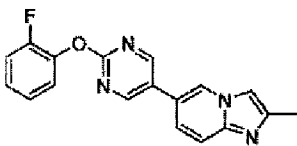
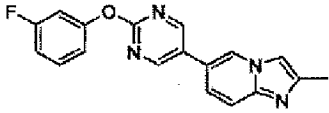
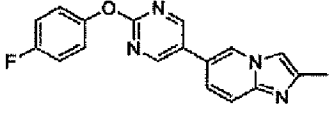
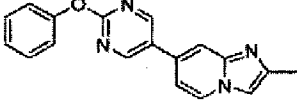
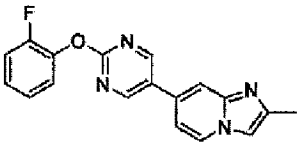
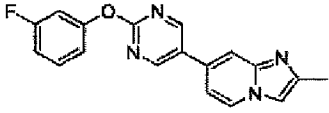
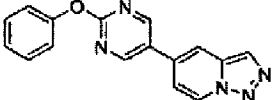
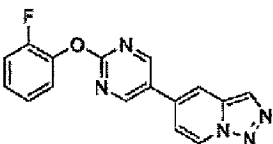
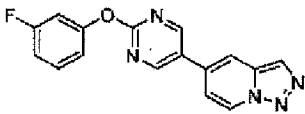
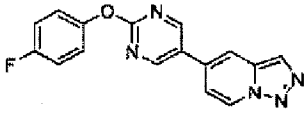
[Таблица 2-17]

EX	STR	Prop	DATA
159		1	NMR2; 4.04(3H, s), 7.20–7.34(3H, m), 7.37–7.51(3H, m), 7.80–7.88(1H, m), 8.29–8.33(1H, m), 8.33(1H, s), 8.85–8.90(1H, m).
160		1	NMR2; 4.05(3H, s), 7.22–7.33(3H, m), 7.42–7.48(2H, m), 7.51(1H, d, J=9.5Hz), 7.80(1H, d, J=1.2Hz), 7.97(1H, dd, J=9.5, 0.7Hz), 8.01(1H, dd, J=1.3, 0.7Hz), 8.74(1H, s).
161		1	NMR2; 2.41(3H, d, J=0.8Hz), 7.01–7.08(2H, m), 7.11(1H, ddt, J=7.5, 1.6, 0.9Hz), 7.28–7.39(2H, m), 7.67–7.70(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.2Hz), 7.75(1H, dt, J=9.4, 0.9Hz), 8.29(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
162		1	NMR2; 3.83(3H, s), 6.78–6.82(1H, m), 6.84(2H, dddd, J=8.0, 4.2, 2.4, 0.9Hz), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.37(1H, t, J=8.2Hz), 7.67–7.70(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.3Hz), 7.76(1H, dt, J=9.4, 0.9Hz), 8.30(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
163		163	NMR2; 7.16(1H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.25–7.35(3H, m), 7.36–7.43(1H, m), 7.68–7.71(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.2Hz), 7.77(1H, dt, J=9.3, 0.9Hz), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.76(2H, s).
164		163	NMR2; 7.06–7.23(3H, m), 7.31(1H, dd, J=9.4, 1.9Hz), 7.67–7.80(3H, m), 8.29–8.34(1H, m), 8.76(2H, s).
165		163	NMR2; 6.91–7.05(2H, m), 7.23–7.35(2H, m), 7.68–7.71(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.3Hz), 7.76(1H, dt, J=9.4, 0.9Hz), 8.30(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.74(2H, s).
166		163	NMR2; 6.99(1H, ddt, J=9.1, 7.7, 3.3Hz), 7.08(1H, ddd, J=8.3, 6.1, 3.1Hz), 7.19(1H, td, J=9.4, 5.0Hz), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 7.68–7.71(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.2Hz), 7.76(1H, dt, J=9.3, 0.9Hz), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
167		163	NMR2; 7.00–7.12(2H, m), 7.19–7.28(1H, m), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.68–7.71(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.3Hz), 7.74–7.79(1H, m), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.75(2H, s).

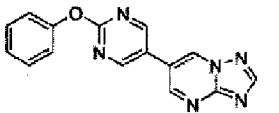
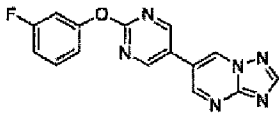
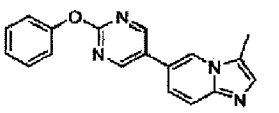
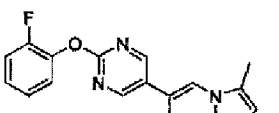
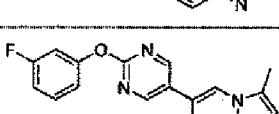
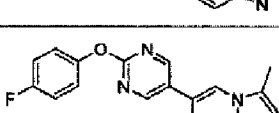
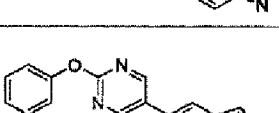
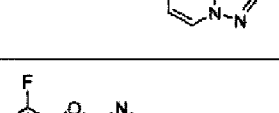
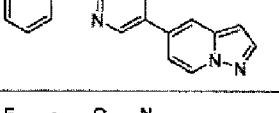
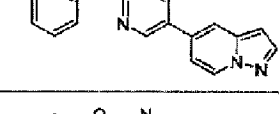
[Таблица 2-18]

EX	STR	Prop	DATA
168		163	NMR2; 7.00(1H, dddd, J=9.0, 3.6, 2.8, 1.8Hz), 7.13(1H, ddd, J=10.7, 6.7, 2.8Hz), 7.25(1H, dt, J=9.8, 8.9Hz), 7.31(1H, dd, J=9.4, 1.8Hz), 7.68–7.72(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.3Hz), 7.74–7.80(1H, m), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.76(2H, s).
169		163	NMR2; 6.76(1H, tt, J=8.9, 2.3Hz), 6.80–6.87(2H, m), 7.32(1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 7.69–7.72(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.3Hz), 7.76–7.79(1H, m), 8.32(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.78(2H, s).
170		163	NMR2; 7.32(1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 7.41–7.48(1H, m), 7.50–7.64(3H, m), 7.68–7.71(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.3Hz), 7.74–7.81(1H, m), 8.32(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.77(2H, s).
171		163	NMR2; 7.14–7.19(2H, m), 7.21(1H, ddd, J=8.3, 2.1, 1.1Hz), 7.32(1H, dd, J=9.4, 1.9Hz), 7.44–7.53(1H, m), 7.68–7.71(1H, m), 7.73(1H, d, J=1.3Hz), 7.74–7.79(1H, m), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.77(2H, s).
172		172	NMR2; 3.74(2H, s), 7.19–7.33(4H, m), 7.41–7.54(3H, m), 8.12(1H, s), 9.07(2H, s).
173		173	NMR2; 7.21–7.28(2H, m), 7.28–7.36(1H, m), 7.41(1H, dd, J=9.1, 1.5Hz), 7.45–7.51(2H, m), 7.88(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.14(1H, d, J=1.0Hz), 8.82(2H, s), 8.88–8.94(1H, m).
174		1	NMR2; 7.20–7.38(4H, m), 7.41(1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 7.88(1H, dd, J=9.2, 1.1Hz), 8.14(1H, d, J=1.1Hz), 8.82(2H, s), 8.92(1H, q, J=1.1Hz).
175		1	NMR2; 6.97–7.10(3H, m), 7.38–7.49(2H, m), 7.89(1H, dd, J=9.2, 1.1Hz), 8.15(1H, d, J=1.0Hz), 8.83(2H, s), 8.93(1H, q, J=1.1Hz).
176		1	NMR2; 7.10–7.27(4H, m), 7.41(1H, dd, J=9.1, 1.5Hz), 7.88(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 8.15(1H, d, J=1.0Hz), 8.82(2H, s), 8.92(1H, q, J=1.1Hz).
177		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 7.20–7.34(4H, m), 7.41–7.52(3H, m), 7.63(1H, dt, J=9.3, 0.9Hz), 8.19(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.73(2H, s).

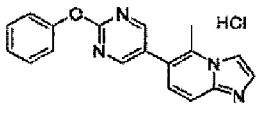
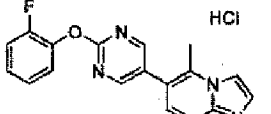
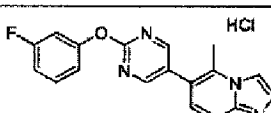
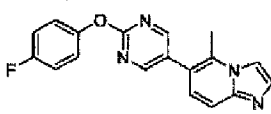
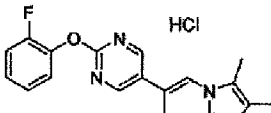
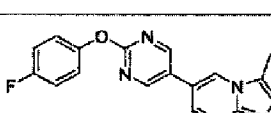
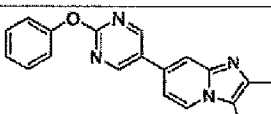
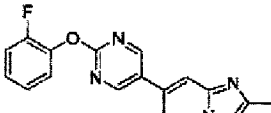
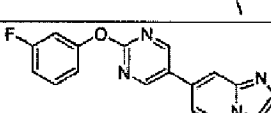
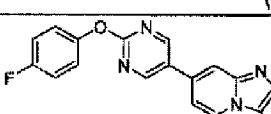
[Таблица 2-19]

EX	STR	Prop	DATA
178		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 7.18–7.37(5H, m), 7.41–7.46(1H, m), 7.59–7.67(1H, m), 8.20(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.73(2H, s).
179		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 6.96–7.09(3H, m), 7.26(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.36–7.47(2H, m), 7.60–7.68(1H, m), 8.20(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.74(2H, s).
180		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 7.09–7.28(5H, m), 7.41–7.46(1H, m), 7.59–7.67(1H, m), 8.19(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.73(2H, s).
181		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.0, 1.9Hz), 7.20–7.33(3H, m), 7.37–7.42(1H, m), 7.43–7.51(2H, m), 7.64–7.70(1H, m), 8.14(1H, dd, J=7.0, 0.9Hz), 8.81(2H, s).
182		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.0, 1.8Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.37–7.42(1H, m), 7.64–7.70(1H, m), 8.14(1H, dd, J=7.0, 0.9Hz), 8.81(2H, s).
183		1	NMR2; 2.49(3H, d, J=0.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.0, 1.9Hz), 6.95–7.09(3H, m), 7.36–7.47(2H, m), 7.65–7.70(1H, m), 8.15(1H, dd, J=7.0, 1.0Hz), 8.82(2H, s).
184		1	NMR2; 7.15(1H, dd, J=7.3, 1.9Hz), 7.20–7.29(2H, m), 7.31(1H, ddt, J=7.8, 6.9, 1.1Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.87(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.17(1H, d, J=1.0Hz), 8.82–8.90(3H, m).
185		1	NMR2; 7.16(1H, dd, J=7.3, 1.9Hz), 7.19–7.37(4H, m), 7.88(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.17(1H, d, J=1.0Hz), 8.84(2H, s), 8.86(1H, dt, J=7.3, 1.0Hz).
186		1	NMR2; 6.97–7.10(3H, m), 7.16(1H, dd, J=7.3, 1.9Hz), 7.43(1H, tdd, J=8.2, 6.5, 0.6Hz), 7.89(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.18(1H, d, J=1.0Hz), 8.83–8.91(3H, m).
187		1	NMR2; 7.10–7.26(5H, m), 7.88(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.17(1H, d, J=1.0Hz), 8.81–8.90(3H, m).

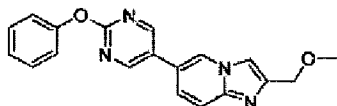
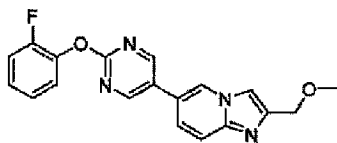
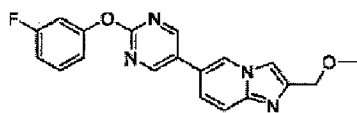
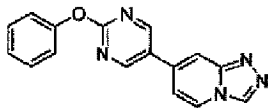
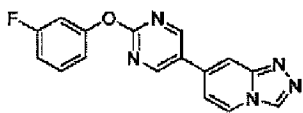
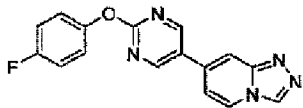
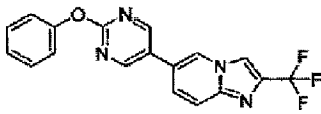
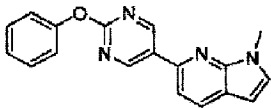
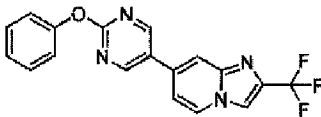
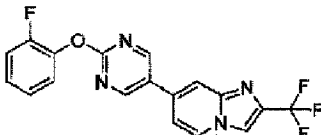
[Таблица 2-20]

EX	STR	Prop	DATA
188		1	NMR2; 7.21–7.28(2H, m), 7.33(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1Hz), 7.44–7.54(2H, m), 8.61(1H, s), 8.82(2H, s), 8.98–9.05(2H, m).
189		1	NMR2; 6.97–7.10(3H, m), 7.44(1H, td, J=8.2, 6.5Hz), 8.61(1H, s), 8.83(2H, s), 9.00–9.05(2H, m).
190		1	NMR2; 2.54(3H, d, J=1.0Hz), 7.21–7.35(4H, m), 7.42–7.52(3H, m), 7.73(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 7.99(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.77(2H, s).
191		1	NMR2; 2.54(3H, d, J=0.9Hz), 7.19–7.37(5H, m), 7.47–7.52(1H, m), 7.73(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 7.99(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.77(2H, s).
192		1	NMR2; 2.54(3H, s), 6.96–7.09(3H, m), 7.29(1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 7.42(1H, dddd, J=9.4, 8.0, 6.2, 1.6Hz), 7.50(1H, s), 7.74(1H, d, J=9.4Hz), 7.97–8.03(1H, m), 8.76–8.81(2H, m).
193		1	NMR2; 2.54(3H, d, J=1.0Hz), 7.10–7.18(2H, m), 7.18–7.25(2H, m), 7.29(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.50(1H, s), 7.73(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 7.99(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.77(2H, s).
194		1	NMR2; 6.63(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 6.91(1H, dd, J=7.3, 2.0Hz), 7.22–7.27(2H, m), 7.28–7.35(1H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.69(1H, dd, J=2.0, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.58(1H, dt, J=7.3, 1.0Hz), 8.82(2H, s).
195		1	NMR2; 6.63(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 6.91(1H, dd, J=7.3, 2.0Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.70(1H, dd, J=2.1, 0.9Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.58(1H, dt, J=7.3, 0.9Hz), 8.81(2H, s).
196		1	NMR2; 6.64(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.3, 2.1Hz), 6.95–7.10(3H, m), 7.37–7.48(1H, m), 7.70(1H, dd, J=2.1, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.59(1H, dt, J=7.3, 0.9Hz), 8.83(2H, s).
197		1	NMR2; 6.63(1H, dd, J=2.3, 0.9Hz), 6.91(1H, dd, J=7.3, 2.0Hz), 7.10–7.18(2H, m), 7.18–7.25(2H, m), 7.69(1H, dd, J=2.1, 1.0Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.58(1H, dt, J=7.3, 0.9Hz), 8.82(2H, s).

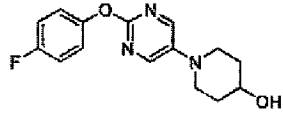
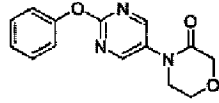
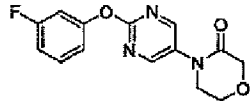
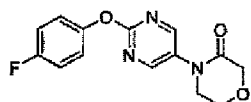
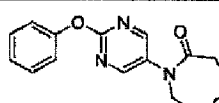
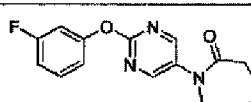
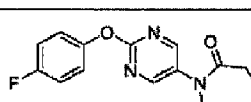
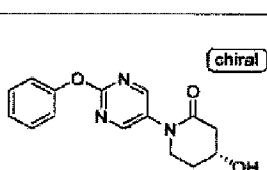
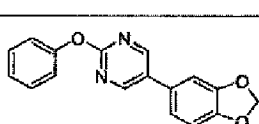
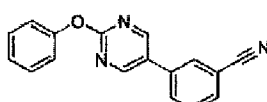
[Таблица 2-21]

EX	STR	Prop	DATA
198		198	NMR1; 2.75(3H, s), 7.24–7.35(3H, m), 7.44–7.54(2H, m), 7.97–8.06(2H, m), 8.41(1H, d, J=2.2Hz), 8.52(1H, dd, J=2.3, 0.7Hz), 8.80(2H, s), 15.13(1H, s).
199		198	NMR1; 2.73(3H, s), 7.27–7.52(4H, m), 8.01(2H, s), 8.35–8.41(1H, m), 8.51(1H, d, J=2.2Hz), 8.84(2H, s), 14.98(1H, s).
200		198	NMR1; 2.75(3H, s), 7.12–7.22(2H, m), 7.28(1H, dt, J=10.1, 2.3Hz), 7.53(1H, td, J=8.3, 6.8Hz), 7.93–8.08(2H, m), 8.41(1H, d, J=2.2Hz), 8.50–8.56(1H, m), 8.83(2H, s), 15.14(1H, s).
201		1	NMR2; 2.58(3H, s), 7.08–7.19(3H, m), 7.20–7.28(2H, m), 7.55–7.61(1H, m), 7.63–7.70(1H, m), 7.78(1H, d, J=1.3Hz), 8.58(2H, s).
202		198	NMR1; 2.49(3H, s), 2.57(3H, d, J=0.9Hz), 7.28–7.51(4H, m), 8.04(1H, dd, J=9.3, 0.9Hz), 8.27(1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 9.08–9.12(1H, m), 9.18(2H, s), 14.92(1H, s).
203		1	NMR2; 2.456(3H, s), 2.463(3H, s), 7.09–7.27(5H, m), 7.63(1H, dd, J=9.2, 1.0Hz), 7.90(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.76(2H, s).
204		1	NMR2; 2.45(3H, s), 2.46(3H, s), 6.98(1H, dd, J=7.1, 1.9Hz), 7.20–7.34(3H, m), 7.41–7.52(2H, m), 7.67(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 7.90(1H, dd, J=7.1, 0.9Hz), 8.82(2H, s).
205		1	NMR2; 2.45(3H, s), 2.46(3H, s), 6.98(1H, dd, J=7.1, 1.9Hz), 7.19–7.37(4H, m), 7.67(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 7.90(1H, dd, J=7.1, 0.9Hz), 8.82(2H, s).
206		1	NMR2; 2.45(3H, s), 2.46(3H, s), 6.95–7.09(4H, m), 7.36–7.47(1H, m), 7.68(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 7.91(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.83(2H, s).
207		1	NMR2; 2.45(3H, s), 2.46(3H, s), 6.98(1H, dd, J=7.1, 1.9Hz), 7.10–7.18(2H, m), 7.18–7.26(2H, m), 7.67(1H, dd, J=1.9, 0.9Hz), 7.91(1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 8.81(2H, s).

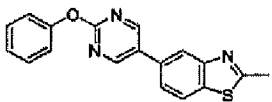
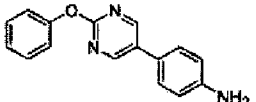
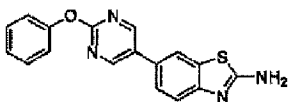
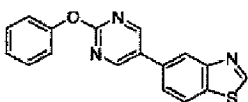
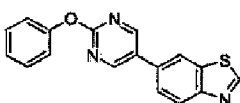
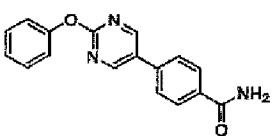
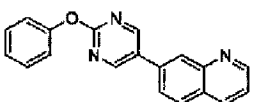
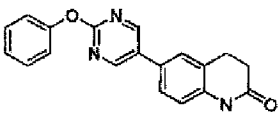
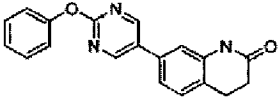
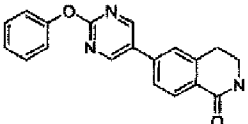
[Таблица 2-22]

EX	STR	Prop	DATA
208		1	NMR2; 3.51(3H, s), 4.68(2H, d, J=0.8Hz), 7.20–7.34(4H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.63–7.73(2H, m), 8.24(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.74(2H, s).
209		1	NMR2; 3.51(3H, s), 4.68(2H, s), 7.18–7.37(5H, m), 7.64–7.73(2H, m), 8.25(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.74(2H, s).
210		1	NMR2; 3.51(3H, s), 4.68(2H, d, J=0.8Hz), 6.96–7.09(3H, m), 7.30(1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 7.36–7.48(1H, m), 7.64–7.74(2H, m), 8.26(1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.76(2H, s).
211		1	NMR2; 7.07(1H, dd, J=7.2, 1.7Hz), 7.20–7.28(2H, m), 7.31(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.95(1H, dt, J=1.8, 1.0Hz), 8.26(1H, dd, J=7.2, 1.1Hz), 8.85(2H, s), 8.89(1H, d, J=0.9Hz).
212		1	NMR2; 6.96–7.11(4H, m), 7.43(1H, ldd, J=8.2, 6.5, 0.6Hz), 7.97(1H, dt, J=1.9, 1.0Hz), 8.28(1H, dd, J=7.2, 1.1Hz), 8.87(2H, s), 8.89(1H, d, J=0.9Hz).
213		1	NMR2; 7.07(1H, dd, J=7.2, 1.7Hz), 7.10–7.26(4H, m), 7.96(1H, dt, J=1.9, 1.0Hz), 8.27(1H, dd, J=7.2, 1.1Hz), 8.85(2H, s), 8.89(1H, d, J=0.9Hz).
214		1	NMR2; 7.21–7.28(2H, m), 7.28–7.35(1H, m), 7.41–7.54(3H, m), 7.78–7.86(1H, m), 7.96–8.02(1H, m), 8.30(1H, dd, J=1.8, 1.0Hz), 8.75(2H, s).
215		1	NMR2; 3.93(3H, s), 6.48(1H, d, J=3.4Hz), 7.21–7.33(4H, m), 7.41–7.51(3H, m), 7.98(1H, d, J=8.1Hz), 9.25(2H, s).
216		1	NMR2; 7.12(1H, dd, J=7.1, 1.8Hz), 7.21–7.27(2H, m), 7.31(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.2Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.81–7.87(1H, m), 7.92–7.98(1H, m), 8.28(1H, dd, J=7.1, 1.0Hz), 8.83(2H, s).
217		1	NMR2; 7.12(1H, dd, J=7.2, 1.9Hz), 7.19–7.37(4H, m), 7.82–7.87(1H, m), 7.92–7.98(1H, m), 8.28(1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 8.83(2H, s).

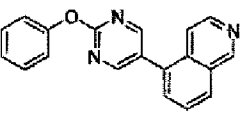
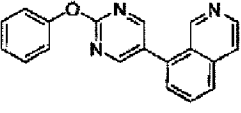
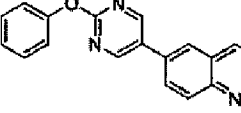
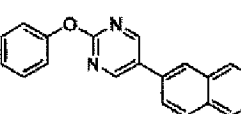
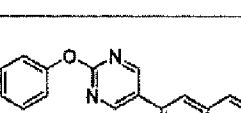
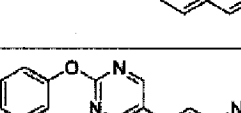
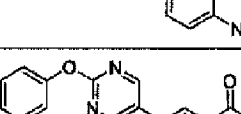
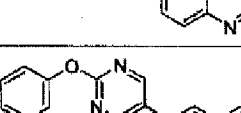
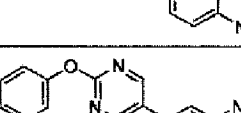
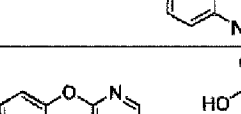
[Таблица 2-23]

EX	STR	Prop	DATA
228		226	NMR2; 1.54(1H, d, J=4.2Hz), 1.66–1.80(2H, m), 1.97–2.09(2H, m), 2.94(2H, ddd, J=12.4, 9.2, 3.3Hz), 3.38–3.49(2H, m), 3.84–3.96(1H, m), 7.03–7.19(4H, m), 8.22(2H, s).
229		229	NMR2; 3.75–3.83(2H, m), 4.03–4.11(2H, m), 4.37(2H, s), 7.16–7.24(2H, m), 7.24–7.32(1H, m), 7.39–7.50(2H, m), 8.61(2H, s).
230		229	NMR2; 3.76–3.84(2H, m), 4.04–4.12(2H, m), 4.37(2H, s), 6.92–7.05(3H, m), 7.34–7.45(1H, m), 8.63(2H, s).
231		229	NMR2; 3.75–3.83(2H, m), 4.04–4.11(2H, m), 4.37(2H, s), 7.06–7.22(4H, m), 8.61(2H, s).
232		229	NMR2; 2.92–3.00(2H, m), 3.83–3.89(2H, m), 3.89–3.97(4H, m), 7.17–7.23(2H, m), 7.23–7.30(1H, m), 7.39–7.48(2H, m), 8.43(2H, s).
233		229	NMR2; 2.93–3.00(2H, m), 3.84–3.97(6H, m), 6.92–7.05(3H, m), 7.34–7.44(1H, m), 8.45(2H, s).
234		229	NMR2; 2.92–3.00(2H, m), 3.83–3.90(2H, m), 3.90–3.97(4H, m), 7.06–7.21(4H, m), 8.43(2H, s).
235		226	NMR2; 1.76–1.82(1H, m), 2.02–2.24(2H, m), 2.63(1H, ddd, J=17.7, 5.3, 1.6Hz), 2.86(1H, ddd, J=17.7, 4.6, 1.1Hz), 3.58(1H, dt, J=11.5, 5.5Hz), 3.94(1H, ddd, J=11.7, 8.7, 4.8Hz), 4.36–4.45(1H, m), 7.16–7.31(3H, m), 7.39–7.49(2H, m), 8.52(2H, s).
236		7	NMR2; 6.03(2H, s), 6.89–6.94(1H, m), 6.95–6.99(2H, m), 7.19–7.32(3H, m), 7.40–7.50(2H, m), 8.67(2H, s).
237		7	NMR2; 7.21–7.35(3H, m), 7.43–7.51(2H, m), 7.60–7.66(1H, m), 7.70–7.78(2H, m), 7.78–7.82(1H, m), 8.75(2H, s).

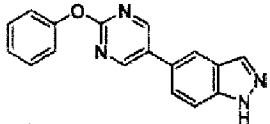
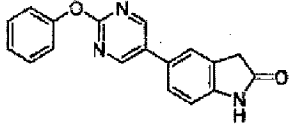
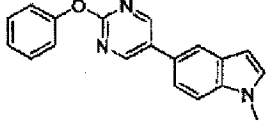
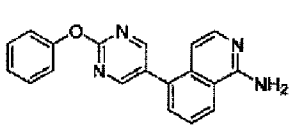
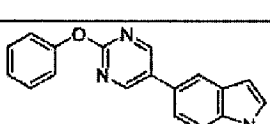
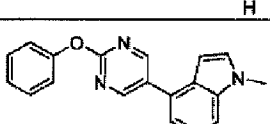
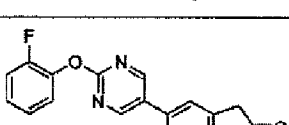
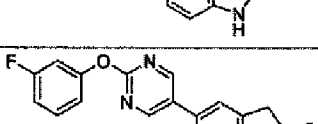
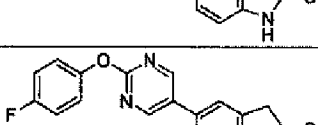
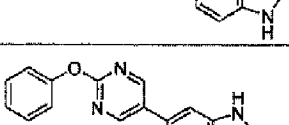
[Таблица 2-25]

EX	STR	Prop	DATA
238		1	NMR2; 2.87(3H, s), 7.21–7.33(3H, m), 7.42–7.54(3H, m), 7.91–7.96(1H, m), 8.06–8.12(1H, m), 8.82(2H, s).
239		239	NMR2; 3.86(2H, s), 6.77–6.85(2H, m), 7.22–7.39(5H, m), 7.43–7.52(2H, m), 8.71(2H, s).
240		240	NMR2; 3.98(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.6, 0.8Hz), 7.00(1H, dd, J=8.5, 0.7Hz), 7.05–7.19(4H, m), 7.72(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.83(1H, dd, J=8.5, 2.6Hz), 8.30–8.35(2H, m).
241		1	NMR2; 7.22–7.34(3H, m), 7.42–7.53(2H, m), 7.57–7.65(1H, m), 8.09(1H, dd, J=8.3, 0.6Hz), 8.30(1H, dd, J=1.8, 0.6Hz), 8.85(2H, s), 9.08(1H, s).
242		1	NMR2; 7.19–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.67(1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 8.10(1H, dd, J=1.8, 0.6Hz), 8.25(1H, dd, J=8.5, 0.6Hz), 8.82(2H, s), 9.06(1H, s).
243		7	NMR1; 7.21–7.33(3H, m), 7.42–7.52(3H, m), 7.81–7.88(2H, m), 7.95–8.03(2H, m), 8.06(1H, s), 9.04(2H, s).
244		1	NMR2; 7.24–7.35(3H, m), 7.43–7.53(3H, m), 7.73(1H, dd, J=1.9, 8.4Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.18–8.26(1H, m), 8.26–8.31(1H, m), 8.93(2H, s), 8.98(1H, dd, J=1.8, 4.3Hz).
245		7	NMR2; 2.65–2.74(2H, m), 3.01–3.10(2H, m), 6.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.22–7.35(5H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.62(1H, s), 8.71(2H, s).
246		7	NMR2; 2.64–2.73(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 6.86(1H, s), 7.13(1H, dd, J=1.8, 7.7Hz), 7.19–7.34(3H, m), 7.41–7.51(2H, m), 7.83–7.96(1H, m), 8.71(2H, s).
247		7	NMR2; 3.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.63(2H, td, J=2.9, 6.5Hz), 5.93(1H, s), 7.19–7.34(3H, m), 7.34–7.40(1H, m), 7.42–7.55(3H, m), 8.19(1H, d, J=8.0Hz), 8.78(2H, s).

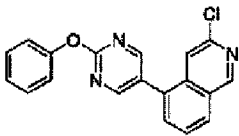
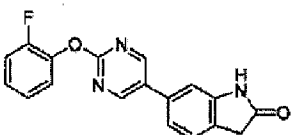
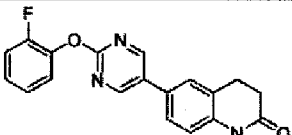
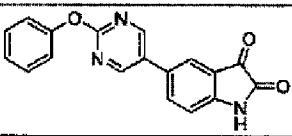
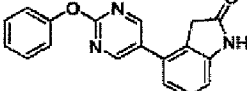
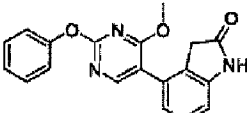
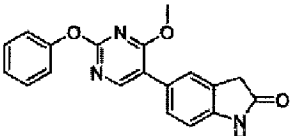
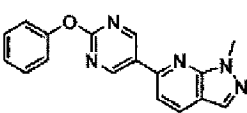
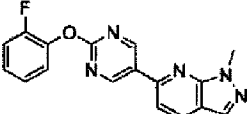
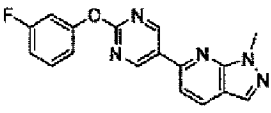
[Таблица 2-26]

EX	STR	Prop	DATA
248		1	NMR2; 7.26-7.36(3H, m), 7.44-7.54(2H, m), 7.61(1H, dt, J=1.0, 6.0Hz), 7.66(1H, dd, J=1.3, 7.1Hz), 7.72(1H, dd, J=7.1, 8.1Hz), 8.09(1H, dt, J=1.2, 8.1Hz), 8.57(1H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, s), 9.36(1H, d, J=1.0Hz).
249		1	NMR2; 7.27-7.36(3H, m), 7.44-7.55(3H, m), 7.72-7.83(2H, m), 7.93(1H, dt, J=1.1, 8.4Hz), 8.63(1H, d, J=5.7Hz), 8.73(2H, s), 9.21-9.27(1H, m).
250		1	NMR2; 7.23-7.35(3H, m), 7.43-7.53(3H, m), 7.88(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.2Hz), 8.21-8.31(2H, m), 8.89(2H, s), 8.97(1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).
251		1	NMR2; 7.22-7.35(3H, m), 7.43-7.56(2H, m), 7.73(1H, dt, J=1.0, 5.9Hz), 7.77(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.94-7.99(1H, m), 8.12(1H, dt, J=0.8, 8.5Hz), 8.61(1H, d, J=5.8Hz), 8.89(2H, s), 9.29-9.35(1H, m).
252		1	NMR2; 7.22-7.35(3H, m), 7.43-7.55(2H, m), 7.71(1H, dt, J=1.0, 5.8Hz), 7.86(1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.09-8.14(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.7Hz), 8.89(2H, s), 9.32-9.38(1H, m).
253		1	NMR2; 7.23-7.36(3H, m), 7.44-7.54(2H, m), 7.96(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 8.22-8.31(2H, m), 8.89-8.92(2H, m), 8.94(2H, s).
254		1	NMR2; 7.22-7.35(3H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 8.14(1H, s), 8.45-8.51(1H, m), 8.88(2H, s), 11.11(1H, s).
255		1	NMR2; 7.24-7.35(3H, m), 7.44-7.53(2H, m), 8.06-8.13(2H, m), 8.18-8.24(1H, m), 8.89(2H, s), 9.39(1H, s), 9.49-9.53(1H, m).
256		139	NMR1; 7.22-7.32(3H, m), 7.41(1H, d, J=8.5Hz), 7.44-7.50(2H, m), 7.96(1H, dd, J=2.1, 8.5Hz), 8.20(1H, d, J=2.1Hz), 8.23(1H, s), 9.05(2H, s), 12.54(1H, s).
257		257	NMR1; 7.22-7.32(3H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.58(1H, dd, J=8.4, 1.7Hz), 7.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, d, J=1.9Hz), 8.39(1H, s), 9.00(2H, s) (NH and oxalic acid protons were not found).

[Таблица 2-27]

EX	STR	Prop	DATA
258		1	NMR2; 7.22–7.34(3H, m), 7.43–7.51(2H, m), 7.55(1H, dd, J=8.7, 1.7Hz), 7.64(1H, dt, J=8.7, 1.0Hz), 7.90(1H, dd, J=1.6, 0.9Hz), 8.17(1H, d, J=1.1Hz), 8.80(2H, s), 10.24(1H, s).
259		1	NMR2; 3.63(2H, d, J=1.0Hz), 6.96–7.03(1H, m), 7.20–7.33(3H, m), 7.33–7.42(2H, m), 7.42–7.50(2H, m), 8.31(1H, s), 8.70(2H, s).
260		1	NMR2; 3.84(3H, s), 6.56(1H, dd, J=3.1, 0.9Hz), 7.13(1H, d, J=3.1Hz), 7.21–7.31(3H, m), 7.35(1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.39–7.51(3H, m), 7.76(1H, dd, J=1.8, 0.7Hz), 8.79(2H, s).
261		139	NMR1; 6.68–6.75(1H, m), 6.94(2H, s), 7.24–7.37(3H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.57(1H, dd, J=7.2, 8.3Hz), 7.64(1H, dd, J=1.2, 7.2Hz), 7.82(1H, d, J=6.0Hz), 8.30(1H, dt, J=1.2, 8.3Hz), 8.74(2H, s).
262		262	NMR2; 6.64(1H, ddd, J=3.1, 2.0, 1.0Hz), 7.22–7.37(5H, m), 7.41–7.55(3H, m), 7.75–7.81(1H, m), 8.30(1H, s), 8.80(2H, s).
263		1	NMR2; 3.85(3H, s), 6.56(1H, dd, J=3.2, 0.9Hz), 7.10–7.19(2H, m), 7.24–7.37(4H, m), 7.40(1H, dt, J=8.3, 1.0Hz), 7.43–7.52(2H, m), 8.87(2H, s).
264		1	NMR2; 3.62(2H, d, J=1.0Hz), 6.95–7.02(1H, m), 7.17–7.44(6H, m), 7.92(1H, s), 8.70(2H, s).
265		1	NMR2; 3.63(2H, d, J=1.0Hz), 6.94–7.09(4H, m), 7.34–7.47(3H, m), 7.87(1H, s), 8.71(2H, s).
266		1	NMR2; 3.62(2H, s), 6.95–7.02(1H, m), 7.08–7.25(4H, m), 7.33–7.41(2H, m), 7.77(1H, s), 8.70(2H, s).
267		1	NMR2; 3.58–3.63(2H, m), 6.96–7.03(1H, m), 7.16(1H, dd, J=7.7, 1.7Hz), 7.20–7.32(3H, m), 7.32–7.38(1H, m), 7.41–7.51(2H, m), 8.14(1H, brs), 8.72(2H, s).

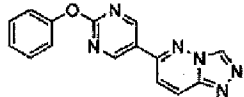
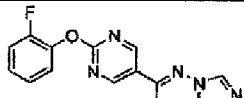
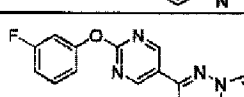
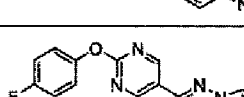
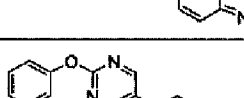
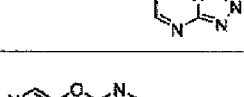
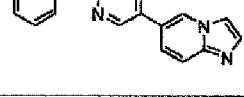
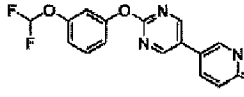
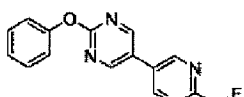
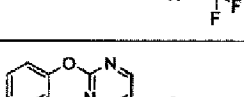
[Таблица 2-28]

EX	STR	Prop	DATA
268		1	NMR1; 7.25-7.36(3H, m), 7.45-7.54(2H, m), 7.75-7.81(1H, m), 7.79-7.92(2H, m), 8.30(1H, d, J=8.0Hz), 8.82(2H, s), 9.31-9.36(1H, m).
269		1	NMR2; 3.58-3.68(2H, m), 6.99-7.04(1H, m), 7.16(1H, dd, J=7.7, 1.7Hz), 7.18-7.38(5H, m), 8.30(1H, s), 8.72(2H, s).
270		139	NMR1; 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 3.31-3.44(2H, m), 6.96(1H, d, J=8.2Hz), 7.24-7.39(2H, m), 7.35-7.47(2H, m), 7.52(1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 8.92(2H, s), 10.21(1H, s).
271		1	NMR2; 7.08(1H, dd, J=0.6, 8.2Hz), 7.19-7.34(3H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.68-7.80(2H, m), 8.21(1H, s), 8.71(2H, s).
272		1	NMR2; 3.58(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, dd, J=7.9, 1.0Hz), 7.21-7.40(4H, m), 7.43-7.52(2H, m), 8.08-8.23(1H, m), 8.66(2H, s).
273		1	NMR2; 3.44(2H, s), 3.99(3H, s), 6.87-6.98(2H, m), 7.22-7.35(4H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.93(1H, s), 8.20(1H, s).
274		1	NMR2; 3.60(2H, s), 3.99(3H, s), 6.89-6.96(1H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.29-7.39(2H, m), 7.40-7.49(2H, m), 7.85(1H, s), 8.21(1H, s).
275		1	NMR2; 4.19(3H, s), 7.22-7.35(3H, m), 7.42-7.54(3H, m), 8.04(1H, s), 8.15(1H, d, J=8.3 Hz), 9.28(2H, s).
276		1	NMR2; 4.19(3H, s), 7.19-7.39(4H, m), 7.51(1H, d, J=8.3 Hz), 8.04(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.3 Hz), 9.28(2H, s).
277		1	NMR2; 4.20(3H, s), 6.96-7.11(3H, m), 7.37-7.48(1H, m), 7.52(1H, d, J=8.3 Hz), 8.04(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 9.29(2H, s).

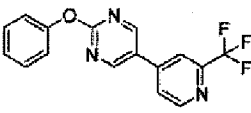
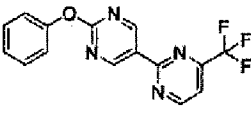
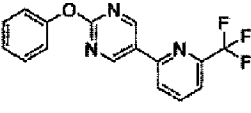
[Таблица 2-29]

EX	STR	Prop	DATA
278		1	NMR2; 4.19(3H, s), 7.09–7.23(2H, m), 7.19–7.27(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.3 Hz), 8.04(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.3 Hz), 9.28(2H, s).
279		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.28–7.36(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.60(1H, dd, J=9.5, 1.6 Hz), 8.07(1H, dd, J=9.5, 1.1 Hz), 8.28–8.34(1H, m), 8.78(2H, s).
280		1	NMR2; 7.19–7.37(4H, m), 7.61(1H, dd, J=9.5, 1.6 Hz), 8.08(1H, dd, J=9.6, 1.2 Hz), 8.30–8.35(1H, m), 8.78(2H, s).
281		1	NMR2; 7.19–7.37(4H, m), 7.61(1H, dd, J=9.5, 1.6 Hz), 8.08(1H, dd, J=9.6, 1.2 Hz), 8.30–8.35(1H, m), 8.78(2H, s).
282		1	NMR2; 6.96–7.09(3H, m), 7.44(1H, td, J=8.3, 6.5 Hz), 7.61(1H, dd, J=9.5, 1.6 Hz), 8.08(1H, dd, J=9.6, 1.1 Hz), 8.29–8.35(1H, m), 8.80(2H, s).
283		1	NMR2; 6.75(1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 7.20–7.34(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.55(1H, s), 7.58–7.64(1H, m), 8.05(1H, dt, J=7.3, 1.1 Hz), 8.17(1H, s), 8.78(2H, s).
284		1	NMR2; 6.76(1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 6.96–7.09(3H, m), 7.36–7.47(1H, m), 7.56(1H, s), 7.60–7.66(1H, m), 8.06(1H, dt, J=7.3, 1.1 Hz), 8.18(1H, s), 8.79(2H, s).
285		1	NMR2; 7.09(1H, dd, J=9.4, 1.4 Hz), 7.20–7.28(2H, m), 7.28–7.34(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.62(1H, d, J=1.0 Hz), 7.72(1H, dd, J=9.4, 1.1 Hz), 8.23(1H, s), 8.76(2H, s).
286		1	NMR2; 7.10(1H, dd, J=9.4, 1.5 Hz), 7.18–7.37(4H, m), 7.62(1H, d, J=1.0 Hz), 7.73(1H, dd, J=9.4, 1.2 Hz), 8.24(1H, s), 8.76(2H, s).
287		1	NMR2; 6.97–7.08(3H, m), 7.10(1H, dd, J=9.4, 1.5 Hz), 7.43(1H, tdd, J=8.2, 6.5, 0.7 Hz), 7.62(1H, d, J=0.9 Hz), 7.74(1H, dd, J=9.4, 1.2 Hz), 8.25(1H, s), 8.78(2H, s).
288		1	NMR2; 7.09(1H, dd, J=9.4, 1.5 Hz), 7.10–7.26(4H, m), 7.62(1H, d, J=0.9 Hz), 7.73(1H, dd, J=9.4, 1.2 Hz), 8.24(1H, s), 8.76(2H, s).

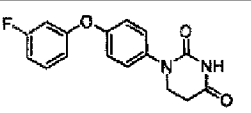
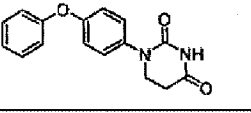
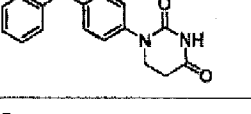
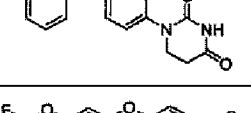
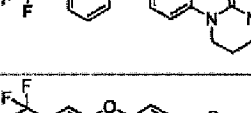
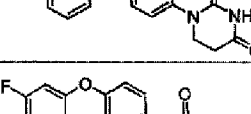
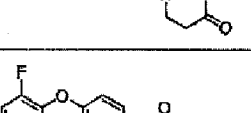
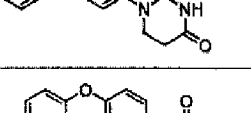
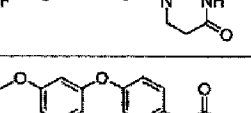
[Таблица 2-30]

EX	STR	Prop	DATA
289		1	NMR2; 7.21–7.29(2H, m), 7.29–7.37(1H, m), 7.43–7.55(3H, m), 8.29(1H, dd, J=9.7, 0.8 Hz), 9.16(2H, s), 9.19(1H, d, J=0.8 Hz).
290		1	NMR2; 7.20–7.38(4H, m), 7.53(1H, d, J=9.7 Hz), 8.29(1H, dd, J=9.7, 0.8 Hz), 9.16(2H, s), 9.20(1H, d, J=0.8 Hz).
291		1	NMR2; 6.97–7.10(3H, m), 7.40–7.48(1H, m), 7.52(1H, d, J=9.7 Hz), 8.30(1H, dd, J=9.7, 0.8 Hz), 9.17(2H, s), 9.20(1H, d, J=0.8 Hz).
292		1	NMR2; 7.11–7.26(4H, m), 7.51(1H, d, J=9.7 Hz), 8.29(1H, dd, J=9.7, 0.8 Hz), 9.16(2H, s), 9.20(1H, d, J=0.8 Hz).
293		1	NMR2; 7.21–7.29(2H, m), 7.29–7.37(1H, m), 7.44–7.54(2H, m), 8.60(1H, s), 8.82(2H, s), 8.98–9.05(2H, m).
294		1	NMR2; 7.32(1H, dd, J=9.3, 1.8 Hz), 7.38–7.47(1H, m), 7.62(1H, ddd, J=8.3, 2.8, 1.4 Hz), 7.67–7.81(3H, m), 8.32(1H, dd, J=1.9, 1.0 Hz), 8.55(1H, dd, J=4.7, 1.4 Hz), 8.62(1H, d, J=2.7 Hz), 8.76(2H, s).
295		1	NMR2; 6.56(1H, t, J=73.5 Hz), 7.03–7.09(2H, m), 7.12(1H, ddd, J=8.3, 2.1, 1.1 Hz), 7.31(1H, dd, J=9.3, 1.9 Hz), 7.41–7.50(1H, m), 7.67–7.80(3H, m), 8.31(1H, dd, J=1.9, 1.0 Hz), 8.76(2H, s).
296		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.29–7.36(1H, m), 7.42–7.53(2H, m), 7.83(1H, dd, J=5.3, 0.5 Hz), 8.98(1H, d, J=5.3 Hz), 9.30(2H, s).
297		1	NMR2; 7.19–7.28(2H, m), 7.32(1H, ddt, J=7.9, 7.0, 1.1 Hz), 7.43–7.53(2H, m), 7.68(1H, dd, J=5.2, 1.8 Hz), 7.86(1H, dd, J=1.8, 0.8 Hz), 8.80–8.86(3H, m).
298		1	NMR2; 4.60(2H, s), 7.18–7.37(3H, m), 7.42–7.58(4H, m), 8.47–8.52(1H, m), 8.76(2H, s).

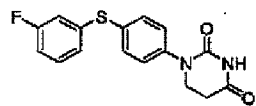
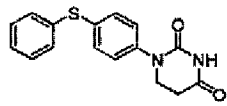
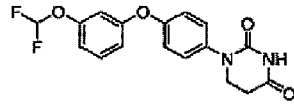
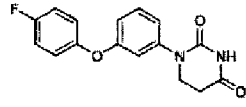
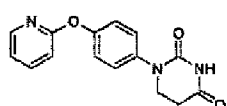
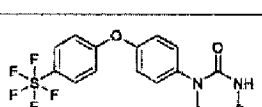
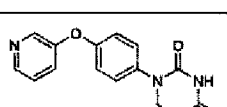
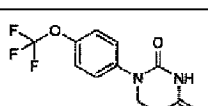
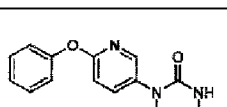
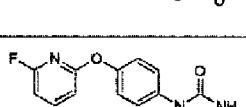
[Таблица 2-31]

EX	STR	Prop	DATA
299		1	NMR2; 7.20–7.28(2H, m), 7.28–7.35(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.62–7.69(1H, m), 7.81–7.87(1H, m), 8.85(3H, s)
300		1	NMR2; 7.21–7.35(3H, m), 7.42–7.52(2H, m), 7.58(1H, d, J=5.0 Hz), 9.05(1H, d, J=5.0 Hz), 9.57(2H, s).
301		1	NMR2; 7.20–7.34(3H, m), 7.41–7.53(2H, m), 7.65–7.72(1H, m), 7.86(1H, d, J=8.0 Hz), 7.94–8.04(1H, m), 9.21(2H, s).

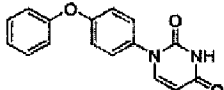
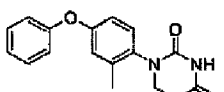
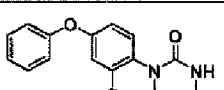
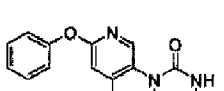
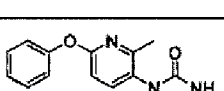
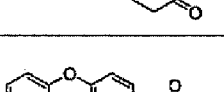
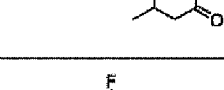
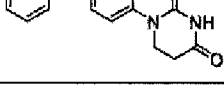
[Таблица 2-32]

EX	STR	Prop	DATA
302		302	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.87(2H, t, J=6.7Hz), 6.71–6.75(1H, m), 6.60–6.85(2H, m), 7.04–7.08(2H, m), 7.27–7.32(3H, m), 7.57(1H, br).
303		302	NMR2; 2.84(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 7.00–7.06(4H, m), 7.11–7.17(1H, m), 7.22–7.28(2H, m), 7.32–7.39(2H, m), 7.56(1H, s).
304		302	NMR1; 2.68(2H, t, J=6.7Hz), 3.67(2H, t, J=6.7Hz), 3.93(2H, s), 7.16–7.20(1H, m), 7.23–7.31(8H, m), 10.33(1H, s).
305		305	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.7Hz), 3.88(2H, t, J=6.7Hz), 3.97(2H, s), 6.86–6.99(3H, m), 7.20–7.28(5H, m), 7.42(1H, br).
306		302	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.87(2H, t, J=6.7Hz), 6.89–6.90(1H, m), 6.93–6.99(2H, m), 7.04–7.08(2H, m), 7.28–7.37(3H, m), 7.74(1H, br).
307		302	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.88(2H, t, J=6.7Hz), 7.04–7.08(2H, m), 7.18–7.21(1H, m), 7.28–7.38(3H, m), 7.38(1H, d, J=7.8Hz), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.73(1H, br).
308		308	NMR2; 2.89(2H, t, J=6.7Hz), 3.24(3H, s), 3.80(2H, t, J=6.7Hz), 6.69–6.75(1H, m), 6.79–6.84(2H, m), 7.04–7.08(2H, m), 7.25–7.31(3H, m).
309		302	NMR2; 2.84(2H, t, J=6.7Hz), 3.85(2H, t, J=6.7Hz), 6.95–7.05(2H, m), 7.07–7.29(6H, m), 7.47(1H, s).
310		302	NMR1; 2.70(2H, t, J=6.9Hz), 3.76(2H, t, J=6.7Hz), 6.97–7.03(2H, m), 7.05–7.12(2H, m), 7.20–7.28(2H, m), 7.30–7.36(2H, m), 10.37(1H, s).
311		302	NMR2; 2.84(2H, t, J=6.7Hz), 3.79(3H, s), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 6.58–6.64(2H, m), 6.66–6.72(1H, m), 7.01–7.07(2H, m), 7.21–7.28(3H, m), 7.56(1H, br).

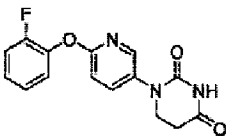
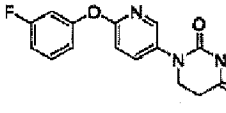
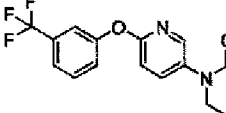
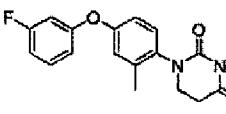
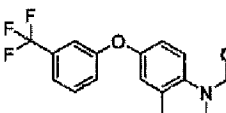
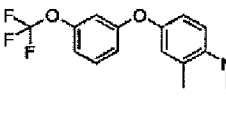
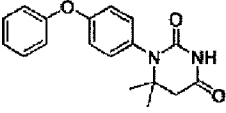
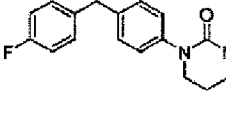
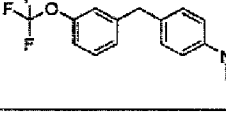
[Таблица 2-33]

EX	STR	Prop	DATA
312		302	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.6Hz), 3.89(2H, t, J=6.8Hz), 6.90-6.96(1H, m), 6.96-7.02(1H, m), 7.09(1H, ddd, J=1.0, 1.6, 7.9Hz), 7.23-7.32(3H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.52(1H, br).
313		302	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 7.20-7.25(2H, m), 7.25-7.36(5H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.49(1H, br).
314		314	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.87(2H, t, J=6.7Hz), 6.51(1H, t, J=73.6Hz), 6.80(1H, dd, J=2.2, 2.2Hz), 6.84-6.91(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.51(1H, br).
315		302	NMR2; 2.82(2H, t, J=6.7Hz), 3.85(2H, t, J=6.7Hz), 6.86(1H, ddd, J=0.8, 2.4, 8.3Hz), 6.93(1H, dd, J=2.2, 2.2Hz), 6.98-7.09(5H, m), 7.34(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.56(1H, br).
316		302	NMR2; 2.84(2H, t, J=6.7Hz), 3.89(2H, t, J=6.7Hz), 6.95(1H, ddd, J=0.8, 0.8, 8.3Hz), 7.02(1H, ddd, J=0.9, 5.0, 7.2Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.30-7.36(2H, m), 7.59(1H, br), 7.71(1H, ddd, J=2.0, 7.2, 8.3Hz), 8.20(1H, ddd, J=0.7, 2.0, 5.0Hz).
317		302	NMR2; 2.86(2H, t, J=6.7Hz), 3.89(2H, t, J=6.7Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.53(1H, br), 7.69-7.75(2H, m).
318		302	NMR1; 2.71(2H, t, J=6.7Hz), 3.78(2H, t, J=6.7Hz), 7.07-7.12(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 7.43-7.46(2H, m), 8.36-8.42(2H, m), 10.39(1H, s).
319		302	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.6Hz), 3.87(2H, t, J=6.7Hz), 7.21-7.30(2H, m), 7.30-7.39(2H, m), 8.16(1H, s).
320		302	NMR2; 2.86(2H, t, J=6.7Hz), 3.85(2H, t, J=6.7Hz), 6.95(1H, dd, J=8.8, 0.6Hz), 7.11-7.18(2H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.69(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.78(1H, s), 8.11(1H, dd, J=2.8, 0.7Hz).
321		321	NMR2; 2.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.90(2H, t, J=6.7Hz), 6.61-6.66(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 7.46(1H, br), 7.78(1H, dd, J=8.0Hz, 16.0Hz).

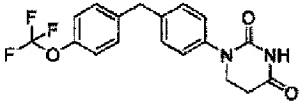
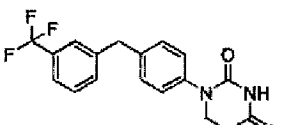
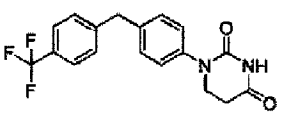
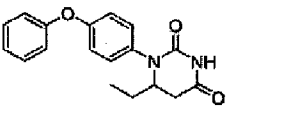
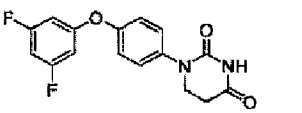
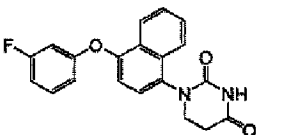
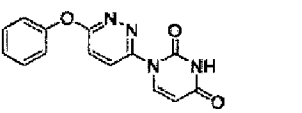
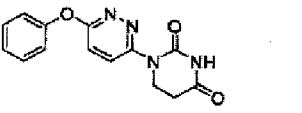
[Таблица 2-34]

EX	STR	Prop	DATA
322		322	NMR1; 5.69(1H, d, J=7.6Hz), 6.99–7.13(4H, m), 7.15–7.26(3H, m), 7.39–7.49(2H, m), 7.52(1H, d, J=7.7Hz), 11.25(1H, s).
323		302	NMR2; 2.23(3H, s), 2.75–2.93(2H, m), 3.58–3.69(1H, m), 3.80(1H, ddd, J=12.7, 8.2, 6.4Hz), 6.83–6.88(1H, m), 6.91(1H, d, J=2.8Hz), 7.00–7.09(2H, m), 7.09–7.19(2H, m), 7.31–7.42(2H, m), 7.58(1H, s).
324		302	NMR2; 2.81(2H, t, J=6.7Hz), 3.69(2H, s), 3.80(3H, s), 6.54(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 6.67(1H, d, J=2.5Hz), 7.02–7.10(2H, m), 7.11–7.21(2H, m), 7.32–7.42(2H, m), 7.68(1H, s).
325		302	NMR2; 2.27(3H, d, J=0.7Hz), 2.81–2.90(2H, m), 3.65(1H, dt, J=12.6, 6.3Hz), 3.81(1H, ddd, J=12.6, 7.9, 6.3Hz), 6.82(1H, t, J=0.7Hz), 7.09–7.18(2H, m), 7.19–7.25(1H, m), 7.36–7.46(2H, m), 7.78(1H, s), 8.01(1H, s).
326		302	NMR2; 2.39(3H, s), 2.82–2.91(2H, m), 3.66(1H, t, J=6.2Hz), 3.71–3.83(1H, m), 6.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.12–7.18(2H, m), 7.18–7.25(1H, m), 7.36–7.43(2H, m), 7.47(2H, d, J=8.5Hz).
327		327	NMR1; 2.73(2H, t, J=6.7Hz), 3.84(2H, t, J=6.7Hz), 7.34–7.40(1H, m), 7.40–7.45(2H, m), 7.45–7.51(2H, m), 7.65–7.72(4H, m), 10.41(1H, br).
328		328	NMR2; 1.32(3H, d, J=6.6Hz), 2.61(1H, ddd, J=0.8Hz, 3.6Hz, 16.6Hz), 3.05(1H, dd, J=6.0Hz, 16.6Hz), 3.98–4.07(1H, m), 7.01–7.08(4H, m), 7.12–7.18(1H, m), 7.19–7.25(2H, m), 7.33–7.40(2H, m), 7.48(1H, br).
329		302	NMR1; 2.72(2H, t, J=6.6Hz), 3.82(2H, t, J=6.6Hz), 6.94–7.03(2H, m), 7.09–7.16(1H, m), 7.16–7.25(2H, m), 7.34–7.42(2H, m), 7.42–7.50(1H, m), 10.47(1H, s).
330		302	NMR1; 2.68–2.77(2H, m), 3.85(2H, t, J=6.6Hz), 6.92–7.01(2H, m), 7.07–7.16(1H, m), 7.32–7.44(4H, m), 10.56(1H, s).

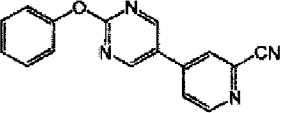
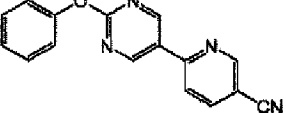
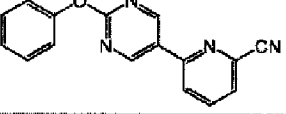
[Таблица 2-35]

EX	STR	Prop	DATA
331		302	NMR1; 2.72(2H, t, J=6.7Hz), 3.78(2H, t, J=6.7Hz), 7.17(1H, dd, J=8.7, 0.7Hz), 7.21–7.42(4H, m), 7.87(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.08(1H, dd, J=2.8, 0.7Hz), 10.48(1H, s).
332		302	NMR1; 2.73(2H, t, J=6.7Hz), 3.80(2H, t, J=6.7Hz), 6.99(1H, ddd, J=8.2, 2.1, 0.9Hz), 7.04–7.11(2H, m), 7.13(1H, dd, J=8.7, 0.6Hz), 7.40–7.51(1H, m), 7.88(1H, dd, J=8.7, 2.8Hz), 8.16(1H, dd, J=2.8, 0.7Hz), 10.49(1H, s).
333		302	NMR1; 2.72(2H, t, J=6.6Hz), 3.79(2H, t, J=6.7Hz), 7.18(1H, dd, J=8.7, 0.6Hz), 7.44–7.51(1H, m), 7.51–7.56(1H, m), 7.57–7.63(1H, m), 7.63–7.72(1H, m), 7.90(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.15(1H, dd, J=2.8, 0.6Hz), 10.49(1H, s).
334		302	NMR2; 2.25(3H, s), 2.76–2.94(2H, m), 3.65(1H, dt, J=12.6, 6.1Hz), 3.81(1H, ddd, J=12.7, 8.2, 6.4Hz), 6.74(1H, dt, J=10.1, 2.4Hz), 6.79–6.86(2H, m), 6.87–6.92(1H, m), 6.92–6.97(1H, m), 7.16(1H, d, J=8.5Hz), 7.30(1H, td, J=8.3, 6.6Hz), 7.56(1H, s).
335		302	NMR2; 2.26(3H, s), 2.77–2.94(2H, m), 3.66(1H, dt, J=12.5, 6.1Hz), 3.82(1H, ddd, J=12.7, 8.3, 6.4Hz), 6.89(1H, ddd, J=8.6, 2.9, 0.6Hz), 6.94(1H, dd, J=2.7, 0.7Hz), 7.14–7.23(2H, m), 7.27–7.32(1H, m), 7.35–7.42(1H, m), 7.42–7.50(1H, m), 7.62(1H, s).
336		302	NMR2; 2.26(3H, s), 2.76–2.92(2H, m), 3.65(1H, dt, J=12.5, 6.1Hz), 3.82(1H, ddd, J=12.7, 8.3, 6.3Hz), 6.85–7.03(5H, m), 7.17(1H, d, J=8.5Hz), 7.35(1H, t, J=8.2Hz), 7.73(1H, s).
337		337	NMR2; 1.31(6H, s), 2.74(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.05–7.10(2H, m), 7.11–7.20(3H, m), 7.34–7.42(2H, m), 7.52(1H, br).
338		305	NMR2; 2.82(2H, t, J=6.7Hz), 3.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.95(2H, s), 6.94–7.01(2H, m), 7.10–7.17(2H, m), 7.18–7.24(4H, m), 7.43(1H, br).
339		305	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 4.00(2H, s), 7.02–7.14(3H, m), 7.19–7.28(4H, m), 7.31(1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.43(1H, br).

[Таблица 2-36]

EX	STR	Prop	DATA
340		305	NMR2; 2.82(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 3.98(2H, s), 7.11-7.16(2H, m), 7.17-7.25(6H, m), 7.47(1H, br).
341		305	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 4.04(2H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.34-7.51(5H, m).
342		305	NMR2; 2.83(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, t, J=6.7Hz), 4.04(2H, s), 7.18-7.27(4H, m), 7.30(2H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, br), 7.55(2H, d, J=8.0Hz).
343		343	NMR2; 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.73(1H, m), 1.74-1.87(1H, m), 2.76(1H, ddd, J=0.9, 2.8, 16.7Hz), 3.01(1H, ddd, J=0.5, 6.4, 16.7Hz), 3.75-3.83(1H, m), 7.00-7.08(4H, m), 7.12-7.18(1H, m), 7.21-7.28(2H, m), 7.33-7.41(2H, m), 7.46(1H, br).
344		344	NMR2; 2.88(2H, t, J=6.7Hz), 3.89(2H, t, J=6.7Hz), 6.48-6.60(3H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.51(1H, br).
345		302	NMR2; 2.87-3.08(2H, m), 3.79-3.97(2H, m), 6.78-6.90(3H, m), 6.98(1H, d, J=8.1Hz), 7.32(1H, ddd, J=6.6Hz, 8.3Hz, 8.3Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.54-7.67(3H, m), 7.78-7.83(1H, m), 8.23-8.29(1H, m).
346		346	NMR2; 5.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.34(3H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 8.49-8.55(2H, m), 11.65(1H, s).
347		347	NMR2; 2.84(2H, t, J=6.7Hz), 4.32(2H, t, J=6.7Hz), 7.16-7.35(4H, m), 7.38-7.50(2H, m), 7.54(1H, s), 8.13(1H, d, J=9.5Hz).

[Таблица 2-37]

EX	STR	Prop	DATA
348		1	NMR2; 7.21-7.26(2H, m), 7.29-7.35(1H, m), 7.45-7.52(2H, m), 7.68(1H, dd, J=5.1, 1.8 Hz), 7.86(1H, dd, J=1.8, 0.7 Hz), 8.80-8.85(3H, m).
349		1	NMR2; 7.22-7.27(2H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.45-7.51(2H, m), 7.80(1H, dd, J=8.3, 0.8 Hz), 8.06(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.96(1H, d, J=2.2, 0.8 Hz), 9.21(2H, s).
350		1	NMR2; 7.22-7.28(2H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.43-7.51(2H, m), 7.70(1H, dd, J=7.5, 1.0 Hz), 7.89(1H, dd, J=8.2, 1.0 Hz), 7.96(1H, dd, J=8.2, 7.5 Hz), 9.18(2H, s).

[Примеры испытаний]

[0198]

Ниже приведены результаты фармакологических испытаний типичных соединений настоящего изобретения и объяснены фармакологические действия этих соединений, но настоящее изобретение не ограничивается этими примерами испытаний.

[0199]

[Пример испытания 1] Модель аудиогенного припадка

Животная модель, используемая в этом тесте, является фенотипической моделью парциального припадка (включая вторичный генерализованный припадок) и генерализованного тонико-клонического припадка и обладает высокой клинической предсказуемостью. Этот тест был проведен в соответствии с докладом De Sarro et al (Br J Pharmacol. 1988 Feb; 93(2): 247-56. Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G.).

В этом примере испытаний в качестве тестируемых соединений использовали примеры соединений, показанные в таблицах с 3-1 по 3-3 ниже.

Тестируемые соединения суспендировали в 5% гуммиарабике/дистиллированной воде (масс./об.) и вводили с помощью принудительного перорального введения самцам и самкам мышей DBA/2 (Japan SLC, Inc., возраст 3 недели, 8 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через один час после перорального введения тестируемого соединения каждую мышь помещали в прозрачный акриловый цилиндр высотой 30 см и диаметром 23 см и давали 30 секунд для привыкания. Затем их подвергали акустической стимуляции (12,6 кГц, 100-110 дБ) в течение 1 минуты или до тех пор, пока не произошел тонический припадок.

Характеристику припадка оценивали по следующей шкале: 0: отсутствие припадка, 1: бешеный бег, 2: клонический припадок, 3: тонический припадок и 4: остановка дыхания. Максимальный ответ регистрировался как оценка тяжести приступа.

Коэффициент подавления припадка для каждой группы введения соединения рассчитывали по следующей формуле.

[Матем. 1]

Коэффициент подавления припадка (%) = $(1 - (\text{оценка тяжести припадка в группе введения соединения} / \text{оценка тяжести припадка в группе введения растворителя})) \times 100$

Результаты представлены в таблицах 3-1-3-3.

Здесь коэффициент подавления припадка 90% или более выражен как «А», коэффициент подавления припадка 70% или более и менее 90% выражен как «В», и коэффициент подавления припадка 50% или более и менее 70% выражен как «С».

[Таблица 3-1]

EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка
1	5	A	41	30	A	81	30	A
2	30	A	42	5	A	82	30	A
3	5	A	43	30	A	83	30	A
4	5	A	44	30	A	84	30	A
5	5	A	45	5	A	85	30	A
6	5	A	46	30	A	86	30	A
7	5	A	47	30	A	87	30	A
8	10	A	48	30	A	88	30	A
9	5	A	49	30	A	89	30	A
10	30	A	50	50	A	90	5	B
11	5	A	51	30	A	91	5	A
12	3	A	52	30	A	92	5	A
13	3	A	53	30	A	93	30	A
14	30	A	54	30	A	94	30	A
15	30	A	55	30	A	95	3	A
16	30	A	56	30	A	96	30	A
17	30	A	57	30	A	97	3	A
18	30	A	58	30	A	98	3	A
19	30	A	59	3	A	99	10	A
20	30	A	60	30	A	100	30	A
21	30	A	61	30	A	101	3	A
22	5	A	62	30	A	102	10	A
23	30	A	63	30	A	103	30	A
24	5	A	64	3	A	104	30	A
25	30	A	65	30	A	105	30	A
26	5	A	66	30	A	106	5	A
27	30	A	67	30	A	107	30	A
28	30	A	68	30	A	108	30	A
29	30	A	69	30	A	109	30	A
30	5	A	70	30	A	110	30	A
31	5	A	71	30	A	111	30	A
32	30	A	72	30	A	112	30	A
33	5	A	73	30	A	113	10	A
34	30	A	74	5	A	114	5	A
35	30	A	75	30	A	115	30	A
36	5	A	76	30	A	116	30	A
37	30	A	77	30	A	117	30	A
38	10	A	78	30	A	118	5	B
39	30	A	79	30	A	119	5	A
40	3	A	80	30	A	120	5	A

[Таблица 3-2]

EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	EX	Доза (мг/кг)	Подавление припадка
121	5	A	161	5	A	201	30	A
122	5	A	162	5	A	202	30	A
123	5	A	163	5	A	203	30	A
124	30	A	164	5	A	204	5	A
125	30	A	165	5	A	205	30	A
126	30	A	166	5	A	206	30	A
127	5	A	167	5	A	207	30	A
128	30	A	168	5	A	208	30	A
129	5	A	169	5	A	209	30	A
130	30	A	170	5	A	210	30	A
131	30	A	171	5	A	211	30	A
132	30	A	172	5	A	212	30	A
133	30	A	173	5	A	213	30	A
134	5	A	174	30	A	214	30	A
135	30	A	175	30	A	215	30	A
136	30	A	176	30	A	216	5	A
137	30	A	177	5	B	217	30	A
138	30	A	178	30	A	218	30	A
139	30	A	179	30	A	219	30	A
140	30	A	180	30	A	220	30	A
141	5	A	181	5	B	221	30	A
142	30	A	182	30	A	222	30	A
143	30	A	183	30	A	223	30	A
144	30	A	184	5	A	224	30	A
145	30	A	185	30	A	225	30	A
146	30	A	186	30	A	226	5	A
147	30	A	187	30	A	227	30	A
148	30	A	188	30	A	228	30	A
149	30	A	189	30	A	229	30	A
150	20	A	190	5	A	230	30	A
151	5	A	191	30	A	231	30	A
152	30	A	192	30	A	232	30	A
153	30	A	193	30	A	233	30	A
154	30	A	194	5	A	234	30	A
155	5	A	195	30	A	235	30	A
156	30	A	196	30	A	236	30	A
157	30	A	197	30	A	237	30	A
158	30	A	198	5	A	238	30	A
159	30	A	199	30	A	239	30	A
160	30	A	200	30	A	240	30	A

[Таблица 3-3]

ЕХ	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	ЕХ	Доза (мг/кг)	Подавление припадка	ЕХ	Доза (мг/кг)	Подавление припадка
241	30	A	281	30	A	321	30	C
242	30	A	282	30	A	322	30	C
243	5	A	283	5	A	323	30	B
244	30	A	284	5	A	324	30	C
245	30	A	285	5	A	325	30	B
246	30	A	286	30	A	326	30	C
247	30	A	287	30	A	327	30	C
248	5	A	288	30	A	328	30	A
249	30	A	289	1	A	329	30	B
250	30	A	290	30	A	330	30	C
251	30	A	291	30	A	331	30	B
252	30	A	292	30	A	332	30	B
253	30	A	293	30	A	333	30	C
254	30	A	294	5	A	334	30	C
255	30	A	295	5	A	335	30	B
256	5	B	296	30	A	336	30	B
257	30	A	297	1	A	337	30	A
258	5	A	298	1	A	338	30	C
259	5	A	299	5	A	339	30	B
260	30	A	300	30	A	340	30	B
261	30	A	301	30	A	341	30	C
262	5	A	302	30	A	342	30	C
263	30	A	303	30	A	343	30	A
264	30	A	304	30	A	344	30	C
265	30	A	305	30	A	345	30	C
266	30	A	306	30	A	346	30	C
267	5	A	307	30	B	347	30	A
268	30	A	308	30	C	348	1	A
269	30	A	309	30	A	349	5	A
270	30	A	310	30	C	350	10	A
271	30	A	311	30	B			
272	30	A	312	30	C			
273	30	A	313	30	C			
274	30	A	314	30	A			
275	30	A	315	30	B			
276	30	A	316	30	A			
277	30	A	317	30	C			
278	30	A	318	30	C			
279	1	A	319	30	C			
280	30	A	320	30	A			

[0200]

[Пример испытания 2] Тест вращающегося стержня

Этот тест проводят для оценки влияния соединения на моторную координацию.

В этом примере испытания соединения примеров, показанные в таблице 4 ниже, использовали в качестве тестируемых соединений.

Мышей-самцов ICR (Japan SLC, Inc., 5-6 недель, 8 на группу) обучали удерживаться на вращающемся стержне с фиксированной скоростью (15 об/мин) прибора ротарод (Muromachi Kikai Co., Ltd.) в течение 2 минут. Тестируемое соединение суспендировали в 5% гуммиарабике/дистиллированной воде (масс./об.) и вводили с помощью принудительного перорального введения в дозе 30 мг/кг. Через 1 час после перорального введения мышей снова помещали на стержень с ускорением от 4 об/мин до 40 об/мин в течение 5 минут, и задержку падения со стержня регистрировали в течение 200 секунд. Задержку падения в группе введения соединения рассчитывали как относительное значение по отношению к среднему значению задержки падения в группе введения растворителя.

Результаты представлены в таблицах 4-1 и 4-2.

Здесь нарушение координации 25% или менее выражено как «А», и нарушение координации более чем на 25% и 50% или менее выражено как «В».

[Таблица 4-1]

ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция	ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция	ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция
1	5	А	102	10	А	216	5	А
2	10	А	103	30	А	220	30	А
3	10	А	107	30	А	222	30	А
4	5	А	113	10	А	223	30	А
5	5	А	114	5	А	224	30	А
6	5	А	118	5	А	226	5	В
7	5	А	119	5	А	229	30	А
8	10	А	120	5	В	235	30	А
10	30	А	121	5	А	236	30	А
11	5	А	122	5	А	237	30	А
22	5	А	123	5	А	239	30	А
24	5	А	127	5	В	243	5	А
25	5	А	129	5	А	245	30	А
27	30	А	134	5	В	248	5	А
30	5	А	137	30	А	256	5	А
31	5	А	141	5	В	258	5	А
33	30	А	143	30	А	259	5	А
34	30	А	148	30	А	262	5	А
36	5	А	151	5	А	267	5	А
38	10	А	155	5	А	275	30	А
40	3	А	161	5	А	279	1	А
42	5	А	162	5	А	283	5	А
55	30	А	163	5	А	285	5	А
58	30	А	170	5	А	289	1	А
59	3	А	171	5	А	293	30	А
64	3	А	172	5	А	294	5	А
66	30	А	173	5	А	295	5	А
74	5	А	177	5	А	296	30	А
90	5	А	181	5	А	297	1	А
91	5	А	184	5	А	298	1	А
92	5	А	188	30	А	299	5	А
93	30	А	190	5	А	300	30	А
95	10	А	194	5	А	302	30	А
97	3	А	198	5	А	303	30	А
98	3	А	204	5	А	304	30	А
99	10	А	211	30	В	305	30	А
101	3	А	214	30	А	306	30	А

[Таблица 4-2]

ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция	ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция	ЕХ	Доза (мг/кг)	Моторная дисфункция
307	30	А	325	30	А	340	30	А
309	30	А	328	30	А	343	30	А
311	30	А	329	30	А	347	30	А
314	30	А	331	30	А	348	1	А
316	30	А	332	30	А	349	3	А
320	30	В	336	30	А	350	10	А
323	30	В	337	30	А			

[0201]

[Пример испытания 3] Модель максимальный электросудорожного припадка

Этот тест проводили для оценки противосудорожной активности соединения. Модель на мышах, использованная в этом тесте, представляет собой фенотипическую модель генерализованного тонико-клонического припадка и вторично-генерализованного парциального припадка. Этот тест проводили в соответствии с докладом AJ Hill et al (Br J Pharmacol. 2012 Dec; 167(8): 1629-42. Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat, Hill AJ, et al.).

Тестируемое соединение суспендируют в 5% гуммиарабике/дистиллированной воде (масс./об.) и вводят путем принудительного перорального введения самцам мышей ICR (Japan SLC, Inc., возраст 5-6 недель, 8 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через один час после перорального введения тестируемого соединения мышей стимулируют применением электрического тока (30 мА, 100 Гц, 0,2 секунды) через ушные электроды с использованием электрошокового устройства (UGO BASILE SRL). Затем регистрируют частоту приступов тонической экстензии задних конечностей.

В приведенном выше тесте подтверждается, что в группе введения растворителя приступ тонической экстензии задних конечностей индуцируется во всех примерах, но в группе введения тестируемого соединения экспрессия припадка подавляется.

[0202]

[Пример испытания 4] Модель подкожного введения пентилентетразола (scPTZ)

Этот тест проводят для оценки противосудорожной активности соединения, как в примере испытания 3. В отличие от фенотипа из примера испытания 3, модель на животных, использованная в этом тесте, является фенотипической моделью генерализованного абсанса и миоклонического припадка.

Тестируемое соединение суспендируют в 5% гуммиарабике/дистиллированной воде (масс./об.) и вводят путем принудительного перорального введения самцам мышей ICR (Japan SLC, Inc., возраст 5-6 недель, 10 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через 1 час подкожно вводят 85 мг/кг пентилентетразола, растворенного в физиологическом растворе, и в течение 30 минут оценивают возникновение клонических судорог.

В приведенном выше тесте подтверждается, что в группе введения растворителя клоническая судорога индуцируется во всех примерах, но в группе введения тестируемого соединения экспрессия судорог подавляется.

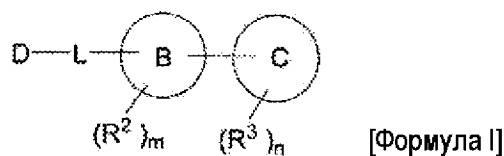
[0203]

Таким образом, поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет противосудорожное действие во всех случаях на множестве моделей животных, используемых для оценки противоэпилептических препаратов, оно является полезным в качестве противоэпилептического препарата с широким спектром лечения (соединение для профилактики и/или лечения припадков при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус)). Более того, соединение по настоящему изобретению является полезным в качестве диагностического

соединения для заболевания, включающего эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

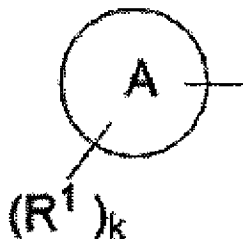
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I:



где

D представляет собой



или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном;

кольцо A представляет собой бензол, пиридин, индол или индазол;

кольцо B представляет собой пиримидин, пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин,

где

(i) когда кольцо B представляет собой пиримидин, кольцо C выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

(a) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий только 1-4 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома,

(b) ненасыщенный 7-15-членный бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий только 1-5 атомов азота в качестве образующего кольцо гетероатома,

(c) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий только 1-3 атома кислорода в качестве образующего кольцо гетероатома,

(d) ненасыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома,

(e) ненасыщенный 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота в качестве образующего кольцо гетероатома, и

(f) ненасыщенное 3-8-членное моноциклическое углеводородное кольцо;

(ii) когда кольцо B представляет собой пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин, кольцо C представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион;

R¹ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -O-C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN или -SF₅;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, или $-O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном или $-O-C_{1-6}$ алкилом, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, -ОН, -CN, -CONH₂ или -NH₂;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, -O- или -S-;

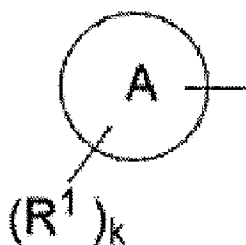
k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

2. Соединение по п. 1, где в формуле I, D представляет собой



;

кольцо A представляет собой бензол или пиридин;

кольцо B представляет собой пиримидин;

кольцо C выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов и диоксидов (при условии, что пиримидин-2,4-дион и дигидропиримидин-2,4-дион исключены), и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пиримидин,

индол,

пирролопиридин,

индазол,

бензимидазол,

пиразолопиридин,

имидазопиридин,

имидазопиразин,

имидазопиридазин,

триазолопиридин,

пиразолопиримидин,

имидазопиримидин,

триазолопиримидин,
 хинолин,
 изохинолин,
 нафтиридин,
 хиназолин,
 хиноксалин,
 бензодиоксол,
 оксазин,
 оксазепин,
 бензотиазол, и
 бензол;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -
 $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, или -CN;

R^2 представляет собой - $O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном
 или - $O-C_{1-6}$ алкилом, - $O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, - C_{1-6} алкил-ОН,
 -ОН, -CN, -CONH₂ или -NH₂;

L представляет собой -O-; и

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо
 являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо
 являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

3. Соединение по п. 2, где в формуле I кольцо С выбрано из группы, состоящей из
 следующих ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все
 ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,
 пиридазин,
 пирролопиридин,
 индазол,
 пиразолопиридин,
 имидазопиридин,
 имидазопиразин,
 имидазопиридазин,
 пиразолопиримидин,
 триазолопиримидин,
 хинолин,
 изохинолин,
 нафтиридин,

хиноксалин, и

бензол;

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OH$, $-CONH_2$ или $-NH_2$;

L представляет собой $-O-$;

k и n имеют значение 0 или 1; и

m имеет значение 0;

или его соль.

4. Соединение по п. 3, где в формуле I кольцо C выбрано из группы, состоящей из следующих ненасыщенных колец и их оксидов, и тех, в которых часть или все ненасыщенные связи в этих кольцах восстанавливаются водородом:

пиридин,

пиридазин,

пиразолопиридин, и

имидазопиридин;

R^3 представляет собой $-OH$ или $-NH_2$;

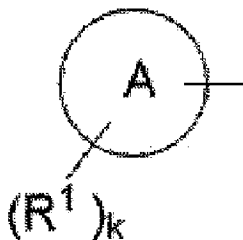
L представляет собой $-O-$;

k и m имеют значение 0; и

n имеет значение 0 или 1;

или его соль.

5. Соединение по п. 1, где в формуле I, D представляет собой



или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

кольцо A представляет собой бензол или пиридин;

кольцо B представляет собой пиридазин, пиридин, пиразол, бензол или нафталин;

кольцо C представляет собой пиримидин-2,4-дион или дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном, $-CN$ или $-SF_5$;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-O-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-$ или $-S-$;

k имеет значение 0, 1 или 2, и когда k имеет значение 2, каждый R^1 независимо

являются одинаковыми или разными заместителями;

m имеет значение 0, 1 или 2, и когда m имеет значение 2, каждый R^2 независимо являются одинаковыми или разными заместителями; и

n имеет значение 0, 1 или 2, и когда n имеет значение 2, каждый R^3 независимо являются одинаковыми или разными заместителями;

или его соль.

6. Соединение или его соли по п. 5,

где в формуле I кольцо А представляет собой бензол;

кольцо В представляет собой бензол, пиридин или пиридазин;

кольцо С представляет собой дигидропиримидин-2,4-дион;

R^1 представляет собой галоген;

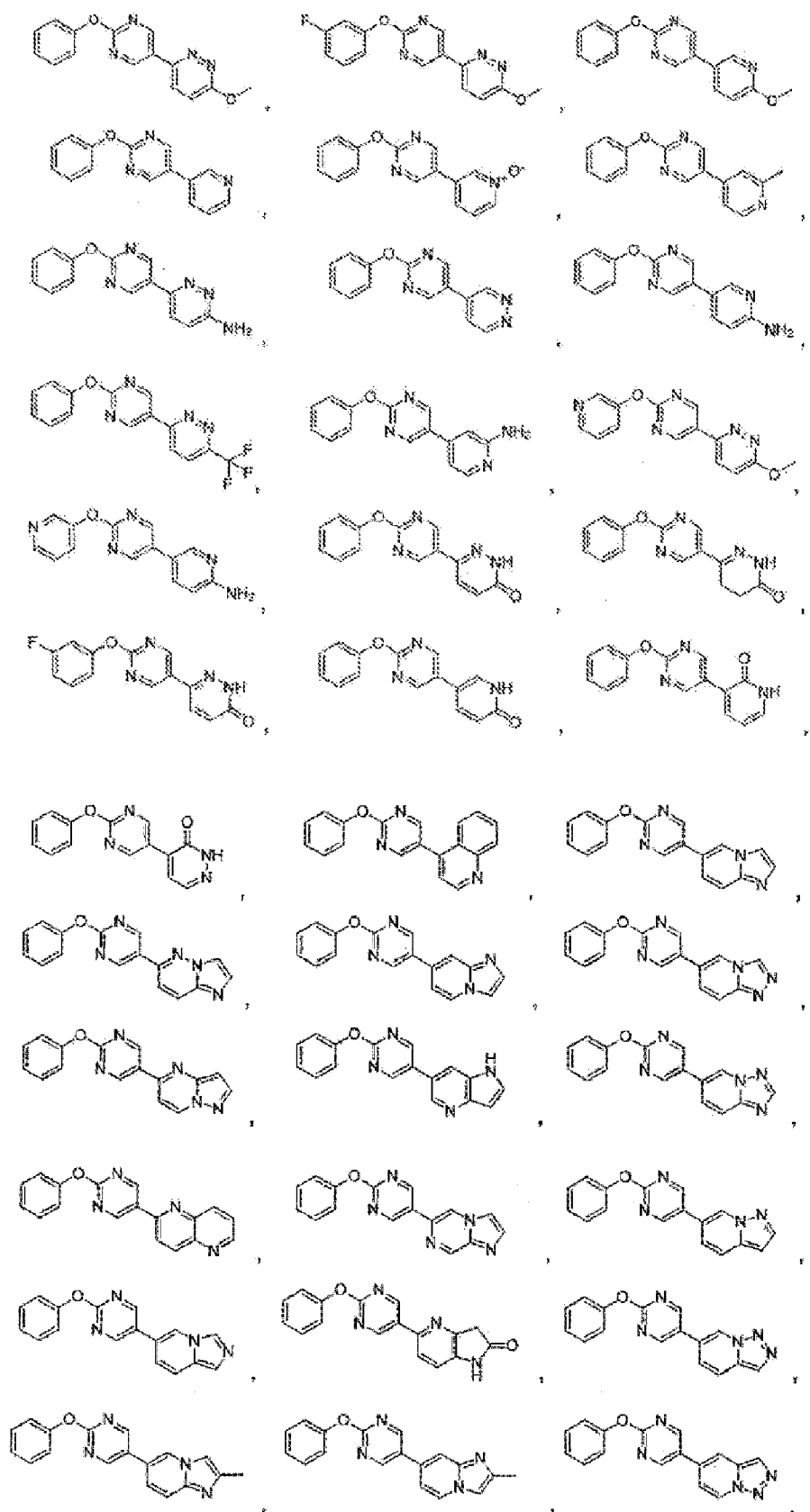
L представляет собой -O-;

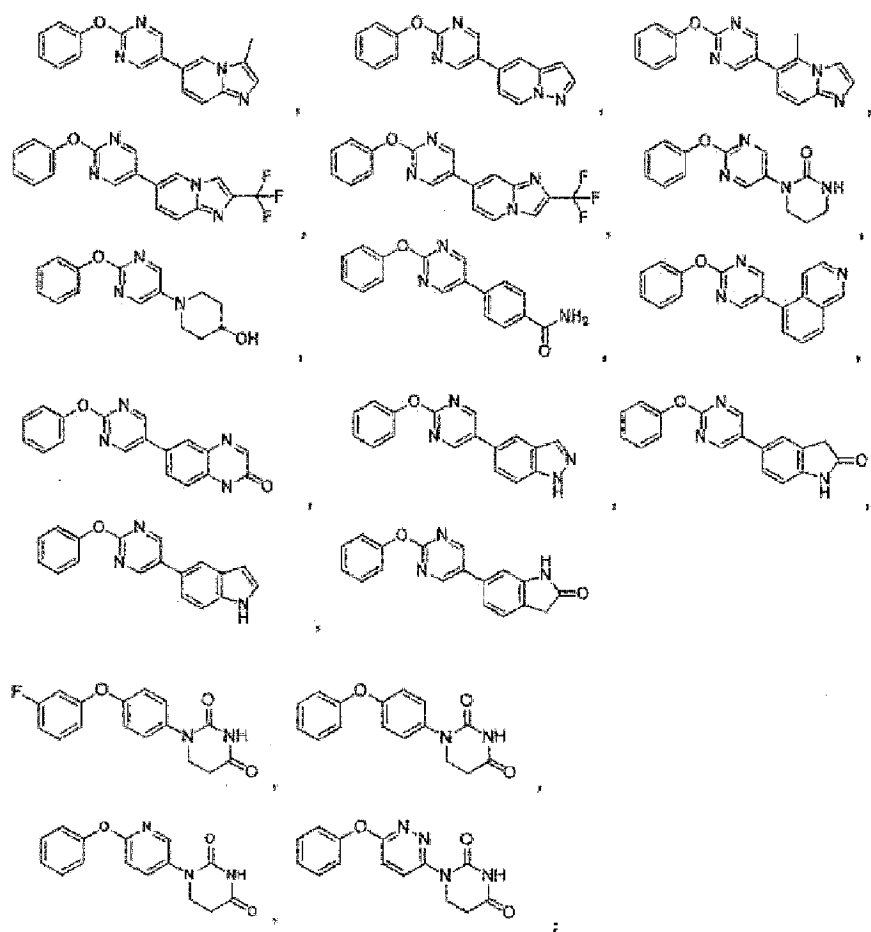
k имеет значение 0 или 1; и

m и n имеют значение 0;

или его соль.

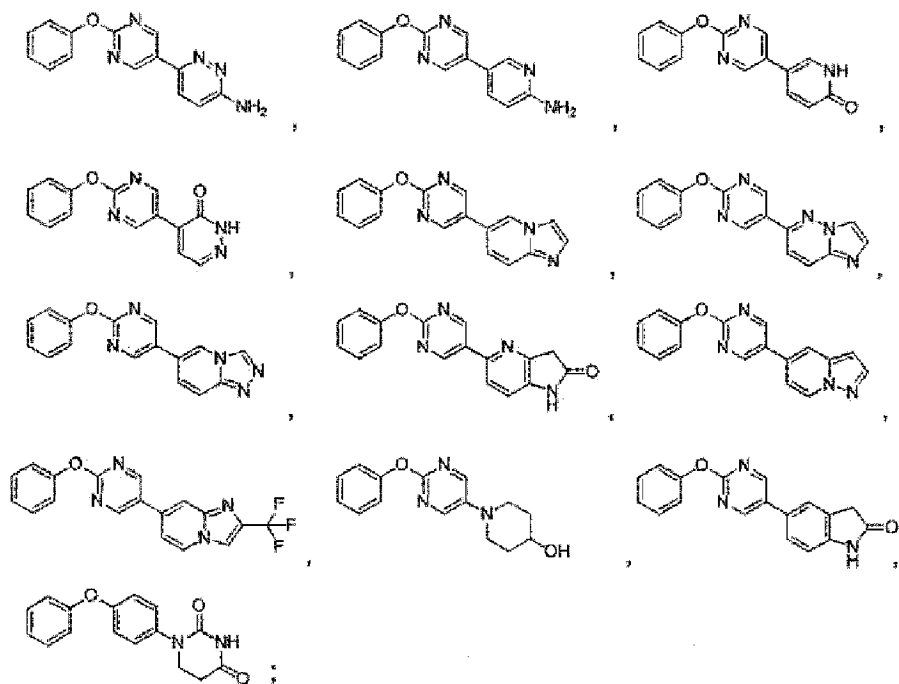
7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





или его соль.

8. Соединение по п. 7, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его соль по любому из п.п.1-8 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый

носитель или эксципиент.

10. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), содержащее соединение или его соль по любому из п.п. 1-8.

11. Средство для лечения, профилактики или диагностики по п. 10, где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

12. Средство для лечения, профилактики или диагностики по п. 10, где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

13. Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью,

рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), содержащая соединение или его соль по любому из п.п.1-8 в качестве активного ингредиента.

14. Композиция по п.13, где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

15. Композиция по п.13, где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

16. Способ лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус), включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его соли по любому из п.п.1-8.

17. Способ по п. 16, где эпилептический припадок выбран из фокального припадка

(также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

18. Способ по п. 16, где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

19. Соединение или его соль по любому из п.п.1-8 для применения в лечении, профилактике и/или диагностике припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

20. Соединение или его соль по п. 19, где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с

эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

21. Соединение или его соль по п. 19, где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.

22. Применение соединения или его соли по любому из п.п.1-8 для получения лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики припадка при заболевании, включающем эпилептический припадок или судорожный припадок (включая припадок с множественной лекарственной резистентностью, рефрактерный припадок, острый симптоматический припадок, фебрильный приступ и эпилептический статус).

23. Применение по п. 22, где эпилептический припадок выбран из фокального припадка (также называемого парциальным припадком) с моторным началом (включая автоматизм, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический приступ, миоклонический припадок и тонический припадок) и немоторным началом (включая вегетативный приступ, приступ с отсутствием реакции, когнитивный приступ, эмоциональный припадок и сенсорный припадок), и фокального с эволюцией в билатеральный тонико-клонический припадок (вторично генерализованный парциальный припадок); припадка с генерализованным началом, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонико-тонико-клонический припадок, миоклонико-атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и

немоторный припадок (включая типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и припадок с миоклонусом век); и неклассифицированного припадка, включая моторный припадок (включая тонико-клонический припадок и эпилептические спазмы) и немоторный припадок (включая приступ с отсутствием реакции).

24. Применение по п. 22, где заболевание, включающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Айкарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным заболеванием, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным заболеванием и тому подобное), и врожденного порока развития, врожденного метаболического заболевания (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа-Вебера и тому подобное) и врожденной генетической аномалии (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и тому подобное), и тому подобное.