

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290722** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.23

(22) Дата подачи заявки
2020.08.28

(51) Int. Cl. *A61P 21/02* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)

(54) 2-АМИНОХИНАЗОЛИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

(31) **2019-158612**

(32) **2019.08.30**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2020/032622**

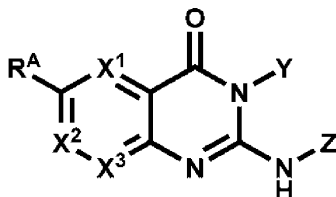
(87) **WO 2021/039968 2021.03.04**

(71) Заявитель:
**СУМИТОМО ДАЙНИППОН ФАРМА
КО., ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
Фурута Томоюки (JP)

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

(57) Настоящее изобретение обеспечивает 2-аминохиназолиновое производное. Настоящее изобретение представляет собой соединение, представленное формулой (1)



[где X¹ представляет собой CR¹ или N, X² представляет собой CR² или N, X³ представляет собой CR³ или N, Y представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил, Z представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁₋₆алкил или необязательно замещенный C₁₋₆алкокси, и R¹, R² и R³ независимо представляют атом водорода, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆алкил или необязательно замещенный C₁₋₆алкокси] или его фармацевтически приемлемую соль.

A1

202290722

202290722

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572499EA/025

2-АМИНОХИНАЗОЛИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

[Область техники]

[0001]

Настоящее изобретение относится к 2-аминохиназолиновому производному и его фармацевтически приемлемой соли, обладающим эффектом подавления гипервозбуждения нервов, и к фармацевтической композиции, содержащей их в качестве активного ингредиента.

[Уровень техники]

[0002]

Известно, что гипервозбуждение нерва связано с различными заболеваниями. Например, эпилепсия представляет собой хроническое заболевание с повторяющимися пароксизмальными двигательными, сознательными или сенсорными расстройствами и поведенческими аномалиями из-за гипервозбуждения церебральных нейронов. Механизм действия многих противоэпилептических средств четко не определен. Подразумевается, что эффект оказывают многофакторные воздействия различных механизмов, подавляющих гипервозбуждение нерва. Действительно, сообщается, что несколько противоэпилептических средств обладают эффектом подавления гипервозбуждения в нейронах, так что соединения с противоэпилептическим эффектом могут быть подвергнуты скринингу с использованием подавляющей активности в качестве индикатора (непатентная литература 1).

[0003]

Как сообщается, возбуждение в аксоне нерва повышено у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (непатентная литература 2 и 3). Сообщается, что моторные нейроны, индуцированные для дифференцировки из ИПС-клеток, полученных от пациентов, проявляют фенотип гипервозбуждения, и выживаемость клеток повышается за счет подавления гипервозбуждения ретигабином, который представляет собой противоэпилептическое средство с эффектом активации Kv7 (непатентная литература 4). На основании изложенного, средство, которое подавляет гипервозбуждение нервов, является перспективным в качестве терапевтического средства для лечения эпилепсии и бокового амиотрофического склероза. О гипервозбуждении нерва также сообщают при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (непатентная литература 5) и болезнь Паркинсона (непатентная литература 6) и расстройства аутистического спектра (непатентная литература 7). Таким образом, средство, подавляющее гипервозбуждение нерва, может быть терапевтическим средством для лечения этих заболеваний.

[0004]

В патентной литературе 1 описано 2,3-диаминохиназолиновое производное, обладающее эффектом активации Kv7, но химическая структура отличается от структуры

соединения, представленного формулой (1), описанной ниже.

[Список литературы]

[Патентная литература]

[0005]

[PTL 1] Международная публикация No. WO 2008/142140

[Непатентная литература]

[0006]

[NPL 1] Pacico, N. et al. PLoS One, 2014, 9(1), e84755.

[NPL 2] Shibuya, K. et al. Experimental Neurology, 2011, 232(2), 149-53.

[NPL 3] Kanai, K. et al. Brain, 2006, 129 (Pt4), 953-962.

[NPL 4] Wainger, B. J. et al. Cell Reports, 2014, 7(10), 1-11.

[NPL 5] Palop, J. J. et al. Neuron, 2007, 55, 697-711

[NPL 6] Basso, M. A. et al. The Journal of Neuroscience, 1996, 16, 7318-7330

[NPL 7] Takara, Y. et al. Brain Science, 2017, 7, 129

[Краткое изложение изобретения]

[Решение задачи]

[0007]

Настоящее изобретение относится к 2-аминохиназолиноновому производному и его фармацевтически приемлемой соли, а также к средству, подавляющему гипервозбуждение нерва, содержащему указанное соединение или подобное в качестве активного ингредиента, лекарственному средству/лекарственному препарату/медикаменту и фармацевтической композиции, которые можно использовать для лечения или профилактики эпилепсии и бокового амиотрофического склероза, их применению, и профилактическому или терапевтическому методу с использованием указанного соединения.

[0008]

В результате тщательных исследований авторы изобретения обнаружили, что соединение, представленное формулой (1), описанной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль (далее также называемое «соединением по изобретению»), проявляют сильный эффект подавления гипервозбуждения нерва, что позволяет завершить настоящее изобретение. Соединение по изобретению предоставляется в соответствии с настоящим изобретением.

[0009]

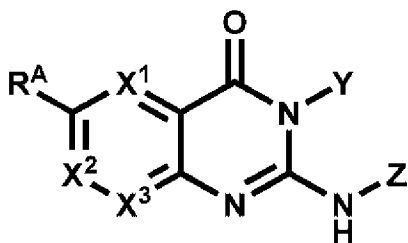
В частности, настоящее изобретение заключается в следующем.

[0010]

[Пункт 1]

Соединение, представленное формулой (1):

[Химическая формула 12]



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

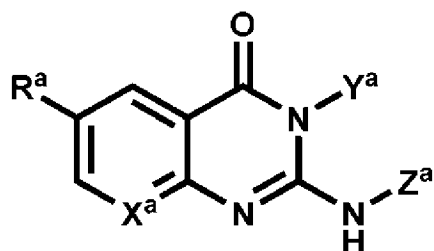
Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси,

при условии, что соединение не является соединением, представленным формулой (W-1):

[Химическая формула 13]



(W-1)

где

(A-1) R^a представляет собой хлор, X^a представляет собой CH, и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(A-2) R^a представляет собой хлор, X^a представляет собой CH, Y^a представляет собой 2-бромфенил, и Z^a представляет собой 4-хлорфенил;

(B-1) R^a представляет собой бром, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(B-2) R^a представляет собой бром, X^a представляет собой CBr , Y^a представляет собой 2-хлорфенил и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(C-1) R^a представляет собой йод, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-метилфенил и Z^a представляет собой незамещенный фенил или 4-метилфенил;

(C-2) R^a представляет собой йод, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилфенил и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(D) R^a представляет собой метил, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(E) R^a представляет собой циано, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил;

(F-1) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой фенил, имеющий положение 2, замещенное кетоном, и Z^a представляет собой незамещенный фенил, 4-метилфенил, 4-хлорфенил или 4-метоксифенил;

(F-2) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-метилфенил, и Z^a представляет собой незамещенный фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3-метоксифенил или 4-метоксифенил;¶

(F-3) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-хлорфенил или 4-метоксифенил, и Z^a представляет собой 4-метилсульфонилфенил или 4-сульфагуанидилфенил;

(F-4) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-диизопропилфенил или нафтил;

(F-5) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой незамещенный фенил и Z^a представляет собой 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-метоксифенил, 4-бромфенил, 4-метансульфонилфенил или 2-гидроксифенил;

(F-6) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилэфирфенил, 4-хлорфенил или 2-гидроксифенил и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(F-7) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-бромфенил, и Z^a представляет собой 4-циано-2-гидроксифенил;

(F-8) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2,3-диметилфенил и Z^a представляет собой 4-этилфенил; или

(F-9) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилэфирфенил и Z^a представляет собой 3-метилфенил.

[0011]

[Пункт 2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где X^1 представляет собой CR^1 .

[0012]

[Пункт 3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или 2, где X^2 представляет собой CR^2 .

[0013]

[Пункт 4]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-3, где X^3 представляет собой CR^3 .

[0014]

[Пункт 5]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкокси).

[0015]

[Пункт 6]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, фтор, хлор, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил.

[0016]

[Пункт 7]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 являются все атомами водорода.

[0017]

[Пункт 8]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонил или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

[0018]

[Пункт 9]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где R^A представляет собой атом водорода, фтор, хлор, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил (где алкокси и алкильные группы необязательно замещены 1-3 атомами фтора или метокси).

[0019]

[Пункт 10]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где R^A представляет собой фтор или хлор.

[0020]

[Пункт 11]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), или 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

[0021]

[Пункт 12]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и гидроксид), или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкильные группы необязательно замещены 1-3 атомами фтора).

[0022]

[Пункт 13]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой 6-членный незамещенный гетероарил или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и гидроксид).

[0023]

[Пункт 14]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой незамещенный пиридин, незамещенный пиримидин или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано, метокси, метила и $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0024]

[Пункт 15]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин или незамещенный пиримидин.

[0025]

[Пункт 16]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-15, где

Z представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, C_{1-6} алкилового эфира, $-\text{CONH}_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, алкилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-\text{NR}^4\text{R}^5$), и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6} алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл является необязательно замещенным).

[0026]

[Пункт 17]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-16, где

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, метилового эфира, $-\text{CONH}_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, метилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтор, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-\text{NR}^4\text{R}^5$), и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6}

алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл является необязательно замещенным).

[0027]

[Пункт 18]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-17, где

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-CH_2OH$ и $-CH_2NR^4R^5$, и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6} алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл является необязательно замещенным).

[0028]

[Пункт 19]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 16-18, где R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу и C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} алициклической оксигруппы или 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

[0029]

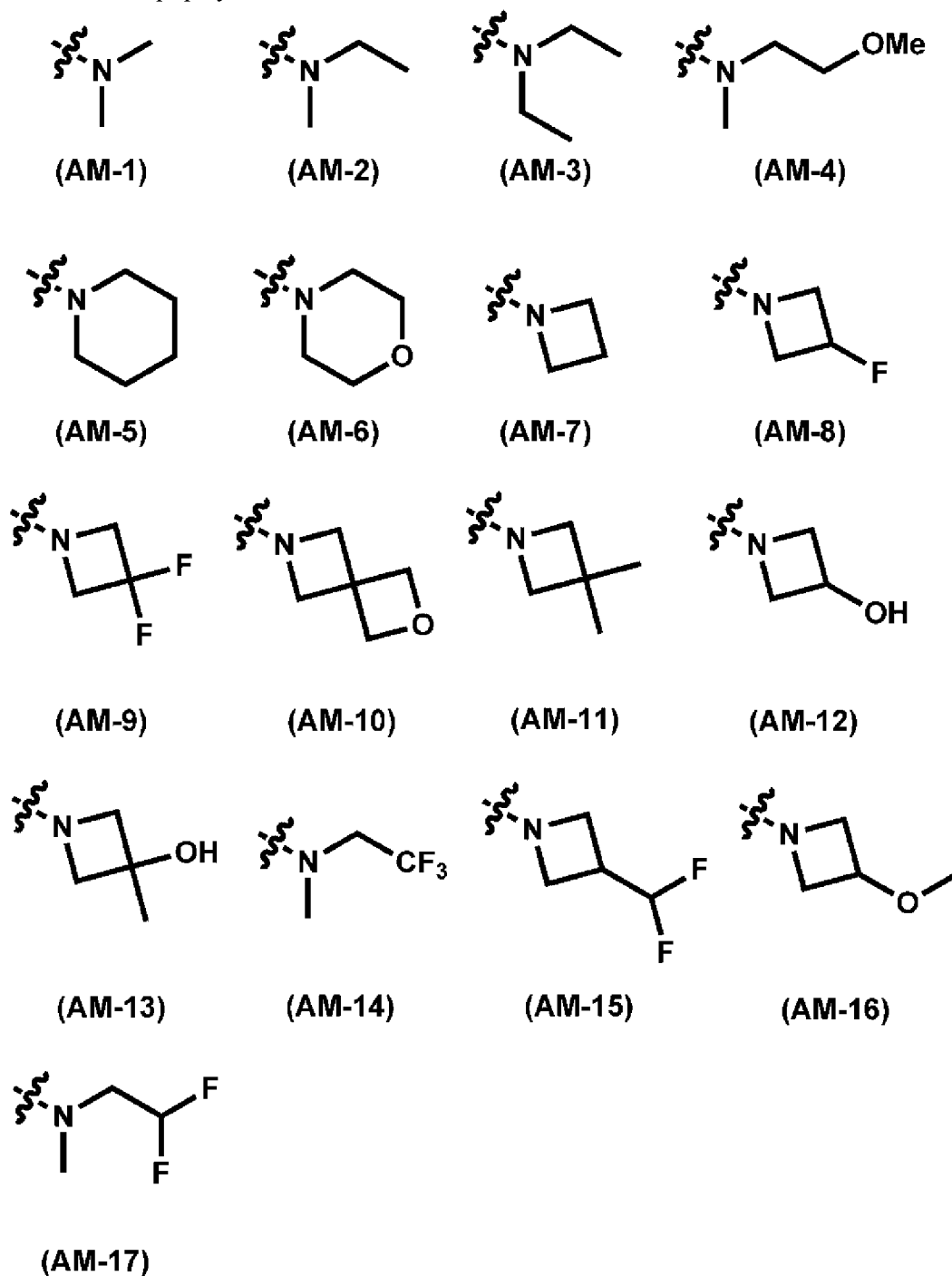
[Пункт 20]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 16-18, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{3-7} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл.

[0030]

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 16-18, где $-NR^4R^5$ представляет собой, и в случае присутствия нескольких, каждый независимо представляют собой формулу (AM-1), (AM-2), (AM-3), (AM-4), (AM-5), (AM-6), (AM-7), (AM-8), (AM-9), (AM-10), (AM-11), (AM-12), (AM-13), (AM-14), (AM-15), (AM-16) или (AM-17):

[Химическая формула 14]



[0031]

[Пункт 22]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из

следующих соединений:

- 2-анилино-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 2-анилино-6-фтор-3-(5-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(2-хлор-4-фторанилино)-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(диметиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-[3-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 4-[(6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино]бензонитрил,
- 3-[(6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино]бензонитрил,
- 6-хлор-2-[3-(метансульфонил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(2-хлор-4-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(2,4-дифторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(2-хлор-4-метоксианилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-фтор-2-метоксианилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(2-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-3-фенил-2-{4-[(пиперидин-1-ил)метил]анилино}хиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(морфолин-4-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 2-{4-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-хлор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-{[этил(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(диэтиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-{[3-(диформетил)азетидин-1-ил]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-{4-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-{[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(3-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
- 2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он,
- 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он,
- 2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он,

2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридазин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиразин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиримидин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(5-фторпиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-(2-хлоранилино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6,8-дифтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-фенил-2-{4-[(пиперидин-1-ил)метил]анилино}хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-{4-[(морфолин-4-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{4-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-(4-{[этил(метил)амино]метил}анилино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{4-[(диэтиламино)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-(4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-
 4(3H)-он,
 2-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 2-{4-[(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 2-анилино-6-(метоксиметил)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-метокси-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-метил-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-{3-[(диметиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-[3-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{3-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-этил-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, и
 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он.

[0032]

[Пункт 23]

Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-22 в качестве активного ингредиента.

[0033]

[Пункт 24]

Лекарственное средство по пункту 23, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0034]

[Пункт 25]

Лекарственное средство по пункту 23, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения бокового амиотрофического склероза.

[0035]

[Пункт 26]

Средство, подавляющее гипервозбуждение нерва, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-22 в качестве активного ингредиента.

[0036]

[Пункт 27]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-22.

[0037]

[Пункт 28]

Фармацевтическая композиция по пункту 27, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0038]

[Пункт 29]

Способ лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-22 пациенту, нуждающемуся в этом.

[0039]

[Пункт 30]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-22 для получения терапевтического средства для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0040]

[Пункт 31]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-22 для применения в лечении эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0041]

[Пункт 32]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-22, в комбинации по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

[0042]

[Пункт 33]

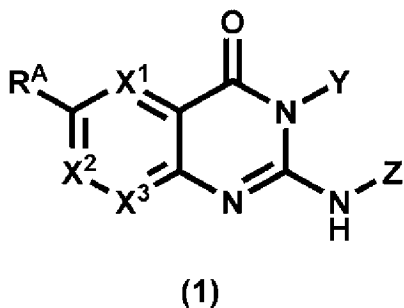
Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-22, для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, применяемая одновременно по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

[0043]

[Пункт 34]

Лекарственное средство, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 15]



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 , и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси.

[0044]

[Пункт 35]

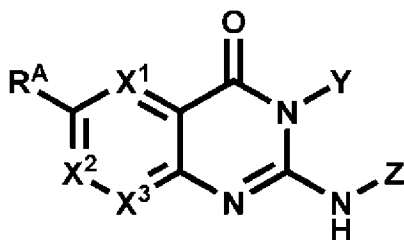
Лекарственное средство по пункту 34, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения бокового амиотрофического склероза.

[0045]

[Пункт 36]

Средство, подавляющее гипервозбуждение нерва, содержащее, в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 16]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

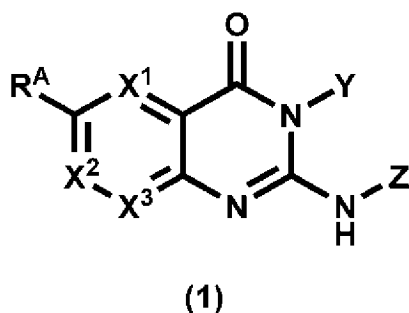
R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси.

[0046]

[Пункт 37]

Фармацевтическая композиция, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 17]



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

 X^1 представляет собой CR^1 или N, X^2 представляет собой CR^2 или N, X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

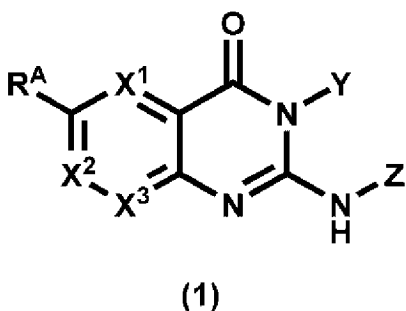
R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси.

[0047]

[Пункт 38]

Способ лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного

[Химическая формула 18]



или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

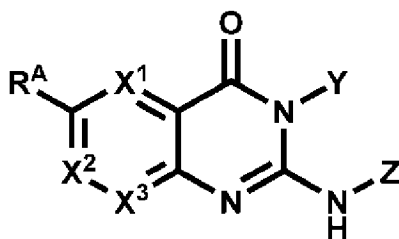
R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси.

[0048]

[Пункт 39]

Применение соединения, представленного

[Химическая формула 19]



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный

C₁₋₆ алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

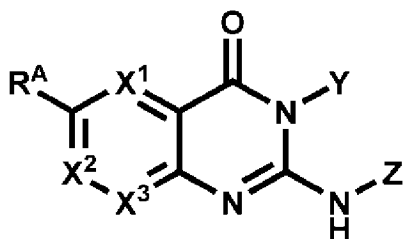
R¹, R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, для получения терапевтического средства для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0049]

[Пункт 40]

Соединение, представленное

[Химическая формула 20]



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X¹ представляет собой CR¹ или N,

X² представляет собой CR² или N,

X³ представляет собой CR³ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, то X² представляет собой CR² и X³ представляет собой CR³, (2) если X² представляет собой N, то X¹ представляет собой CR¹ и X³ представляет собой CR³, и (3) если X³ представляет собой N, то X¹ представляет собой CR¹ и X² представляет собой CR²,

Y представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

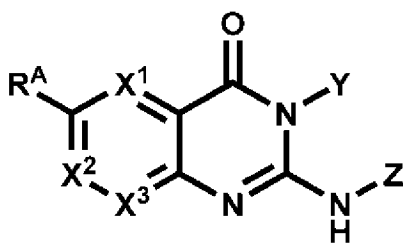
R¹, R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, для применения в лечении эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[0050]

[Пункт 41]

Лекарственное средство, состоящее из соединения, представленного

[Химическая формула 21]



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

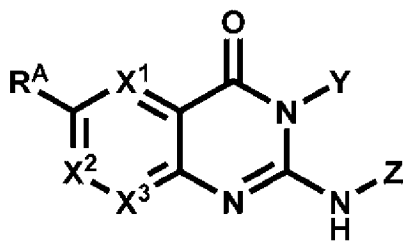
R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, в комбинации по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

[0051]

[Пункт 42]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение, представленное

[Химическая формула 22]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N, и

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза при одновременном применении по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противозепилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

[0052]

Настоящее изобретение предназначено для того, чтобы один или несколько признаков, описанных выше, могли быть предоставлены не только в виде явно раскрытых комбинаций, но и в виде других их комбинаций. Дополнительные варианты осуществления и преимущества изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения и понимания следующего подробного описания насколько это необходимо.

[Полезные эффекты изобретения]

[0053]

Соединение по изобретению является полезным в качестве средства, подавляющего гипервозбуждение нерва. Соединение по изобретению также является полезным в качестве терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

[Краткое описание чертежей]

[0054]

[Фигура 1] Фигура 1 представляет собой диаграмму, показывающую эффект подавления прогрессирования двигательных расстройств соединения примера 1 у мышей Wobbler (модель бокового амиотрофического склероза) экспериментального примера 4. Двигательный функциональный тест проводили с помощью теста “вращающийся

стержень". Вертикальная ось представляет задержку до падения (секунды), а горизонтальная ось представляет количество дней лечения (дни). Черные кружки показывают результаты для контрольной группы (без лекарственного средства: только среда). Ромбы представляют собой результатом введения соединения примера 1 в концентрации 0,25 мг/г корма. Треугольники представляют собой результаты введения соединения примера 1 в концентрации 0,5 мг/г корма. Квадраты представляют собой результаты введения соединения примера 1 в концентрации 1,0 мг/г корма. Планки погрешностей представляют собой стандартную ошибку. * указывает на $p < 0,05$, а ** указывает на $p < 0,01$.

[Описание вариантов осуществления]

[0055]

Настоящее изобретение описано далее более подробно.

[0056]

Количество заместителей в группе, определенной как «необязательно замещенная» или «замещенная», особым образом не ограничивается в настоящем документе, при условии, что замещение является возможным. Кроме того, если не указано иное, описание для каждой группы также применимо, когда группа является частью или заместителем другой группы.

[0057]

Заместитель в «необязательно замещенной» выбран из группы заместителей α , которая состоит из нижеследующих, и такое необязательное замещение производится с 1-5 одинаковыми или разными заместителями. Хотя тип заместителя особо не ограничен, если атом, к которому присоединяется заместитель, является атомом кислорода, атомом азота или атомом серы, заместитель ограничен нижеследующими заместителями, которые присоединяются к атому углерода.

Группа заместителей α включает

- 1) атом галогена
- 2) гидроксильную группу
- 3) карбоксильную группу
- 4) цианогруппу
- 5) C_{1-6} алкильную группу
- 6) C_{2-6} алкенильную группу
- 7) C_{2-6} алкинильную группу
- 8) C_{1-6} алкоксигруппу
- 9) C_{1-6} алкилтиогруппу
- 10) C_{1-6} алкилкарбонильную группу
- 11) C_{1-6} алкилсульфонильную группу

(где каждый заместитель от 5) до 11) необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы заместителей β)

- 12) C_{3-10} алициклическую группу

- 13) C₃₋₁₀ алициклическую оксигруппу
 - 14) C₆₋₁₀ арилоксигруппу
 - 15) 5- или 6-членную гетероарилоксигруппу
 - 16) 4-10-членную неарильную гетероциклическую оксигруппу
 - 17) C₃₋₁₀ алициклическую тиогруппу
 - 18) C₆₋₁₀ арилтиогруппу
 - 19) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу
 - 20) 4-10-членную неарильную гетероциклическую тиогруппу
 - 21) C₆₋₁₀ арил
 - 22) 5- или 6-членный гетероарил,
 - 23) 4-10-членный неарильный гетероцикл
 - 24) C₃₋₁₀ алициклическую карбонильную группу
 - 25) C₆₋₁₀ арилкарбонильную группу
 - 26) 5- или 6-членную гетероарилкарбонильную группу
 - 27) 4-10-членную неарильную гетероциклическую карбонильную группу
 - 28) C₃₋₁₀ алициклическую сульфонильную группу
 - 29) C₆₋₁₀ арилсульфонильную группу
 - 30) 5- или 6-членную гетероарилсульфонильную группу
 - 31) 4-10-членную неарильную гетероциклическую сульфонильную группу
- (где каждый заместитель от 12) до 31) необязательно замещен 1-5 заместителями группы β или 1) C₁₋₆ алкильной группой)
- 32) -NR^{10a}R^{11a}
 - 33) -SO₂-NR^{10b}R^{11b}
 - 34) -NR^{10c}-C(=O)R^{11c}
 - 35) -NR^{10d}-C(=O)OR^{11d}
 - 36) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10e}R^{11e}
 - 37) -NR^{10f}-C(=S)R^{11f}
 - 38) -NR^{10g}-C(=S)OR^{11g},
 - 39) -NR^{12b}-C(=S)NR^{10h}R^{11h}
 - 40) -NR¹⁰ⁱ-SO₂-R¹¹ⁱ
 - 41) -NR^{12c}-SO₂-NR^{10j}R^{11j}
 - 42) -C(=O)OR^{10k}
 - 43) -C(=O)NR^{10l}R^{11k}
 - 44) -C(=O)NR^{10m}OR^{11l}
 - 45) -C(=O)NR^{12d}-NR¹⁰ⁿR^{11m}
 - 46) -C(=S)OR^{10o}
 - 47) -C(=S)NR^{10p}R¹¹ⁿ
 - 48) -C(=S)NR^{10q}OR^{11o}
 - 49) -C(=S)NR^{12e}-NR^{10r}R^{11p}
 - 50) -C(=NR^{13a})R^{10s}

- 51) $-C(=NR^{13b})CHO$
- 52) $-C(=NR^{13c})NR^{10t}R^{11q}$
- 53) $-C(=NR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r}$
- 54) $-NR^{17c}-C(=NR^{13k})R^{17d}$
- 55) $-NR^{12g}-C(=NR^{13e})-NR^{10v}R^{11s}$
- 56) $-NR^{14}-C(=NR^{13f})NR^{12h}-NR^{10w}R^{11t}$
- 57) $-OC(=O)R^{10x}$
- 58) $-OC(=O)OR^{10y}$
- 59) $-OC(=O)NR^{10z1}R^{11u}$
- 60) $-NR^{12i}-NR^{10z2}R^{11v}$
- 61) $-NR^{10z3}OR^{11w}$
- 62) $-C(=N-OR^{13a})R^{10s}$
- 63) $-C(=N-OR^{13b})CHO$
- 64) $-C(=N-OR^{13c})NR^{10t}R^{11q}$
- 65) $-C(=N-OR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r}$ и
- 66) $-C(=O)H$,

группа заместителей β представляет собой группу, состоящую из

- 1) атома галогена,
- 2) гидроксильной группы,
- 3) карбоксильной группы,
- 4) цианогруппы,
- 5) C_{3-10} алициклической группы,
- 6) C_{1-6} алкоксигруппы,
- 7) C_{3-10} алициклической оксигруппы,
- 8) C_{1-6} алкилтиогруппы,
- 9) 5- или 6-членной гетероарилтиогруппы,
- 10) C_{6-10} арила,
- 11) 5- или 6-членного гетероарила,
- 12) 4-10-членного неарильного гетероцикла,
- 13) C_{1-6} алкилкарбонильной группы,
- 14) C_{3-10} алициклической карбонильной группы,
- 15) C_{6-10} арилкарбонильной группы,
- 16) 5- или 6-членной гетероарилкарбонильной группы,
- 17) 4-10-членной неарильной гетероциклической карбонильной группы,
- 18) $-NR^{15a}R^{16a}$,
- 19) $-SO_2-NR^{15b}R^{16b}$,
- 20) $-NR^{15c}-C(=O)R^{16c}$,
- 21) $-NR^{17a}-C(=O)NR^{15d}R^{16d}$,
- 22) $-C(=O)NR^{15e}R^{16e}$,
- 23) $-C(=NR^{13g})R^{15f}$,

- 24) $-C(=NR^{13h})NR^{15g}R^{16f}$,
 25) $-NR^{16g}-C(=NR^{13i})R^{15h}$,
 26) $-NR^{17b}-C(=NR^{13j})-NR^{15i}R^{16h}$,
 27) $-C(=N-OR^{13g})R^{15f}$, и
 28) $-C(=N-OR^{13h})NR^{15g}R^{16f}$

(где каждый заместитель от 5) до 17) в группе заместителей β необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, карбоксильной группы и $-NR^{18a}R^{18b}$),

$R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}$ и R^{13k} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу,

$R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j}, R^{10k}, R^{10l}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10o}, R^{10p}, R^{10q}, R^{10r}, R^{10s}, R^{10t}, R^{10u}, R^{10v}, R^{10w}, R^{10x}, R^{10y}, R^{10z1}, R^{10z2}, R^{10z3}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R^{11i}, R^{11j}, R^{11k}, R^{11l}, R^{11m}, R^{11n}, R^{11o}, R^{11p}, R^{11q}, R^{11r}, R^{11s}, R^{11t}, R^{11u}, R^{11v}, R^{11w}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, R^{12e}, R^{12f}, R^{12g}, R^{12h}, R^{12i}, R^{12j}, R^{12k}, R^{12l}, R^{12m}, R^{12n}, R^{12o}, R^{12p}, R^{12q}, R^{12r}, R^{12s}, R^{12t}, R^{12u}, R^{12v}, R^{12w}, R^{12x}, R^{12y}, R^{12z1}, R^{12z2}, R^{12z3}, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, R^{13l}, R^{13m}, R^{13n}, R^{13o}, R^{13p}, R^{13q}, R^{13r}, R^{13s}, R^{13t}, R^{13u}, R^{13v}, R^{13w}, R^{13x}, R^{13y}, R^{13z1}, R^{13z2}, R^{13z3}, R^{14a}, R^{14b}, R^{14c}, R^{14d}, R^{14e}, R^{14f}, R^{14g}, R^{14h}, R^{14i}, R^{14j}, R^{14k}, R^{14l}, R^{14m}, R^{14n}, R^{14o}, R^{14p}, R^{14q}, R^{14r}, R^{14s}, R^{14t}, R^{14u}, R^{14v}, R^{14w}, R^{14x}, R^{14y}, R^{14z1}, R^{14z2}, R^{14z3}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f}, R^{15g}, R^{15h}, R^{15i}, R^{15j}, R^{15k}, R^{15l}, R^{15m}, R^{15n}, R^{15o}, R^{15p}, R^{15q}, R^{15r}, R^{15s}, R^{15t}, R^{15u}, R^{15v}, R^{15w}, R^{15x}, R^{15y}, R^{15z1}, R^{15z2}, R^{15z3}, R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, R^{16d}, R^{16e}, R^{16f}, R^{16g}, R^{16h}, R^{16i}, R^{16j}, R^{16k}, R^{16l}, R^{16m}, R^{16n}, R^{16o}, R^{16p}, R^{16q}, R^{16r}, R^{16s}, R^{16t}, R^{16u}, R^{16v}, R^{16w}, R^{16x}, R^{16y}, R^{16z1}, R^{16z2}, R^{16z3}, R^{17a}, R^{17b}, R^{17c}, R^{17d}, R^{17e}, R^{17f}, R^{17g}, R^{17h}, R^{17i}, R^{17j}, R^{17k}, R^{17l}, R^{17m}, R^{17n}, R^{17o}, R^{17p}, R^{17q}, R^{17r}, R^{17s}, R^{17t}, R^{17u}, R^{17v}, R^{17w}, R^{17x}, R^{17y}, R^{17z1}, R^{17z2}, R^{17z3}$ являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы, цианогруппы, C_{1-6} алкоксигруппы и $-NR^{18a}R^{18b}$), и

R^{18a} и R^{18b} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

[0058]

Предпочтительные примеры заместителей в «необязательно замещенный» включают нижеследующие заместители.

Предпочтительная группа заместителей α включает

- 1) атом галогена
- 2) гидроксильную группу
- 3) карбоксильную группу
- 4) цианогруппу
- 5) C_{1-6} алкильную группу
- 6) C_{1-6} алкоксигруппу
- 7) C_{1-6} алкилтиогруппу
- 8) C_{1-6} алкилкарбонильную группу

(где каждый заместитель от 5) до 8) необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы заместителей β)

- 9) C_{3-10} алициклическую группу
- 10) C_{3-10} алициклической оксигруппу
- 11) C_{6-10} арилоксигруппу
- 12) 5- или 6-членную гетероарилоксигруппу

- 13) 4-10-членную неарильную гетероциклическую оксигруппу
 - 14) C₃₋₁₀ алициклическую тиогруппу
 - 15) C₆₋₁₀ арилтиогруппу
 - 16) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу
 - 17) 4-10-членную неарильную гетероциклическую тиогруппу
 - 18) C₆₋₁₀ арил
 - 19) 5- или 6-членный гетероарил,
 - 20) 4-10-членный неарильный гетероцикл
 - 21) C₃₋₁₀ алициклическую карбонильную группу
 - 22) C₆₋₁₀ арилкарбонильную группу
 - 23) 5- или 6-членную гетероарилкарбонильную группу
 - 24) 4-10-членную неарильную гетероциклическую карбонильную группу
- (где каждый заместитель от 9) до 24) необязательно замещен 1-5 заместителями группы β или 1) C₁₋₆ алкильной группой)

- 25) -NR^{10a}R^{11a}
- 26) -SO₂-NR^{10b}R^{11b}
- 27) -NR^{10c}-C(=O)R^{11c}
- 28) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10d}R^{11d}
- 29) -NR^{10e}-SO₂-R^{11e}
- 30) -NR^{12b}-SO₂-NR^{10f}R^{11f}
- 31) -C(=O)NR^{10g}R^{11g}
- 32) -C(=NR^{13a})R^{10h}
- 33) -C(=NR^{13b})NR¹⁰ⁱR^{11h}
- 34) -NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g}
- 35) -NR^{12c}-C(=NR^{13d})-NR^{10j}R¹¹ⁱ
- 36) -C(=N-OR^{13a})R^{10h} и
- 37) -C(=N-OR^{13b})NR¹⁰ⁱR^{11h},

предпочтительная группа заместителей β представляет собой группу, состоящую из

- 1) атома галогена
- 2) гидроксильной группы
- 3) цианогруппы
- 4) C₃₋₁₀ алициклической группы
- 5) C₁₋₆ алкоксигруппы
- 6) C₁₋₆ алкилтиогруппы
- 7) 5- или 6-членной гетероарилтиогруппы
- 8) 5- или 6-членного гетероарила,
- 9) 4-10-членного неарильного гетероцикла
- 10) C₁₋₆ алкилкарбонильной группы
- 11) C₃₋₁₀ алициклической карбонильной группы
- 12) C₆₋₁₀ арилкарбонильной группы

- 13) 5- или 6-членной гетероарилкарбонильной группы
- 14) 4-10-членной неарильной гетероциклической карбонильной группы
- 15) $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$
- 16) $-\text{NR}^{15b}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16b}$
- 17) $-\text{NR}^{17a}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15c}\text{R}^{16c}$
- 18) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15d}\text{R}^{16d}$
- 19) $-\text{C}(=\text{NR}^{13e})\text{R}^{15e}$
- 20) $-\text{C}(=\text{NR}^{13f})\text{NR}^{15f}\text{R}^{16e}$
- 21) $-\text{NR}^{16f}-\text{C}(=\text{NR}^{13g})\text{R}^{15g}$
- 22) $-\text{NR}^{17b}-\text{C}(=\text{NR}^{13h})-\text{NR}^{15h}\text{R}^{16g}$
- 23) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13e})\text{R}^{15e}$ и
- 24) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13f})\text{NR}^{15f}\text{R}^{16e}$

(где каждый заместитель от 4) до 14) в группе заместителей β необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, карбоксильной группы и $-\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$),

R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{13e} , R^{13f} , R^{13g} и R^{13h} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу,

R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , R^{10j} , R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , R^{15g} , R^{15h} , R^{16a} , R^{16b} , R^{16c} , R^{16d} , R^{16e} , R^{16f} , R^{16g} , R^{17a} и R^{17b} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы, цианогруппы, C_{1-6} алкоксигруппы и $-\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$), и

R^{18a} и R^{18b} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

[0059]

Более предпочтительные примеры заместителей в «необязательно замещенный» включают нижеследующие заместители.

Более предпочтительная группа заместителей α включает

- 1) атом галогена
- 2) гидроксильную группу
- 3) цианогруппу
- 4) C_{1-6} алкильную группу
- 5) C_{1-6} алкоксигруппу
- 6) C_{1-6} алкилтиогруппу
- 7) C_{1-6} алкилкарбонильную группу

(где каждый заместитель от 4) до 7) необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы заместителей β)

- 8) 5- или 6-членную гетероарилоксигруппу

9) 4-10-членную неарильную гетероциклическую оксигруппу

10) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу

11) 4-10-членную неарильную гетероциклическую тиогруппу

12) C₆₋₁₀ арил

13) 5- или 6-членный гетероарил,

14) 4-10-членный неарильный гетероцикл

(где каждый заместитель от 4) до 14) необязательно замещен 1-5 заместителями группы β или 1) C₁₋₆ алкильной группой)

15) -NR^{10a}R^{11a}

16) -NR^{11b}-C(=O)R^{10b}

17) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10c}R^{11c}

18) -C(=O)NR^{10d}R^{11d}

19) -C(=NR^{13a})R^{10e}

20) -C(=NR^{13b})NR^{10f}R^{11e}

21) -NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g}

22) -NR^{12b}-C(=NR^{13d})-NR^{10h}R^{11g}

23) -C(=N-OR^{13a})R^{10e} и

24) -C(=N-OR^{13b})NR^{10f}R^{11e},

группа заместителей β является более предпочтительной

1) атом галогена,

2) гидроксильная группа,

3) цианогруппа,

4) -NR^{15a}R^{16a},

5) -NR^{15b}-C(=O)R^{16b},

6) -NR^{17a}-C(=O)NR^{15c}R^{16c},

7) -C(=O)NR^{15d}R^{16d},

8) -C(=NR^{13e})R^{15e},

9) -C(=NR^{13f})NR^{15f}R^{16e},

10) -NR^{16f}-C(=NR^{13g})R^{15g},

11) -NR^{17b}-C(=NR^{13h})-NR^{15h}R^{16g}

12) -C(=N-OR^{13e})R^{15e}, и

13) -C(=N-OR^{13f})NR^{15f}R^{16e},

R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g} и R^{13h} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксильную группу, C₁₋₆ алкильную группу или C₁₋₆ алкоксигруппу,

R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{12a}, R^{12b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f}, R^{15g}, R^{15h}, R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, R^{16d}, R^{16e}, R^{16f}, R^{16g}, R^{17a} и R^{17b} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкильную группу (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы,

цианогруппы, C₁₋₆ алкоксигруппу и -NR^{18a}R^{18b}), и

R^{18a} и R^{18b} являются одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкильную группу.

[0060]

"C₁₋₆" означает, что число атомов углерода составляет от 1 до 6. То же самое относится и к другим числам. Например, "C₁₋₄" означает, что количество атомов углерода составляет от 1 до 4.

[0061]

"Гетероатом" относится к атому кислорода, атому азота, атому серы и тому подобное.

[0062]

«Атом галогена» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому йода и предпочтительно представляет собой атом фтора или атом хлора. «Атом галогена» также называется «галоген».

[0063]

"C₁₋₆ алкил" или "C₁₋₆ алкильная группа" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе с 1-6 атомами углерода. C₁₋₆ алкильная группа предпочтительно представляет собой "C₁₋₄ алкильную группу" и более предпочтительно "C₁₋₃ алкильную группу". Конкретные примеры "C₁₋₃ алкильной группы" включают метил, этил, пропил, 1-метилэтил, и тому подобное. Конкретные примеры "C₁₋₄ алкильной группы" включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для "C₁₋₃ алкильной группы", описанным выше, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, и тому подобное. Конкретные примеры "C₁₋₆ алкильной группы" включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для "C₁₋₄ алкильной группы", описанным выше, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил, и тому подобное.

[0064]

"C₂₋₆ алкенил" или "C₂₋₆ алкенильная группа" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе с 2-6 атомами углерода, содержащей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. "C₂₋₆ алкенильная группа" предпочтительно представляет собой "C₂₋₄ алкенильную группу". Конкретные примеры "C₂₋₆ алкенильной группы" включают, но не ограничиваются ими, винильную группу, 1-пропиленильную группу, 2-пропиленильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильную группу, 2-метил-1-пропиленильную группу, 2-метил-2-пропиленильную группу, и тому подобное.

[0065]

"C₂₋₆ алкинил" или "C₂₋₆ алкинильная группа" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей одну или несколько тройных связей. "C₂₋₆ алкинильная группа" предпочтительно представляет собой "C₂₋₄ алкинильную группу". Конкретные примеры вышеуказанного включают, но не

ограничиваются ими, этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутильную группу, 1-метил-2-пропинильную группу, 3-бутильную группу, 1-пентильную группу, 1-гексинильную группу, и тому подобное.

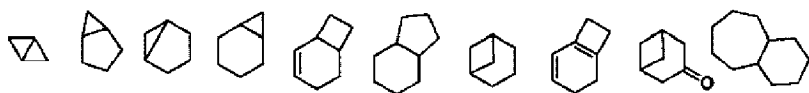
[0066]

"C₃₋₂₀ алициклическая группа" относится к моноциклической или бициклической неароматической углеводородной кольцевой группе с 3-20 атомами углерода, включая группу с частично ненасыщенной связью, группу с частично сшитой структурой, группу, имеющую частично спиро-форму, и группу с одной или несколькими карбонильными структурами. "Алициклическую группу" включает циклоалкильные группы, циклоалкенильные группы и циклоалкинильные группы. "C₃₋₂₀ алициклическая группа" предпочтительно представляет собой "C₃₋₁₀ алициклическую группу", и более предпочтительно "C₃₋₇ алициклическую группу". Конкретные примеры "C₃₋₇ алициклической группы" включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, и тому подобное. Конкретные примеры "C₃₋₁₀ алициклической группы" включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для "C₃₋₇ алициклической группы", описанным выше, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, адамантил, и тому подобное.

[0067]

Конкретные примеры "C₃₋₂₀ алициклической группы" с частично сшитой структурой включают, но не ограничиваются ими, группы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

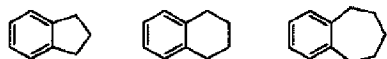
[Химическая формула 23]



[0068]

"C₃₋₂₀ алициклическая группа" также включает соединения, конденсированные с ароматическим кольцом. Конкретные примеры вышеуказанного включают группы, представленные нижеследующими, и тому подобное.

[Химическая формула 24]



[0069]

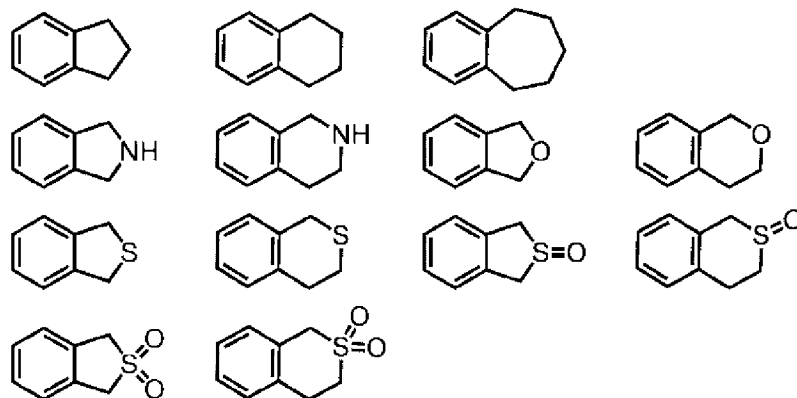
"C₃₋₁₀ алициклическая группа" относится к "C₃₋₂₀ алициклической группе", описанной выше, где "C₃₋₁₀ алициклическая группа" представляет собой одновалентную группу.

[0070]

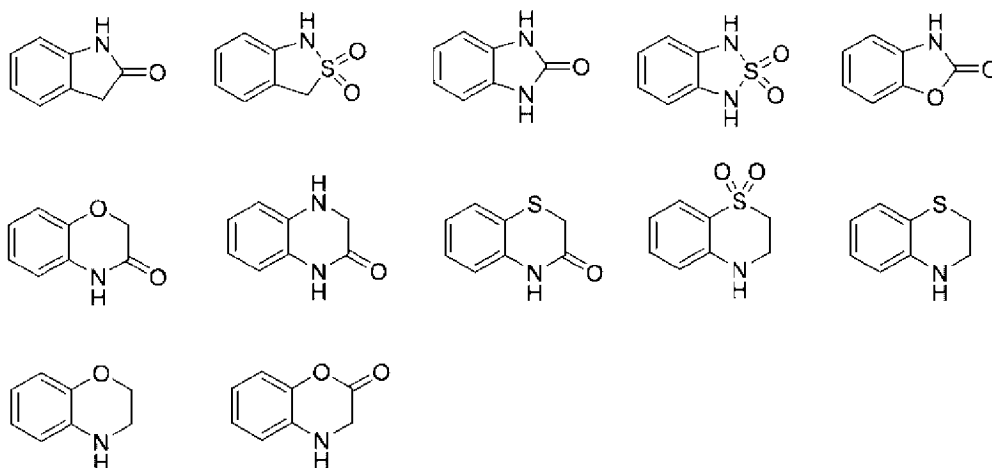
"C₆₋₁₀ арил" относится к моноциклической или бициклической ароматической углеводородной группе с 6-10 атомами углерода. "C₆₋₁₀ арил" может быть конденсирован с

«алициклической группой» или «неарильным гетероциклом» в любом возможном положении. Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арила" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, и тому подобное. Предпочтительные примеры "C₆₋₁₀ арила" включают фенил. Конкретные примеры конденсированной кольцевой структуры включают группы, представленные ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 25]



[Химическая формула 26]



[0071]

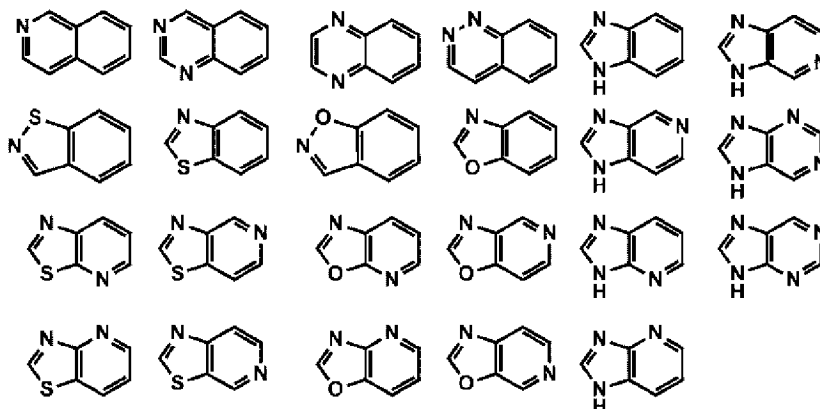
«6-10-членный гетероарил» относится к моноциклической или бициклической ароматической гетероциклической группе, состоящей из 6-10 атомов, включающей 1-4 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. «6-10-членный гетероарил» может быть конденсирован с «алициклической группой» или «неарильным гетероциклом» в любом возможном положении. "6-10-членный гетероарил" предпочтительно представляет собой "6-членный гетероарил", более предпочтительно пиридил, пиразил, пиримидил или пиридазинил и еще более предпочтительно пиридил или пиримидил. Конкретные примеры «6-членного гетероарила» включает пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил. Конкретные примеры "6-10-членного гетероарила" включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для "6-членного гетероарила", описанным выше, хиноксалил,

триазолопиридил, и тому подобное.

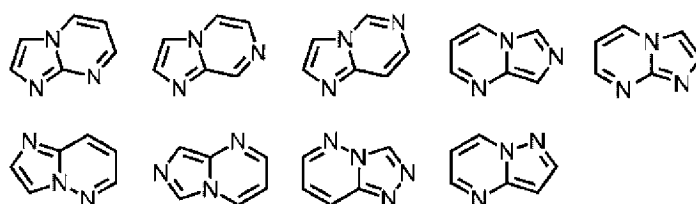
[0072]

Конкретные примеры "9-10-членного гетероарила" включают, но не ограничиваются ими, соединения со структурами, описанными ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 27]



[Химическая формула 28]



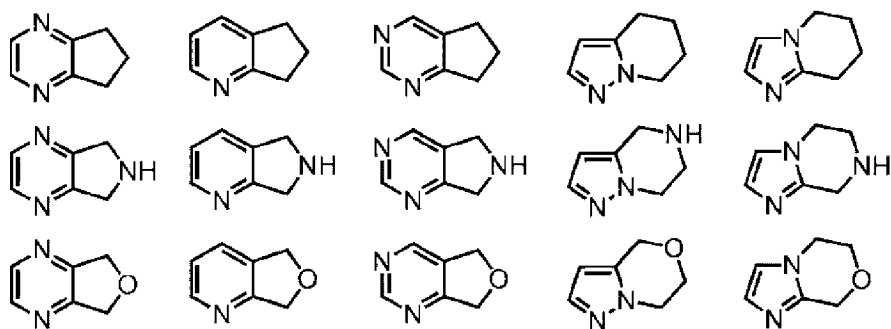
[0073]

Конкретные примеры "5-членного гетероарила" включают, но не ограничиваются ими, тиофен, пиррол, триазол, изотриазол, пиразол, имидазол, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол, и тому подобное. 5-членный гетероарил предпочтительно представляет собой пиразол, имидазол, оксазол, триазол, тетразол или тиadiaзол, и более предпочтительно имидазол или тиadiaзол.

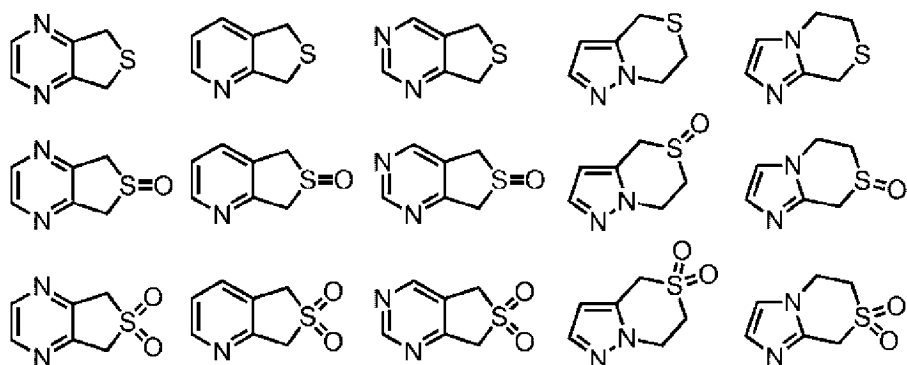
[0074]

Конкретные примеры "5- или 6-членного гетероарила" включают конкретные примеры для "5-членного гетероарила" и "6-членного гетероарила", описанные выше. "5- или 6-членный гетероарил" или "5-10-членный гетероарил" может образовывать конденсированную кольцевую структуру с C_{5-10} алициклической группой или конденсированную кольцевую структуру с 5-10-членным неарильным гетероциклом. Конкретные примеры вышеуказанного включают группы, представленные нижеследующими, и тому подобное.

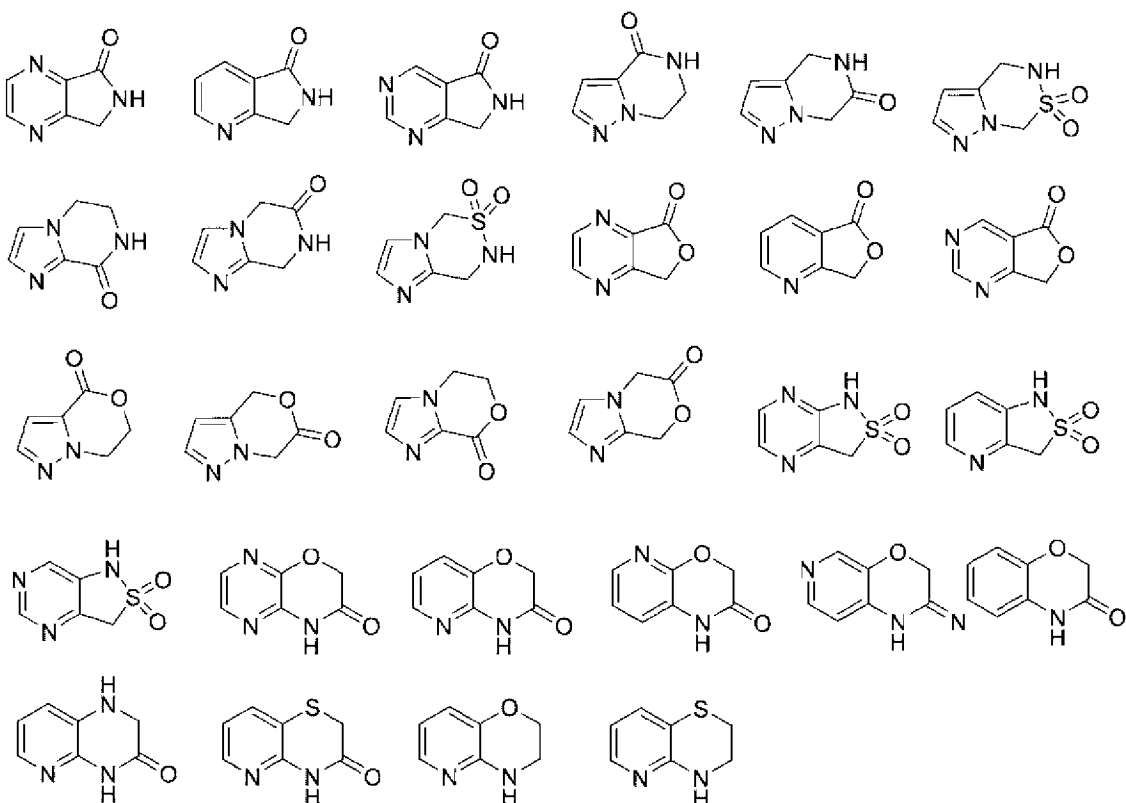
[Химическая формула 29]



[Химическая формула 30]



[Химическая формула 31]

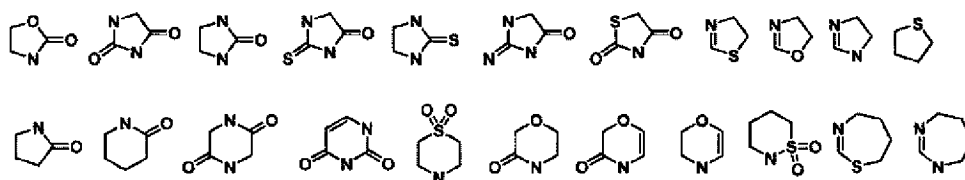


[0075]

"4-20-членная неарильная гетероциклическая группа" относится к моноциклическому или бициклическому неароматическому гетероциклу, содержащему от

4 до 20 атомов, содержащему от 1 до 2 одинаковых или различных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы в дополнение к атомам углерода, включая группу с частично ненасыщенной связью, группу с частично сшитой структурой, и группу, имеющую частично спиро-форму. "4-20-членная неарильная гетероциклическая группа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклическую группу". Конкретные примеры "4-6-членной неарильной гетероциклической группы" включают азетидинил, пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тому подобное. В частности, предпочтительными являются азетидинил, пирролидинил, пиперидил, морфолинил и оксетанил. Неарильный гетероцикл может образовывать конденсированное кольцо с арилом или гетероарилом. Неарильные гетероциклы также включают гетероциклы, слитые, например, с C₆₋₁₀ арилом или 5- или 6-членным гетероарилом. Кроме того, неарильный гетероцикл может включать один или несколько карбонил, тиокарбонил, сульфенил или сульфонил. Неарильные гетероциклы также включают, например, лактам, тиолактам, лактон, тиолактон, циклический имид, циклический карбамат, циклический тиокарбамат и другие циклические группы. В связи с этим атомы кислорода карбонила, сульфенила и сульфонила и атомы серы тиокарбонила не входят в число членов от 4 до 20 (размер кольца) или в число гетероатомов, составляющих кольцо. Конкретные примеры "4-20-членного неарильного гетероцикла" включают, но не ограничиваются ими, азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, гомопиперидин, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, гетероциклы с нижеследующей структурой, и тому подобное.

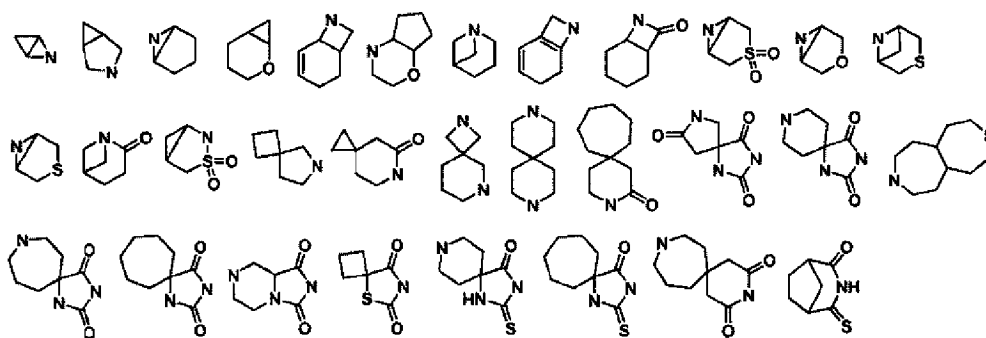
[Химическая формула 32]



[0076]

Конкретные примеры "4-20-членного неарильного гетероцикла" с частичной сшивкой или спироструктурой включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 33]



[0077]

"4-20-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл" относится к моноциклическому или бициклическому неароматическому гетероциклу, содержащему от 4 до 20 атомов, содержащему 0 или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атома кислорода, атома азота и атома серы, в дополнение к 1 атому азота, включая группу с частично ненасыщенной связью, группу с частично сшитой структурой, и группу, имеющую частично спиро-форму. Примеры "4-20-членного азотсодержащего неарильного гетероцикла" включают "4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл" и "4-7-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл".

[0078]¶

Конкретные примеры "4-членного неарильного гетероцикла", имеющего частично ненасыщенную связь, включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

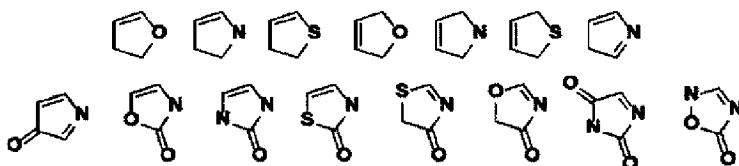
[Химическая формула 34]



[0079]

Конкретные примеры "5-членного неарильного гетероцикла" с частично ненасыщенной связью включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 35]



[0080]

Конкретные примеры "5-членного неарильного гетероцикла" с частично сшитой структурой включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

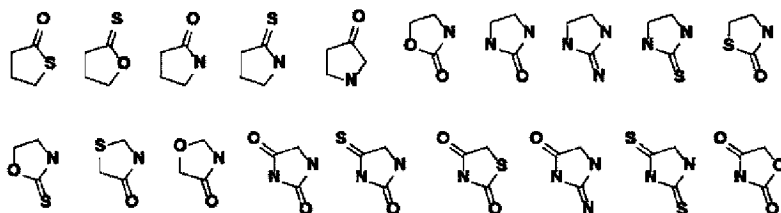
[Химическая формула 36]



[0081]

Конкретные примеры "5-членного неарильного гетероцикла", содержащего карбонил, тиокарбонил и тому подобное, включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

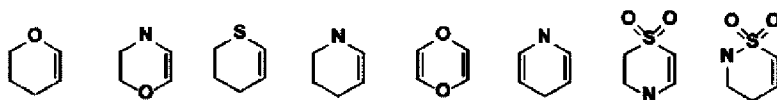
[Химическая формула 37]



[0082]

Конкретные примеры "6-членного неарильного гетероцикла" с частично ненасыщенной связью включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 38]



[0083]

Конкретные примеры "6-членного неарильного гетероцикла" с частично сшитой структурой включают, но не ограничиваются ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и тому подобное.

[Химическая формула 39]



[0084]

"C₁₋₆ алкокси" или "C₁₋₆ алкоксигруппа" относится к "C₁₋₆ алкилокси", и фрагмент "C₁₋₆ алкил" определяется так же, как "C₁₋₆ алкил", описанный выше. "C₁₋₆ алкокси" предпочтительно представляет собой "C₁₋₄ алкокси", и более предпочтительно "C₁₋₃ алкокси". Конкретные примеры "C₁₋₃ алкокси" включают метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси, и тому подобное. Конкретные примеры "C₁₋₄ алкокси" включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для "C₁₋₃ алкила", описанным выше, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, и тому подобное. Конкретные примеры "C₁₋₆ алкокси" включают, в дополнение к конкретным примерам,

указанным для "C₁₋₄ алкила", описанным выше, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси, и тому подобное.

[0085]

"C₃₋₆ алициклическая окси" или "C₃₋₆ алициклическая оксигруппа" относится к (C₃₋₆ алициклическая группа)-О-группе, и C₃₋₆ алициклическая фрагмент определяется так же, как C₃₋₆ алициклическая группа. "C₃₋₆ алициклическая оксигруппа" включает "C₃₋₆ циклоалкоксигруппу". "Циклоалкоксигруппа" относится к "циклоалкилокси", и "циклоалкильный" фрагмент определяется так же, как "циклоалкил", описанный выше. Конкретные примеры "C₃₋₆ алициклической оксигруппы" включают циклопропоксигруппу, циклобутоксигруппу, циклопентоксигруппу, циклогексоксигруппу, и тому подобное.

[0086]

C₆₋₁₀ арильный фрагмент "C₆₋₁₀ арилоксигруппы" определяется так же, как C₆₋₁₀ арил, описанный выше. "C₆₋₁₀ арилоксигруппа" предпочтительно представляет собой "C₆ или C₁₀ арилоксигруппу". Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, феноксигруппу, 1-нафтилоксигруппу, 2-нафтилоксигруппу, и тому подобное.

[0087]

5- или 6-членный гетероарильный фрагмент "5- или 6-членной гетероарилоксигруппы" определяется так же, как "5-членный гетероарил" или "6-членный гетероарил", описанный выше. Конкретные примеры "5- или 6-членной гетероарилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилоксигруппу, триазоилоксигруппу, тиазоилоксигруппу, тиадиазоилоксигруппу, пиридилоксигруппу, пиридазоилоксигруппу, и тому подобное.

[0088]

4-10-членный неарильный гетероциклический фрагмент "4-10-членной неарильной гетероциклильной оксигруппы" определяется так же, как "4-10-членный неарильный гетероцикл", описанный выше. "4-10-членная неарильная гетероциклильная оксигруппа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклильную оксигруппу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклильной оксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранилоксигруппу, тетрагидропиранилоксигруппу, азетидинилоксигруппу, пирролидинилоксигруппу, пиперидинилоксигруппу, и тому подобное.

[0089]

C₁₋₆ алкильный фрагмент "C₁₋₆ алкилтиогруппы" определяется так же, как C₁₋₆ алкил, описанный выше. "C₁₋₆ алкилтиогруппа" предпочтительно представляет собой "C₁₋₄ алкилтиогруппу", и более предпочтительно "C₁₋₃ алкилтиогруппу". Конкретные примеры "C₁₋₆ алкилтиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, бутилтиогруппу, изопропилтиогруппу,

изобутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, изопентилтиогруппу, неопентилтиогруппу, трет-пентилтиогруппу, 1,2-диметилпропилтиогруппу, и тому подобное.

[0090]

"C₃₋₁₀ алициклическая тио" или "C₃₋₁₀ алициклическая тиогруппа" относится к (C₃₋₁₀ алициклическая группа)-S-группе, и C₃₋₁₀ алициклический фрагмент определяется так же, как C₃₋₁₀ алициклическая группа, описанная выше. "C₃₋₁₀ алициклическая тиогруппа" предпочтительно представляет собой "C₃₋₆ алициклическую тиогруппу". Конкретные примеры "C₃₋₆ алициклической тиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропилтиогруппу, циклобутилтиогруппу, циклопентилтиогруппу, циклогексилтиогруппу, и тому подобное.

[0091]

C₆₋₁₀ арильный фрагмент "C₆₋₁₀ арилтио" или "C₆₋₁₀ арилтиогруппы" определяется так же, как C₆₋₁₀ арил, описанный выше. "C₆₋₁₀ арилтиогруппа" предпочтительно представляет собой "C₆ или C₁₀ арилтиогруппу". Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, фенилтиогруппу, 1-нафтилтиогруппу, 2-нафтилтиогруппу, и тому подобное.

[0092]

5- или 6-членный гетероарильный фрагмент "5- или 6-членного гетероарилтио" или "5- или 6-членной гетероарилтиогруппы" определяется так же, как "5-членный гетероарил" или "6-членный гетероарил", описанный выше. Конкретные примеры "5- или 6-членной гетероарилтиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилтиогруппу, триазоилтиогруппу, тиазоилтиогруппу, тиадиазоилтиогруппу, пиридилтиогруппу, пиридазоилтиогруппу, и тому подобное.

[0093]

4-10-членный неарильный гетероциклический фрагмент "4-10-членного неарильного гетероциклилтио" или "4-10-членной неарильной гетероциклильной тиогруппы" определяется так же, как "4-10-членный неарильный гетероцикл", описанный выше. "4-10-членная неарильная гетероциклильная тиогруппа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклильную тиогруппу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклильной тиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, тетрагидропиранилтиогруппу, пиперидинилтиогруппу, и тому подобное.

[0094]

"C₁₋₆ алкилкарбонил" или "C₁₋₆ алкилкарбонильная группа" относится к карбонильной группе, замещенной "C₁₋₆ алкильной группой", описанной выше. "C₁₋₆ алкилкарбонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₁₋₄ алкилкарбонильную группу". Конкретные примеры "C₁₋₆ алкилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, ацетильную группу, пропионильную группу, бутирильную группу, и тому подобное.

[0095]

"C₃₋₁₀ алициклический карбонил" или "C₃₋₁₀ алициклическая карбонильная группа" относится к карбонильной группе, замещенной "C₃₋₁₀ алициклической группой", описанной выше. "C₃₋₁₀ алициклическая карбонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₃₋₆ алициклическую карбонильную группу". Конкретные примеры "C₃₋₁₀ алициклической карбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропилкарбонильную группу, циклопентилкарбонильную группу, и тому подобное.

[0096]

"C₆₋₁₀ арилкарбонил" или "C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа" относится к карбонильной группе, замещенной "C₆₋₁₀ арилом", описанным выше. "C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₆ или C₁₀ арилкарбонильную группу". Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, бензоильную группу, 1-нафтилкарбонильную группу, 2-нафтилкарбонильную группу, и тому подобное.

[0097]

"5- или 6-членный гетероарилкарбонил" или "5- или 6- членная гетероарилкарбонильная группа" относится к карбонильной группе, замещенной "5- или 6-членным гетероарилом", описанным выше. Конкретные примеры "5- или 6-членной гетероарилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилкарбонильную группу, триазиолкарбонильную группу, тиазоилкарбонильную группу, тиадиазоилкарбонильную группу, пиридилкарбонильную группу, пиридазоилкарбонильную группу, и тому подобное.

[0098]

"4-10-членный неарильный гетероцикл карбонил" или "4-10-членная неарильная гетероциклильная карбонильная группа" относится к карбонильной группе, замещенной "4-10-членным неарильным гетероциклом", описанным выше. "4-10-членная неарильная гетероциклильная карбонильная группа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклильную карбонильную группу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклильной карбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, азетидинилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, пиперидинилкарбонильную группу, морфолинилкарбонильную группу, и тому подобное.

[0099]

"C₁₋₆ алкилсульфонил" или "C₁₋₆ алкилсульфонильная группа" относится к сульфонильной группе, замещенной "C₁₋₆ алкильной группой", описанной выше. "C₁₋₆ алкилсульфонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₁₋₄ алкилсульфонильную группу". Конкретные примеры "C₁₋₆ алкилсульфонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, метилсульфонильную группу, пропионилсульфонильную группу, бутирилсульфонильную группу, и тому подобное.

[0100]

"C₃₋₁₀ алициклический сульфонил" или "C₃₋₁₀ алициклическая сульфонильная группа" относится к сульфонильной группе, замещенной "C₃₋₁₀ алициклической группой", описанной выше. "C₃₋₁₀ алициклическая сульфонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₃₋₆ алициклическую сульфонильную группу". Конкретные примеры "C₃₋₁₀ алициклической сульфонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропилсульфонильную группу, циклобутилсульфонильную группу, цикlopентилсульфонильную группу, циклогексилсульфонильную группу, и тому подобное.

[0101]

"C₆₋₁₀ арилсульфонил" или "C₆₋₁₀ арилсульфонильная группа" относится к сульфонильной группе, замещенной "C₆₋₁₀ арилом", описанным выше. "C₆₋₁₀ арилсульфонильная группа" предпочтительно представляет собой "C₆ или C₁₀ арилсульфонильную группу". Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арилсульфонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, фенилсульфонильную группу, 1-нафтилсульфонильную группу, 2-нафтилсульфонильную группу, и тому подобное.

[0102]

"5- или 6-членный гетероарилсульфонил" или "5- или 6-членная гетероарилсульфонильная группа" относится к сульфонильной группе, замещенной "5- или 6-членным гетероарилом", описанным выше. Конкретные примеры "5- или 6-членной гетероарилсульфонильной группы" включают пирazoилсульфонильную группу, триазoилсульфонильную группу, тиазoилсульфонильную группу, тиадиазoилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную группу, пиридазoилсульфонильную группу, и тому подобное.

[0103]

Предпочтительными X¹, X², X³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^A, Y и Z в соединении по изобретению, представленном формулой (1), являются нижеследующие, но технический объем настоящего изобретения не ограничивается следующим объемом соединений.

[0104]

Предпочтительные варианты осуществления X¹ включают CR¹.

[0105]

Предпочтительные варианты осуществления X² включают CR².

[0106]

Предпочтительные варианты осуществления X³ включают CR³.

[0107]

Предпочтительные варианты осуществления R¹, R² и R³ включают

- (1) атом водорода,
- (2) галоген,
- (3) C₁₋₆ алкокси, и
- (4) C₁₋₆ алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C₁₋₆

алкокси).

[0108]

Более предпочтительные варианты осуществления R^1 , R^2 и R^3 включают

- (1) атом водорода,
- (2) фтор, хлор,
- (3) C_{1-3} алкокси, и
- (4) C_{1-6} алкил.

[0109]

Еще более предпочтительные варианты осуществления R^1 , R^2 и R^3 включают

- (1) атом водорода, и
- (2) фтор или хлор.

[0110]

Наиболее предпочтительные варианты осуществления R^1 , R^2 и R^3 включают атом водорода.

[0111]

Предпочтительные варианты осуществления R^A включают

- (1) атом водорода,
- (2) галоген,
- (3) циано,
- (4) C_{1-6} алкокси, и
- (5) C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

[0112]

Более предпочтительные варианты осуществления R^A включают

- (1) атом водорода,
- (2) фтор, хлор
- (3) C_{1-3} алкокси, и
- (4) C_{1-3} алкил.

[0113]

Наиболее предпочтительные варианты осуществления R^A включают фтор и хлор.

[0114]

Предпочтительные варианты осуществления Y включают

- (1) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), и
- (2) 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6}

алкокси и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

[0115]

Более предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) фенил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси), и

(2) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 атомами фтора).

[0116]

Еще более предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси, метила и $-CH_2OH$, и (2) 6-членный незамещенный гетероарил.

[0117]

Наиболее предпочтительные варианты осуществления Y включают незамещенный фенил.

[0118]

Предпочтительные варианты осуществления Z включают C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, метилового эфира, $-CONH_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, метилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$).

[0119]

Более предпочтительные варианты осуществления Z включают фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$).

[0120]

Еще более предпочтительные варианты осуществления Z включают фенил,

необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси, C_{1-3} алкила, $-CH_2OH$ и $-CH_2NR^4R^5$.

[0121]

Предпочтительные варианты осуществления R^4 и R^5 включают

- (1) атом водорода,
- (2) C_{3-6} циклоалкил, и
- (3) C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы).

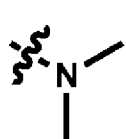
[0122]

Более предпочтительные варианты осуществления R^4 и R^5 включают C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы).

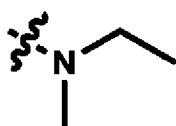
[0123]

Предпочтительные варианты осуществления $-NR^4R^5$ включают формулы (AM-1), (AM-2), (AM-3), (AM-4), (AM-5), (AM-6), (AM-7), (AM-8), (AM-9), (AM-10), (AM-11), (AM-12), (AM-13), (AM-14), (AM-15), (AM-16) и (AM-17).

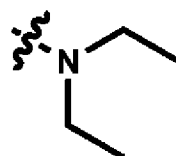
[Химическая формула 40]



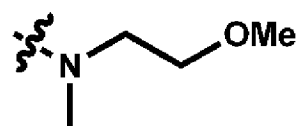
(AM-1)



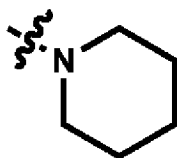
(AM-2)



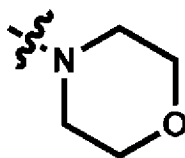
(AM-3)



(AM-4)



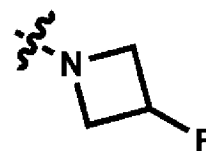
(AM-5)



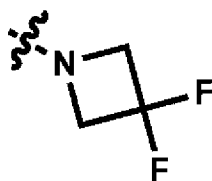
(AM-6)



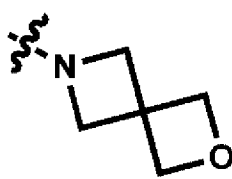
(AM-7)



(AM-8)



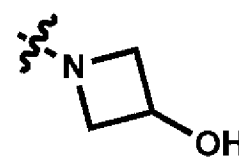
(AM-9)



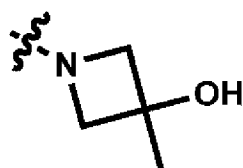
(AM-10)



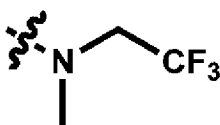
(AM-11)



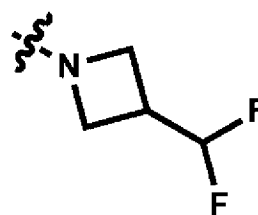
(AM-12)



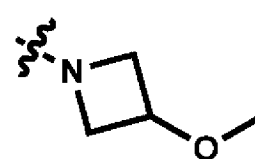
(AM-13)



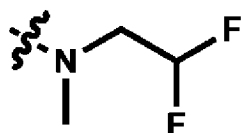
(AM-14)



(AM-15)



(AM-16)



(AM-17)

[0124]

Более предпочтительные варианты осуществления $-NR^4R^5$ включают формулы (AM-1), (AM-2), (AM-4), (AM-6), (AM-7), (AM-8), (AM-9) и (AM-10).

[0125]

Еще более предпочтительные варианты осуществления $-NR^4R^5$ включают формулы (AM-1), (AM-7), (AM-8), (AM-9) и (AM-10).

[0126]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает нижеследующее (A).

(A)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода,

(2) галоген,

(3) C_{1-6} алкокси или

(4) C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси),

R^A представляет собой атом водорода, галоген, C_{1-6} алкокси, или C_{1-6} алкил (необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкокси),

Y представляет собой

(1) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси), или

(2) 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси),

Z представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, C_{1-6} алкилового эфира, $-CONH_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, алкилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$),

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой, и в случае присутствия

нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой

(1) атом водорода,

(2) C_{3-6} циклоалкил, или

(3) C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

[0127]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает нижеследующее (B).

(B)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода,

(2) галоген,

(3) C_{1-6} алкокси или

(4) C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси),

R^A представляет собой атом водорода, фтор, хлор, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 атомами фтора или метокси),

Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси), или

(2) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 атомами фтора),

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, метилового эфира, $-CONH_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, метилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$), и

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл.

[0128]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает нижеследующее (C).

(C)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода,

(2) фтор или хлор,

R^A представляет собой фтор или хлор,

Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси, метила и $-CH_2OH$, или

(2) 6-членный незамещенный гетероарил,

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-CH_2OH$ и $-CH_2NR^4R^5$, и

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный

азотсодержащий неарильный гетероцикл.

[0129]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает нижеследующее (D).

(D)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

R^1 , R^2 и R^3 являются, все, атомами водорода,

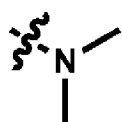
R^A представляет собой фтор или хлор,

Y представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин или незамещенный пиримидин,

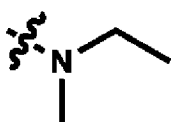
Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-CH_2OH$ и $-CH_2NR^4R^5$, и

$-NR^4R^5$ представляет собой, и в случае присутствия нескольких, каждый независимо представляют собой формулу (AM-1), (AM-2), (AM-3), (AM-4), (AM-5), (AM-6), (AM-7), (AM-8), (AM-9), (AM-10), (AM-11), (AM-12), (AM-13), (AM-14), (AM-15), (AM-16) или (AM-17):

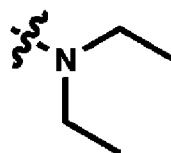
[Химическая формула 41]



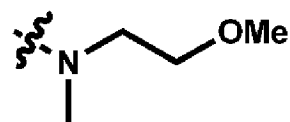
(AM-1)



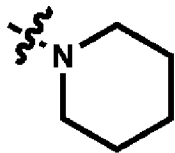
(AM-2)



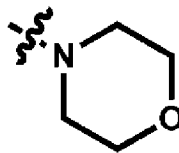
(AM-3)



(AM-4)



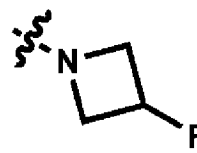
(AM-5)



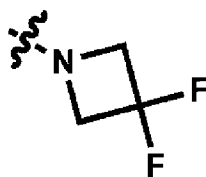
(AM-6)



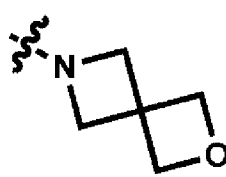
(AM-7)



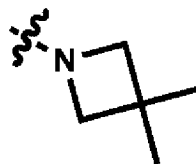
(AM-8)



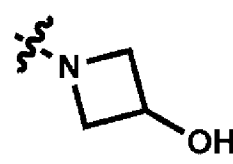
(AM-9)



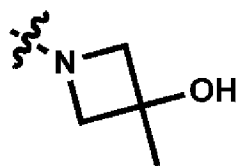
(AM-10)



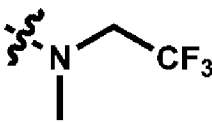
(AM-11)



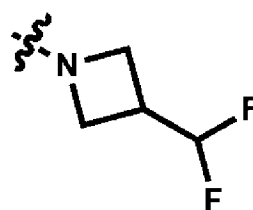
(AM-12)



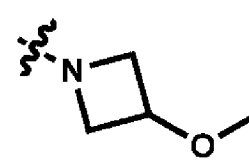
(AM-13)



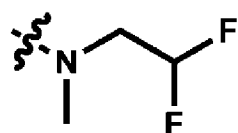
(AM-14)



(AM-15)



(AM-16)



(AM-17)

[0130]

Примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Примеры солей присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, такие как соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль азотной кислоты и соль фосфорной кислоты, и соли органических кислот, такие как соль лимонной кислоты, соль щавелевой кислоты, соль фталевой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль малеиновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль уксусной кислоты, соль муравьиной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль бензойной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль метансульфоновой

кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль пара-толуолсульфоновой кислоты и соль камфорсульфоновой кислоты. Примеры солей присоединения основания включают соли неорганических оснований, такие как соль натрия, калиевая соль, соль кальция, соль магния, соль бария и соль алюминия, соли органических оснований, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколлин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дицилогексиламин и N-N-дибензилэтиламин, и тому подобное. Кроме того, примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соли аминокислоты кислой аминокислоты или основной аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

[0131]

Соли, которые являются предпочтительными для исходного вещества соединения и промежуточного соединения, и соли, которые приемлемы в качестве исходного вещества для фармацевтического продукта, обычно представляют собой нетоксичные соли. Такие соли могут быть солями присоединения кислоты, такими как соли органической кислоты (например, соль уксусной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фураминовой кислоты, соль лимонной кислоты, соль винной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль муравьиной кислоты, соль п-толуолсульфоновой кислоты и тому подобное) и соли неорганической кислоты (например, соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль азотной кислоты, соль фосфорной кислоты и тому подобное), соли аминокислоты (например, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия и тому подобное) и соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция, соли магния и тому подобное), соли аммония, соли органических оснований (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дицилогексиламина, соль N, N'-дибензилэтилендиамин и тому подобное), и тому подобное. Специалисты в данной области могут также соответствующим образом выбрать другие соли.

[0132]

Когда желательно получить соль соединения по изобретению, соединение по изобретению может быть непосредственно очищено, если соединение получено в форме соли, и если соединение получено в свободной форме, соединение может быть растворено или суспендировано в подходящем органическом растворителе, и кислоту или основание добавляют для образования соли обычным способом.

[0133]

Дейтерированные соединения, полученные путем превращения любого одного или нескольких из 1H соединения, представленного формулой (1), в 2H(D), также охватываются соединением, представленным формулой (1) в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение охватывает соединение, представленное формулой (1), и его фармацевтически приемлемую соль. Соединение по изобретению также может быть в форме гидрата и/или сольвата различных растворителей (этанолат и т.д.). Таким образом, такие гидраты и/или сольваты также охватываются соединением по изобретению. Кроме того, настоящее изобретение также охватывает любой таутомер, любой существующий стереоизомер и кристаллические формы в любой форме соединения (1) по изобретению и их смеси.

[0134]

Некоторые из соединений (1) по изобретению могут быть энантиомерами на основе оптически активного центра, атропоизомерами на основе аксиальной или планарной хиральности, возникающей в результате ограничения внутримолекулярного вращения, другими стереоизомерами, таутомерами, геометрическими изомерами, и тому подобное. При этом все возможные изомеры и их смеси, включая упомянутые изомеры, входят в объем настоящего изобретения.

[0135]

В частности, энантиомер и атропоизомер могут быть получены в виде рацемата и оптически активной формы, если используется оптически активное исходное вещество или промежуточное соединение, соответственно. При необходимости соответствующее исходное вещество, промежуточное соединение или рацемат конечного продукта могут быть физически или химически разделены на соответствующей стадии способа получения, описанного ниже, на их оптические энантиомеры с помощью известного метода разделения, такого как метод с использованием оптически активной колонки или метод фракционной кристаллизации. В частности, диастереомерный метод, например, образует два типа диастереомеров из рацемата в результате реакции с использованием оптически активного разделяющего агента. Поскольку разные диастереомеры обычно имеют разные физические свойства, их можно разделить с помощью известного метода, такого как фракционная кристаллизация.

[0136]

Хотя способы получения соединения по настоящему изобретению описаны ниже, способ получения соединения по настоящему изобретению ими не ограничивается.

[0137]

Соединение по изобретению может быть получено, например, способами получения, описанными ниже, но способ не ограничивается ими. Такие способы получения могут быть надлежащим образом модифицированы на основе знаний специалистов в области синтетической органической химии. Для соединений, используемых в качестве исходного вещества, их соли также можно использовать в следующих способах получения, если это не влияет на реакцию.

[0138]

В описанных ниже способах получения, даже если использование защитной группы конкретно не описано, функциональная группа, отличная от тех, которые

находятся в точке реакции, может быть защищена по мере необходимости и снята защита после завершения реакции или после серии реакций для получения представляющее интерес соединение, если одна из функциональных групп, отличных от тех, которые находятся в точке реакции, изменяется в условиях реакции или если она не подходит для постреакционной обработки. Обычные защитные группы, описанные в ссылках (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)) или тому подобное, могут быть использованы в качестве защитных групп, используемых в этих способах. Защитная группа может быть введена или удалена способом, который обычно используется в органической синтетической химии (например, способом, описанным в вышеупомянутой ссылке или т.п.), или способом в соответствии с ним.

[0139]

Исходное вещество и промежуточное соединение в способах получения, описанных ниже, можно приобрести в виде коммерчески доступного продукта или получить путем синтеза в соответствии со способом, описанным в известном документе, или известным способом из известного соединения. Также можно использовать соли исходного вещества и промежуточного соединения, если это не влияет на реакцию.

[0140]

Промежуточное соединение и представляющее интерес соединение в способах получения, описанных ниже, также могут быть преобразованы в другое соединение, охватываемое настоящим изобретением, путем соответствующего преобразования их функциональных групп. Функциональная группа может быть преобразована способом, который обычно используется в органической синтетической химии (например, способ, описанный в R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999) или тому подобное) или способом в соответствии с ним.

[0141]

Инертный растворитель в описанных ниже способах получения относится к растворителю, который не вступает в реакцию с исходными веществами, реагентами, основаниями, кислотами, катализаторами, лигандами и тому подобное, используемыми в реакции (далее также называемыми "исходные вещества или тому подобное, используемые в реакции"). Растворитель, используемый на каждой стадии, можно использовать в качестве инертного растворителя, даже если растворитель взаимодействует с исходными веществами или подобными, используемыми в реакции, до тех пор, пока реакция, представляющая интерес, протекает с образованием интересующего соединения.

[0142]

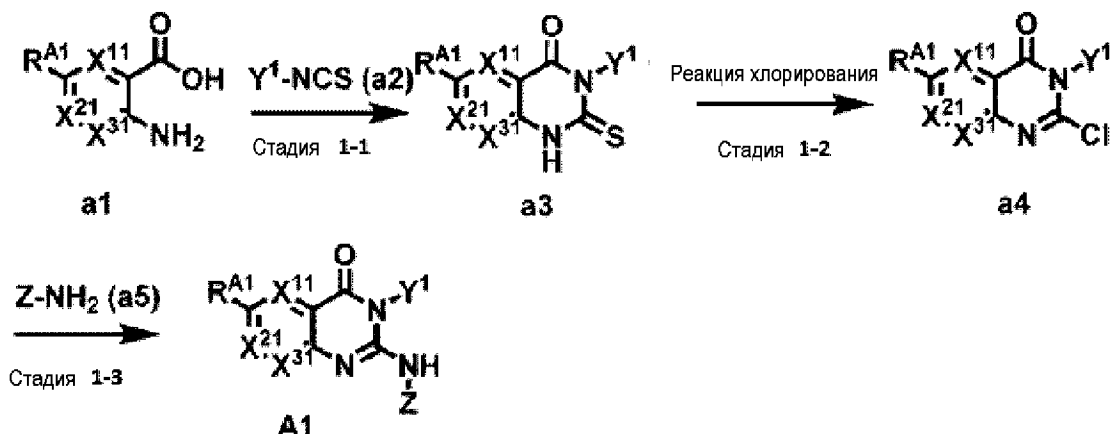
Соединение по изобретению, представленное формулой (1), может быть получено, например, с помощью следующих способов получения 1-3.

[0143]

Способ получения 1

Соединение, представленное формулой (1), которое может быть представлено формулой [A1], может быть получено, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 42]



[0144]

где R^{A1} представляет собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, X^{11} представляет собой CR^1 , X^{21} представляет собой CR^2 , X^{31} представляет собой CR^3 , Y^1 представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил, и Z , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, такие же, как в пункте 1.

[0145]

В качестве соединения a1 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в Anais da Academia Brasileira de Ciencias 2015, 87(3), 1525-1529 или т.п.

[0146]

В качестве соединения a2 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в международной публикации No. WO 2009/131926, Organic Letters (2016), 18(2), 188-191, или т.п.

[0147]

[Стадия 1-1: Реакция циклизации]

Соединение a3 может быть получено взаимодействием соединения a1 с соединением a2 в присутствии подходящего основания, без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением. Основание может быть соответствующим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин. Растворитель может быть соответствующим образом выбран из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают этанол и изопропанол. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов. Температура

реакции обычно составляет от -78°C до 150°C , и предпочтительно от 25°C до 150°C .

[0148]

Эту реакцию можно проводить в соответствии со способом, описанным в *European Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 112, 106-113, *Synthetic Communications* 2017, 47(11), 1040-1045 или т.п.

[0149]

[Стадия 1-2: Реакция хлорирования]

Соединение a_4 может быть получено взаимодействием соединения a_3 с подходящим реагентом для хлорирования, без растворителя или в подходящем растворителе. Растворитель может быть соответствующим образом выбран из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Предпочтительные примеры растворителей включают толуол и хлороформ. Реагент для хлорирования следует выбирать соответствующим образом в соответствии с типом исходного вещества соединения или т.п. Их примеры включают фосфорилхлорид, пентахлорид фосфора, тионилхлорид, сульфурилхлорид, и тому подобное. Такие реагенты для хлорирования используются отдельно или в виде смеси двух или более реагентов для хлорирования, предпочтительно в виде смеси фосфорилхлорида и пентахлорида фосфора. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 150°C , и предпочтительно от 25°C до 150°C .

[0150]

Эту реакцию можно проводить в соответствии со способом, описанным в *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57(5), 2091-2106, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, 18(8), 2836-2848, или т.п.

[0151]

[Стадия 1-3: Реакция замещения]

Соединение A_1 может быть получено взаимодействием соединения a_4 с соединением a_5 , без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением. Растворитель соответствующим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их примеры включают N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, и тому подобное. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно от 5 минут до 12 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 250°C , и предпочтительно от 50°C до 200°C . Эту реакцию можно проводить в присутствии основания при необходимости. Основание соответствующим образом выбирают из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают фторид калия.

[0152]

В качестве соединения a_5 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например,

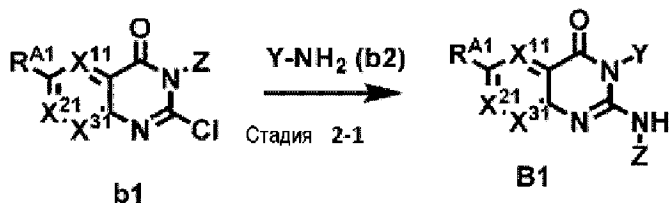
способом, описанным в The Journal of Organic Chemistry 2009, 74 (12), 4542-4546 или тому подобное.

[0153]

Способ получения 2

Соединение, представленное формулой (1), которое может быть представлено формулой [B1], может быть получено, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 43]



[0154]

где R^{A1} представляет собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, X^{11} представляет собой CR^1 , X^{21} представляет собой CR^2 , X^{31} представляет собой CR^3 , и R^1 , R^2 , R^3 , Y и Z имеют значения, такие же, как в пункте 1.

[0155]

Соединение b1 и соединение b2 могут быть получены в соответствии со способами получения соединения a1 и соединения a5, соответственно, в способе получения 1.

[0156]

[Стадия 2-1: Реакция замещения]

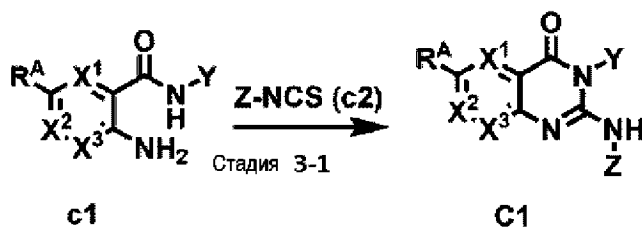
Соединение B1 может быть получено в соответствии со стадиями 1-3 в способе получения 1 с использованием подходящего основания и подходящего растворителя. Растворитель соответствующим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают N-метилпирролидон, тетрагидрофуран и диметилсульфоксид. Основание соответствующим образом выбирают из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Предпочтительные примеры основания включают бис(триметилсилил)амид лития и гидрид натрия. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно от 5 минут до 12 часов. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 150°C , и предпочтительно 0°C - 100°C .

[0157]

Способ получения 3

Соединение, представленное формулой (1), которое может быть представлено формулой [C1], может быть получено, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 44]



[0158]

где R^A , X^1 , X^2 , X^3 , Y и Z имеют значения, такие же, как в пункте 1.

[0159]

[Стадия 3-1: Реакция циклизации]

Соединение C1 может быть получено взаимодействием соединения c1 с соединением c2 в присутствии бромида меди и основания, без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением в соответствии со способом, описанным в *Helvetica Chimica Acta* (2016), 99(5), 378-383. Основание может быть соответствующим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин. Растворитель соответствующим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Предпочтительные примеры растворителей включают диметилформамид. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно от 1 часа до 48 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 150°C, и предпочтительно от 25°C до 100°C.

[0160]

В качестве соединения c1 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в международной публикации No. WO 2001/018536, международной публикации No. WO 2001/19788, или тому подобное.

[0161]

В качестве соединения c2 может быть использован коммерчески доступный продукт, или соединение может быть получено из соединения a5 в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в международной публикации No. WO 2009/131926, *Journal of Organic Chemistry* (1986), 51(13), 2613-15, или тому подобное.

[0162]

Основание, используемое на каждой стадии каждого из способов получения, описанных выше, должно быть соответствующим образом выбрано в зависимости от типа реакции или исходного вещества соединения или тому подобное. Их примеры включают бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия и бикарбонат калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия и карбонат калия, фториды металлов, такие как фторид калия и фторид цезия, гидриды металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и

гидроксид калия, алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид натрия, основания органических металлов, такие как бутиллитий, диизопропиламид лития и бис(триметилсилил)амид лития, и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин (DMAP) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (DBU).

[0163]

Растворитель, используемый на каждой стадии каждого из способов получения, описанных выше, должен быть соответствующим образом выбран в зависимости от типа реакции или исходного вещества или тому подобного. Их примеры включают спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, кетоны, такие как ацетон и метилкетон, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид и хлороформ, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран (THF) и диоксан, ароматические углеводороды, такие как толуол и бензол, алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан, сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат, амиды, такие как N, N-диметилформамид (DMF) и N-метил-2-пирролидон, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO), и нитрилы, такие как ацетонитрил. Эти растворители можно использовать отдельно или в виде смеси двух или нескольких растворителей. Органическое основание также можно использовать в качестве растворителя в зависимости от типа реакции.

[0164]

Соединение по изобретению, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение можно выделить или очистить способом, известным специалистам в данной области. Их примеры включают экстракцию, разделение, переосаждение, колоночную хроматографию (например, колоночную хроматографию на силикагеле, ионообменную колоночную хроматографию и препаративную жидкостную хроматографию), рекристаллизацию, и тому подобное.

[0165]

Примеры растворителей для рекристаллизации, которые можно использовать, включают спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, сложноэфирные растворители, такие как этилацетат, ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол, кетоновые растворители, такие как ацетон, галогеновые растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, углеводородные растворители, такие как гексан, апротонные растворители, такие как диметилформамид и ацетонитрил, вода, их смеси, и тому подобное. Методы, описанные в Jikken Kagaku Koza [Experimental Chemistry] (Ed. by The Chemical Society of Japan, Maruzen) Vol. 1 и тому подобное, можно использовать в качестве других способов очистки. Молекулярную структуру соединения по изобретению можно легко определить с помощью спектроскопического метода, такого как ядерно-магнитный резонанс, инфракрасная спектроскопия или спектроскопия кругового дихроизма, или масс-спектрометрия, путем ссылки на структуру, полученную из каждого

исходного вещества соединения.

[0166]

Промежуточное соединение или конечный продукт в способе получения, описанном выше, может привести к другому соединению, охватываемому настоящим изобретением, путем соответствующего преобразования его функциональной группы, расширения различных побочных замен, особенно аминогруппы, гидроксильной группы, карбонила, галогена или тому подобное, и, при этом применяя защиту и снятие защиты, описанные ниже, при необходимости. Преобразование функциональной группы и удлинение боковой цепи можно осуществить, используя обычный способ, который обычно используется (см., например, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) или тому подобное).

[0167]

Примеры защитных групп аминогруппы, которые можно использовать, включают алкилкарбонил (например, ацетил и пропионил), формил, фенилкарбонил, алкилоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил), фенилоксикарбонил, арилалкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил), тритил, фталоил, тоцил и бензил.

[0168]

Примеры защитных групп карбоксила, которые можно использовать, включают алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил), фенил, бензил, тритил и силил (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил).

[0169]

Примеры защитных групп гидрокси, которые можно использовать, включают метил, трет-бутил, аллил, замещенный метил (например, метоксиметил и метоксиэтоксиметил), этоксиэтил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тритил, арилалкил (например, бензил), алкилкарбонил (например, ацетил и пропионил), формил, бензоил, арилалкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил) и силил (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил).

[0170]

Карбонил можно защитить путем превращения карбонила в ациклический кеталь (диметилкеталь, диэтилкеталь и тому подобное) или циклический кеталь (1,3-диоксолан, 1,3-диоксан и тому подобное).

[0171]

Соединение по изобретению, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль может иметь асимметрию или заместитель, имеющий асимметрический атом углерода. Такое соединение имеет энантиомер. Соединение по изобретению также включает смеси каждого изомера и выделенных изомеров, которые могут быть получены в соответствии с обычным способом.

[0172]

Примеры способа получения включают способ с использованием исходного

вещества, имеющего асимметрическую точку, и способ внесения асимметрии во время процесса. Энантиомеры, например, могут быть получены с использованием оптически активного исходного вещества или путем проведения оптического разделения или тому подобное на подходящей стадии этапа получения. Примеры методов оптического разделения включают метод диастереомеров образования соли, когда соединение, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение имеет основную функциональную группу, в инертном растворителе (например, спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол или 2-пропанол; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир; сложноэфирный растворитель, такой как этилацетат; углеводородный растворитель, такой как толуол; апротонный растворитель, такой как ацетонитрил; или смесь двух или нескольких из них) с использованием оптически активной кислоты (например, монокарбоновая кислота, такая как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин или молочная кислота, дикарбоновая кислота, такая как винная кислота, орто-диизопропилиденвинная кислота или яблочная кислота, или сульфоновая кислота, такая как камфорсульфоновая кислота или бромкамфорсульфоновая кислота).

[0173]

Когда соединение по изобретению, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение имеет кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, оптическое разделение можно проводить путем образования соли с использованием оптически активного амина (например, органических аминов, таких как 1-фенилэтиламин, хинин, хинидин, цинхонидин, цинхонин или стрихнин).

[0174]

Температуру образования соли выбирают в диапазоне от -50°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно в диапазоне от -0°C до температуры кипения, и более предпочтительно в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Для улучшения оптической чистоты желательно сначала повысить температуру до температуры, близкой к температуре кипения растворителя. При отфильтровывании осажденной соли температуру можно снизить по мере необходимости, для улучшения выхода. Количество оптически активной кислоты или амина, используемого в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 2,0 эквивалентов и предпочтительно приблизительно 1 эквивалент по отношению к субстрату, является подходящим. При необходимости кристалл можно перекристаллизовать в инертном растворителе (например, спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол или 2-пропанол; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир; сложноэфирный растворитель, такой как этилацетат; углеводородный растворитель, такой как толуол; апротонный растворитель, такой как ацетонитрил; или смесь двух или нескольких из них) для получения оптически активной соли высокой чистоты. Оптически разделенную соль также можно обработать кислотой или основанием обычным способом для получения при необходимости ее свободной формы.

[0175]

Исходными веществами и промежуточными соединениями в каждом из способов получения, описанных выше, без конкретного описания способа получения, являются коммерчески доступные соединения или соединения, которые могут быть синтезированы из коммерчески доступного соединения способом, известным специалистам в данной области, или способом в соответствии с ним.

[0176]

Соединение по изобретению обладает эффектом подавления гипервозбуждения нерва и может быть использовано в качестве терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства для лечения эпилепсии и бокового амиотрофического склероза. Соединение по изобретению можно также использовать в качестве терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства для лечения других заболеваний, связанных с гипервозбуждением нерва, таких как аутизм, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или когнитивное расстройство.

[0177]

Используемый в настоящем документе термин «предотвращение (профилактика)» представляет собой действие по введению активного ингредиента по изобретению здоровому индивидууму, у которого не развилось заболевание, например, для предотвращения возникновения заболевания. "Лечение (терапия)" представляет собой действие по введению активного ингредиента по изобретению лицу (пациенту), у которого диагностировано заболевание врачом.

[0178]

Способ введения соединения по изобретению может представлять собой пероральное введение, парентеральное введение или ректальное введение. Его суточная доза варьируется в зависимости от типа соединения, способа введения, симптома или возраста пациента или тому подобное. Для перорального введения обычно можно вводить примерно от 0,01 до 1000 мг и еще более предпочтительно примерно от 0,1 до 500 мг на 1 кг массы тела человека или млекопитающего в виде одной или нескольких доз. Для парентерального введения, такого как внутривенное введение, обычно можно вводить примерно от 0,01 мг до 300 мг и еще более предпочтительно примерно от 1 мг до 100 мг на 1 кг массы тела человека или млекопитающего.

[0179]

Соединение по изобретению можно вводить непосредственно или после получения подходящей лекарственной формы путем парентерального или перорального введения. Примеры лекарственных форм включают, но не ограничиваются ими, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкое средство, суспензию, инъекцию, пластырь, припарку, и тому подобное. Лекарственную форму можно получить известным способом с использованием фармацевтически приемлемой добавки. Эксципиент, разрыхлитель, связующее, флюидизирующее вещество, скользящее вещество, покрывающий агент, солубилизирующее средство, солубилизирующий адъювант, загуститель,

диспергирующее вещество, стабилизатор, подсластитель, ароматизатор и тому подобное могут быть использованы в качестве добавки в соответствии с целью. Конкретные примеры вышеуказанного включают лактозу, маннит, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк, и тому подобное.

[0180]

Соединение по изобретению можно применять одновременно с другим лекарственным средством для лечения бокового амиотрофического склероза или противоэпилептическим лекарственным средством. Примеры лекарственных средств для лечения бокового амиотрофического склероза включают рилузол, эдаравон, и тому подобное. Примеры противоэпилептических средств включают фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зонисамид, вальпроат натрия, и тому подобное.

[0181]

Как используется в настоящем документе, «или» используется, когда можно использовать «по меньшей мере один или несколько» из перечисленных в предложении объектов. Когда в настоящем документе явно описано как «в пределах диапазона двух значений», диапазон также включает сами два значения.

[0182]

Справочная литература, такая как научная литература, патенты и заявки на патенты, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ в качестве ссылки в той же степени, в какой конкретно полностью описан каждый документ.

[0183]

Настоящее изобретение описано с указанием предпочтительных вариантов осуществления для облегчения понимания. Хотя настоящее изобретение описано далее на основе примеров, вышеприведенные описания и следующие примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, а не ограничения настоящего изобретения. Таким образом, объем настоящего изобретения не ограничивается вариантами осуществления и примерами, которые конкретно описаны в настоящем документе, а ограничивается только объемом формулы изобретения.

[Примеры]

[0184]

Хотя настоящее изобретение описано более конкретно с помощью ссылочных примеров, примеров и экспериментальных примеров, приведенных ниже, настоящее изобретение ими не ограничивается. Названия соединений, указанные в нижеследующих ссылочных примерах и примерах, не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

[0185]

Следующие сокращения могут быть использованы в ссылочных примерах, примерах и таблицах в примерах для упрощения описаний в настоящем документе. В качестве сокращений, используемых для замены, Me относится к метилу, Ms относится к метансульфонилу, Ph относится к фенилу, и TFA относится к трифторуксусной кислоте. В качестве символов, используемых для ЯМР (ЯМР), s относится к синглету, d относится к дублету, dd относится к двойному дублету, t относится к триплету, td относится к 3-дублету, q относится к квартету, m относится к мультиплету, br относится к широкому, brs относится к широкому синглету, brs относится к широкому мультиплету, и J относится к константе взаимодействия.

[0186]

Высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; условия измерения LCMS представляют собой нижеследующие. Наблюдаемое значение масс-спектрометрии [MS (m/z)] указано как MH^+ , и время удерживания указано как Rt (мин). Условия измерения, используемые для измерения, описаны для каждого из фактических значений измерения.

[0187]

Условия измерения A

Детектор: Agilent серии 1200, Agilent 6110 Quadrupole LC/MS

Колонка: SunFire C18 (3 × 30 мм, 2,5 мкм)

Растворитель:

Раствор A: 0,01% TFA/H₂O, раствор B: 0,01% TFA/MeCN

Условие градиента:

0,0-0,2 минуты; A/B=95:5

0,2-1,5 минуты; A/B=95:5-5:95 (линейный градиент)

1,5-2,8 минуты; A/B=5:95

Скорость потока; 1,5 мл/минута

УФ: 254 нм

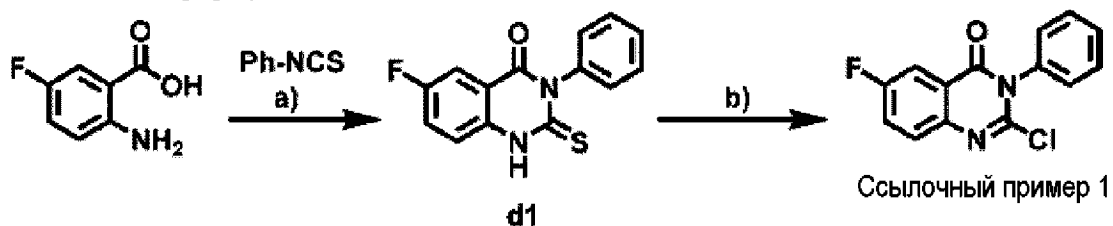
Температура колонки: 50°C

[0188]

Ссылочный пример 1

2-хлор-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 45]



[0189]

а) Получение 6-фтор-3-фенил-2-сульфанилиден-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (соединение d1)

Фенилизотиоцианат (2,02 г) добавляли к этанольному раствору (35 мл) 5-фторантраниловой кислоты (1,55 г) и N, N-диизопропилэтиламина (2,58 г). Смесь перемешивали в течение 8 часов при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали этанолом. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при комнатной температуре с получением соединения d1 (2,5 г).

LC-MS (условия измерения A), m/z; 457 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1,58

[0190]

б) Получение 2-хлор-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она (ссылочный пример 1)

Смесь соединения d1 (2,17 г), пентахлорида фосфора (4,16 г) и оксихлорида фосфора (18,3 г) перемешивали в течение 6 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционный раствор выливали в ледяную воду. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и промывали насыщенным солевым раствором, а затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ссылочного примера 1 (2,0 г).

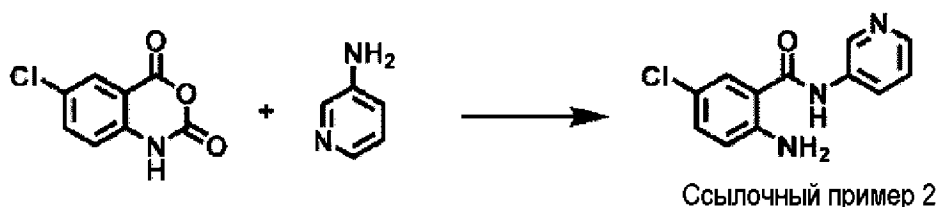
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,29-7,32 (2H, m), 7,52-7,61 (4H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 7,90-7,93 (1H, m).

[0191]

Ссылочный пример 2

2-амино-5-хлор-N-(пиридин-3-ил)бензамид

[Химическая формула 46]



[0192]

6-Хлор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион (400 мг) и пиридин-3-амин (950 мг) перемешивали в течение 5 часов при 110°C. Реакционный раствор очищали на колонке с аминосиликагелем (элюент; гексан: этилацетат) с получением ссылочного примера 2 (240 мг).

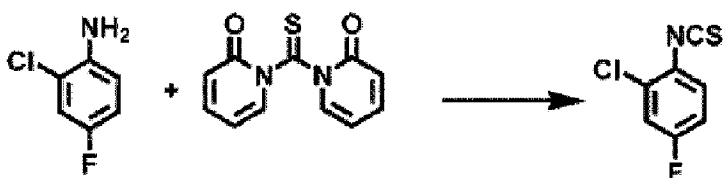
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: 6,54 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,25-7,27 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 7,73 (1H, d, J=1,6 Гц), 8,10-8,12 (1H, m), 8,30-8,31 (1H, m), 8,87 (1H, d, J=1,6 Гц), 10,27 (1H, s).

[0193]

Ссылочный пример 3

2-хлор-4-фтор-1-изотиоцианатобензол

[Химическая формула 47]



Ссылочный пример 3

[0194]

Дихлорметановый (10 мл) раствор 2-хлор-4-фторанилина (1,0 г) и 1,1'-карбонотионилди(пиридин-(1H)-она) (1,6 г) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением ссылочного примера 3 (1,3 г).

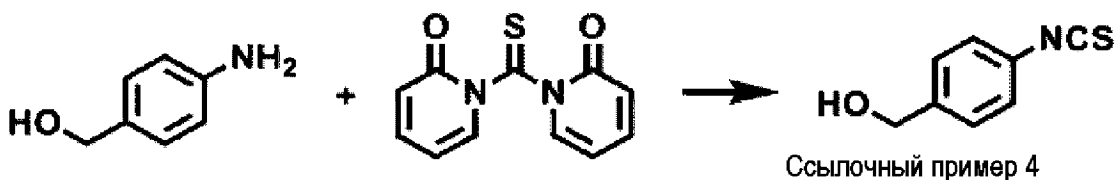
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,91-7,02 (1H, m), 7,13-7,28 (2H, m).

[0195]

Ссылочный пример 4

(4-изотиоцианатофенил)метанол

[Химическая формула 48]



Ссылочный пример 4

Дихлорметановый (400 мл) раствор (4-аминофенил)метанола (25,0 г) и 1,1'-карбонотионилди(пиридин-(1H)-она) (47,1 г) перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением ссылочного примера 4 (23,5 г).

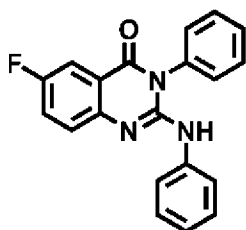
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 4,49 (2H, d, $J=5,6$ Гц), 5,30 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,40-7,35 (4H, m).

[0196]

Пример 1

2-анилино-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 49]



Раствор N-метилпирролидона (10 мл) ссылочного примера 1 (5 г) и анилина (5,1 г) перемешивали в течение 3 часов при 130°C. Реакционный раствор выливали в 0,2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (100 мл). Полученное твердое вещество

отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество суспендировали в метаноле, отфильтровывали и сушили с получением примера 1 (4,4 г).

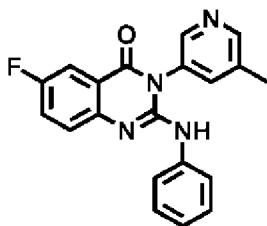
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,95 (1H, s), 7,09-7,14 (1H, m), 7,31-7,56 (8H, m), 7,62-7,71 (3H, m), 7,81-7,84 (1H, m).

[0197]

Пример 2

2-анилино-6-фтор-3-(5-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 50]



Бис(триметилсилил)амид лития (91 мг) добавляли к диметилсульфоксидному (1 мл) раствору сылочного примера 1 (50 мг) и 5-метилпиридин-3-амин (59,1 мг). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Неочищенный продукт получали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением примера (20,0 мг).

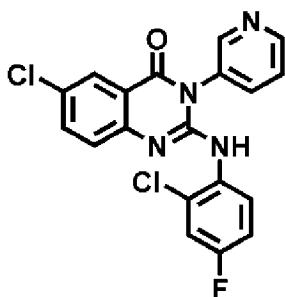
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,43 (3H, s), 7,05 (1H, t, $J=7,3$ Гц), 7,25 (2H, t, $J=7,6$ Гц), 7,34 (1H, td, $J=8,4, 2,8$ Гц), 7,38-7,47 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,72 (1H, dd, $J=8,2, 2,7$ Гц), 8,43 (1H, s), 8,58 (1H, s).

[0198]

Пример 3

6-хлор-2-(2-хлор-4-фторанилино)-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 51]



Диметилформамидный (2 мл) раствор сылочного примера 2 (100 мг), сылочного примера 3 (76,0 мг), бромида меди (57,9 мг) и триэтиламина (40,9 мг) перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением примера 3 (10,1 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,35 (1H, s), 7,04-7,12 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J=8,5$ Гц),

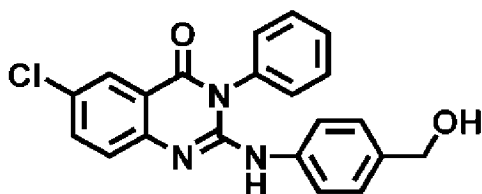
7,61-7,68 (2H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J=2,4$ Гц), 8,56-8,63 (1H, m), 8,74 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 8,89 (1H, d, $J=3,7$ Гц).

[0199]

Пример 4

6-хлор-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 52]



Реакцию проводили так же, как в примере 3, с использованием соответствующего исходного соединения (ссылочный пример 4) с получением примера 4.

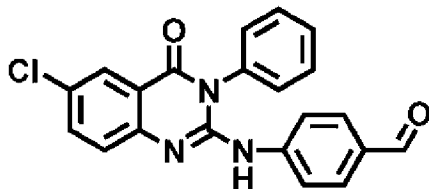
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ : 4,45 (2H, d, $J=5,2$ Гц), 5,13 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 7,24 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 7,32 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,39-7,41 (2H, m), 7,49-7,67 (7H, m), 7,88 (1H, d, $J=2,4$ Гц).

[0200]

Пример 5

4-[(6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино]бензальдегид

[Химическая формула 53]



Диоксид марганца (851 мг) добавляли к дихлорметановому (3 мл) раствору примера 4 (370 мг). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера 5 (368 мг).

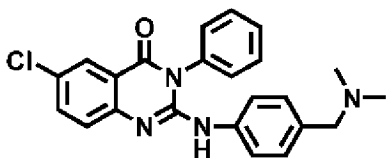
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ : 7,46 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,50 (2H, d, $J=6,7$ Гц), 7,53-7,63 (3H, m), 7,72-7,84 (5H, m), 7,93 (1H, d, $J=2,4$ Гц), 8,00 (1H, s), 9,88 (1H, s).

[0201]

Пример 6

6-хлор-2-{4-[(диметиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 54]



Триацетоксиборгидрид натрия (60 мг) добавляли к дихлорметановому (1 мл) раствору примера 5 (50 мг) и 10% раствору диметиламина в THF (0,13 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением примера 6 (17 мг).

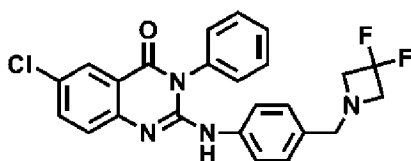
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ : 2,11 (6H, s), 3,32 (2H, s), 7,18 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 7,33 (1H, d, $J=9,2$ Гц), 7,40 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,46-7,51 (3H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,65 (1H, dd, $J=9,2, 2,4$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=2,4$ Гц).

[0202]

Пример 30

6-хлор-2-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 55]



Уксусную кислоту (0,64 г) добавляли к диметилсульфоксидному (12 мл) раствору примера 5 (1 г), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (0,69 г) и N, N-диизопропилэтиламина (0,67 г). Смесь перемешивали в течение 20 минут при 60°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,13 г) и смесь перемешивали в течение 6 часов при 60°C. Реакционный раствор выливали в 0,5 моль/л водный раствор гидроксида натрия. Элюированное твердое вещество отфильтровывали. После высушивания неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан: этилацетат) с получением примера 30 (0,98 г).

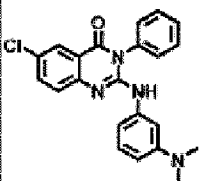
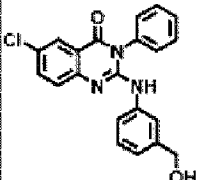
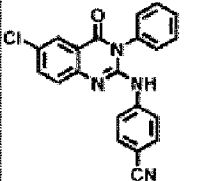
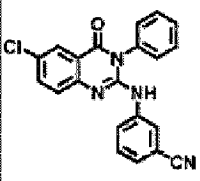
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ : 3,55 (4H, t, $J=12,3$ Гц), 3,66 (2H, s), 7,21 (2H, d, $J=8,7$ Гц), 7,33 (1H, d, $J=9,1$ Гц), 7,42 (2H, d, $J=8,7$ Гц), 7,46-7,53 (3H, m), 7,53-7,63 (4H, m), 7,66 (1H, dd, $J=8,9, 2,5$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=2,3$ Гц).

[0203]

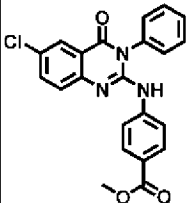
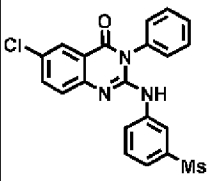
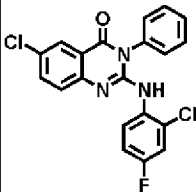
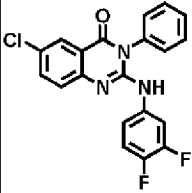
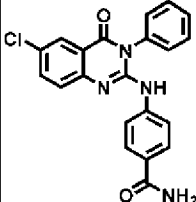
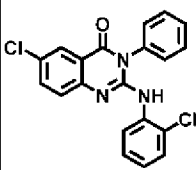
Примеры 7-188

Реакции/обработку проводили так же, как в примерах 1-6, с использованием соответствующего исходного вещества соединения для получения соединений, показанных в таблице 1.

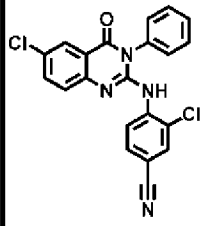
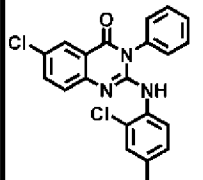
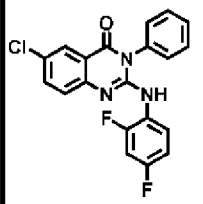
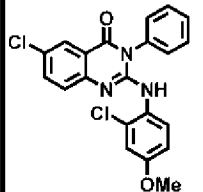
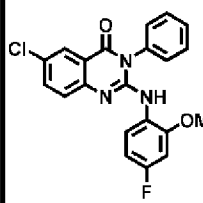
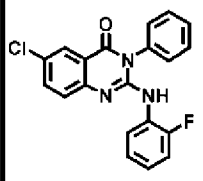
[Таблица 1-1]

Пример	Структурная формула	^1H NMR
7		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (6H, s), 6.46 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48–7.50 (2H, m), 7.54–7.68 (4H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.8 Hz).
8		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.01 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41–7.44 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54–7.55 (1H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.59–7.70 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz).
9		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.21 (1H, s), 7.26–7.42 (2H, m), 7.52–7.60 (3H, m), 7.64–7.70 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).
10		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (1H, s), 7.39–7.44 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56–7.59 (1H, m), 7.64–7.73 (4H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 8.15–8.16 (1H, m).

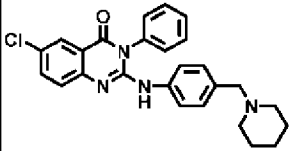
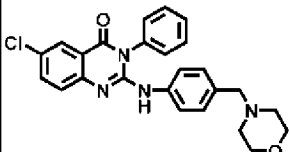
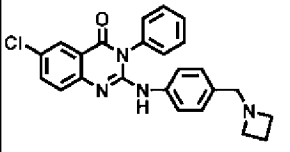
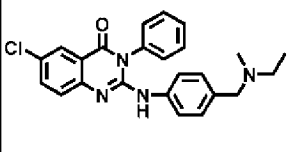
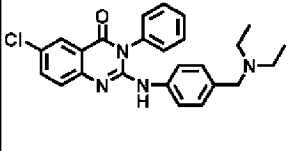
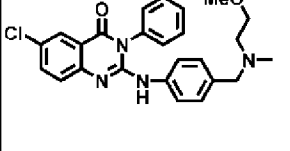
[Таблица 1-2]

11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48–7.50 (2H, m), 7.55–7.74 (6H, m), 7.86–7.91 (4H, m).
12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.18 (3H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50–7.52 (2H, m), 7.56–7.61 (5H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.91–7.94 (2H, m), 8.09 (2H, s).
13		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.60 (1H, s), 6.98–7.11 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55–7.74 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz).
14		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94 (1H, s), 6.88–6.93 (1H, m), 7.06 (1H, q, J = 9.2 Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58–7.71 (4H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz).
15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50–7.52 (2H, m), 7.58–7.63 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.79–7.82 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz).
16		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (1H, s), 7.00 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.31–7.35 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59–7.72 (4H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz).

[Таблица 1-3]

17		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.54–7.58 (2H, m), 7.61–7.74 (5H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.11 (1H, d, J = 8.5 Hz).
18		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.0, 1.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59–7.63 (2H, m), 7.66–7.70 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz).
19		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.12 (1H, s), 6.78–6.83 (1H, m), 6.88–6.98 (1H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57–7.71 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40–8.47 (1H, m).
20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.84–6.91 (2H, m), 7.41–7.46 (3H, m), 7.55–7.71 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.45 (1H, t, J = 7.3 Hz).
21		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 6.53 (1H, dd, J = 10.1, 2.7 Hz), 6.72 (2H, td, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56–7.71 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.5, 6.1 Hz).
22		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.17–7.23 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.57–7.68 (4H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[Таблица 1-4]

23		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.28–2.37 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46–7.52 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.29–2.36 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45–7.52 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
25		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.90–1.99 (2H, m), 3.07 (4H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.45–7.50 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).
26		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36–7.43 (2H, m), 7.44–7.51 (3H, m), 7.52–7.70 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0.95 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.42 (4H, q, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.12 (3H, s), 2.45–2.53 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.38–3.46 (4H, m), 7.17–7.20 (2H, m), 7.25–7.41 (3H, m), 7.43–7.51 (3H, m), 7.51–7.69 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[Таблица 1-5]

29		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.24 (4H, s), 3.42 (2H, s), 4.58 (4H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.43–7.69 (7H, m), 7.87 (1H, s).
30		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.55 (4H, t, J = 12.3 Hz), 3.66 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 7.53–7.63 (4H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
31		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (6H, s), 2.85 (4H, s), 3.47 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.53–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
32		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.71 (2H, td, J = 6.0, 1.9 Hz), 3.43 (2H, td, J = 6.0, 1.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
33		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.12 (2H, dd, J = 5.7, 1.6 Hz), 3.50 (2H, s), 5.11 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
34		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30 (3H, s), 3.20 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.64 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.64 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.7 Hz).

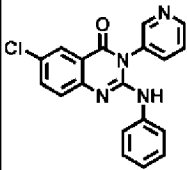
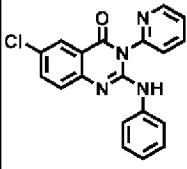
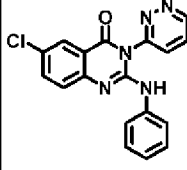
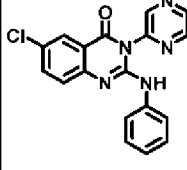
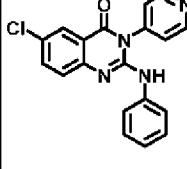
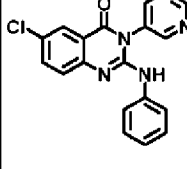
[Таблица 1-6]

35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.03–3.17 (2H, m), 3.45–3.58 (4H, m), 5.05–5.24 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44–7.52 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.76–2.92 (1H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.50 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 56.9, 5.3 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz).
37		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.12 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.51 (2H, s), 3.89–3.99 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.50 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
38		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.74 (2H, td, J = 15.5, 4.4 Hz), 3.55 (2H, s), 6.11 (1H, tt, J = 55.7, 4.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 7.54–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).
39		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.17 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49–7.60 (5H, m), 7.75 (1H, dd, J = 4.8, 8.8 Hz), 7.81 (4H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (1H, s).
40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.87–6.90 (1H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48–7.63 (6H, m), 7.71 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).

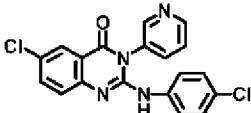
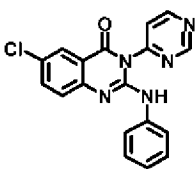
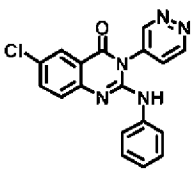
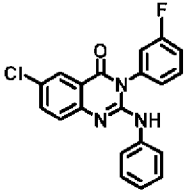
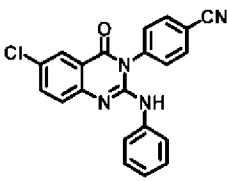
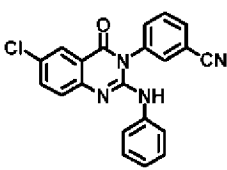
[Таблица 1-7]

41		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.65 (3H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50–7.52 (2H, m), 7.56–7.61 (5H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.91–7.94 (2H, m), 8.09 (2H, s)
42		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (1H, s), 7.27–7.43 (2H, m), 7.52–7.60 (3H, m), 7.64–7.70 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).
43		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.55–7.68 (3H, m), 7.80 (2H, d, J = 11.6 Hz), 8.53 (1H, s).
44		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.37 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.47–7.53 (4H, m), 7.56–7.65 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.54 (1H, br s).
45		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (1H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60–7.73 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.74 (1H, d, J = 3.0 Hz).
46		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, s), 7.12 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.35–7.46 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57–7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz).

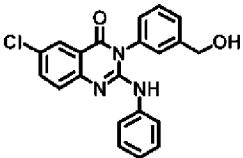
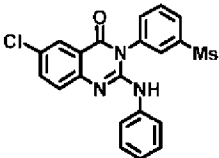
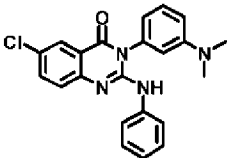
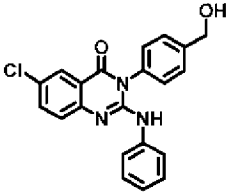
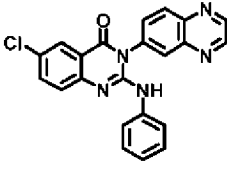
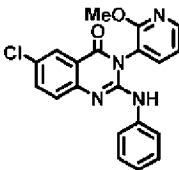
[Таблица 1-8]

47		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.47 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.60–7.64 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.71–8.74 (1H, m), 8.86–8.89 (1H, m).
48		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.29–7.34 (3H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.07–8.12 (1H, m), 8.70–8.71 (1H, m).
49		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.30–7.37 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.69–7.72 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02–8.11 (2H, m), 8.19 (1H, s), 9.43 (1H, d, J = 4.0 Hz).
50		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.36 (3H, m), 7.44 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81–8.82 (1H, m), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.00 (1H, s).
51		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28–7.33 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.60–7.67 (3H, m), 7.88–7.92 (2H, m), 8.86 (2H, s).
52		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.31–7.36 (3H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, s), 9.04 (2H, s), 9.36 (1H, s).

[Таблица 1-9]

53		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.36 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 4.3 Hz).
54		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39–7.54 (7H, m), 7.74–7.76 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.82 (1H, s).
55		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.60 (1H, s), 7.24–7.26 (1H, m), 7.38–7.40 (2H, m), 7.48–7.53 (2H, m), 7.58–7.62 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.4 Hz).
56		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.89–7.93 (1H, m), 8.10–8.12 (3H, m), 8.16–8.18 (1H, m), 8.20–8.25 (1H, m), 8.27–8.33 (3H, m), 8.42–8.49 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 2.8 Hz).
57		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.14–7.17 (1H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43–7.46 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.14–7.17 (3H, m).
58		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.10 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29–7.33 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87–7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1H, s).

[Таблица 1-10]

59		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.35 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.06–7.10 (1H, m), 7.27–7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.46–7.51 (4H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
60		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.29–7.33 (3H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.87–7.89 (4H, m), 8.09–8.12 (2H, m).
61		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.94 (6H, s), 6.70–6.72 (1H, m), 6.82–6.83 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28–7.41 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
62		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.63 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.27–7.34 (3H, m), 7.42–7.47 (4H, m), 7.53 (3H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
63		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.09 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.91–7.98 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.06 (2H, d, J = 9.2 Hz).
64		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.67 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.51–7.65 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz).

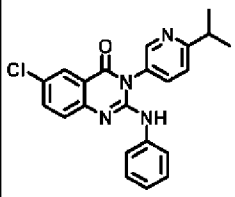
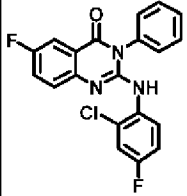
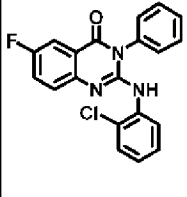
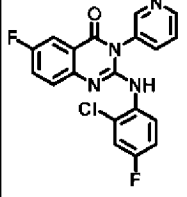
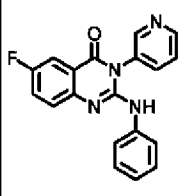
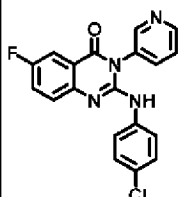
[Таблица 1-11]

65		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.35 (3H, m), 7.40–7.52 (4H, m), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, s).
66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.90–7.20 (1H, m), 7.20–7.57 (3H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.81–7.98 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 77.5 Hz), 9.31–9.60 (2H, m).
67		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.11 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29–7.33 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55–7.61 (2H, m), 7.66–7.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, s).
68		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (3H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.31–7.38 (3H, m), 7.46–7.52 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz).
69		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 5.97 (1H, s), 7.11–7.14 (1H, m), 7.32–7.36 (3H, m), 7.48–7.62 (7H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz).
70		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.31–7.35 (1H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57–7.64 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz).

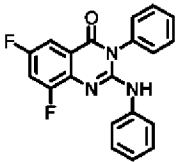
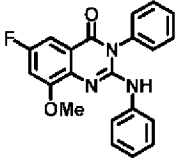
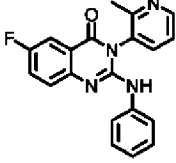
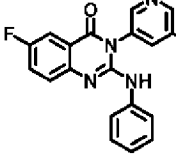
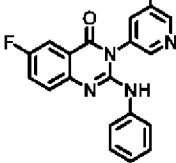
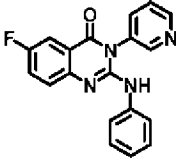
[Таблица 1-12]

71		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.31–7.35 (2H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57–7.64 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz).
72		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.56 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.8 Hz).
73		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21–7.25 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.43–7.52 (4H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.87 (1H, s).
74		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (1H, s), 7.08–7.13 (1H, m), 7.25–7.32 (2H, m), 7.35–7.39 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 8.00 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).
75		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.71 (1H, s), 7.11–7.17 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.56 (1H, td, J = 5.2, 2.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz).
76		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.82 (1H, s), 7.03–7.09 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.36–7.44 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz).

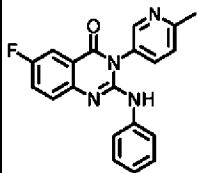
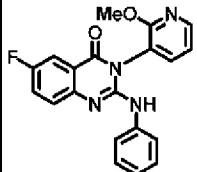
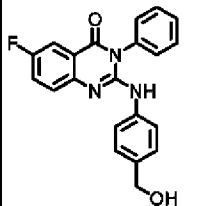
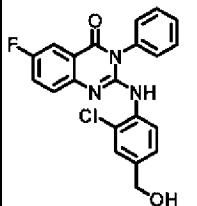
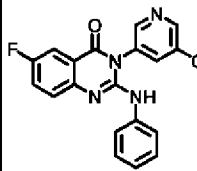
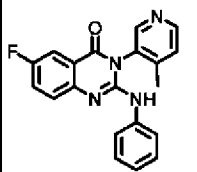
[Таблица 1-13]

77		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.12–3.19 (1H, m), 5.78 (1H, s), 7.04–7.10 (1H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.36–7.43 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz).
78		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 7.06–7.11 (2H, m), 7.40–7.72 (8H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 8.68–8.72 (1H, m).
79		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.79 (1H, s), 6.98–7.03 (1H, m), 7.27–7.46 (5H, m), 7.56–7.72 (4H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 8.4 Hz).
80		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.20–7.34 (2H, m), 7.42–7.73 (5H, m), 7.80–7.88 (1H, m), 7.95–8.06 (1H, m), 8.64–8.79 (2H, m).
81		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (1H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.39–7.44 (1H, m), 7.46–7.48 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 9.2 Hz), 7.61–7.64 (1H, m), 7.79–7.82 (2H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).
82		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.35 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 7.45–7.62 (4H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.67–7.79 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.9 Hz).

[Таблица 1-14]

83		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.08 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.46–7.72 (10H, m).
84		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.21 (2H, td, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.24–7.33 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 7.54–7.65 (5H, m).
85		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 5.71 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.24–7.29 (2H, m), 7.32–7.49 (5H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz).
86		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04–7.12 (1H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.33–7.39 (3H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.47 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz).
87		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.16–7.32 (4H, m), 7.32–7.49 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.41 (1H, s).
88		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.98–7.03 (1H, m), 7.14–7.24 (4H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.35–7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.91 (1H, s).

[Таблица 1-15]

89		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.02–7.08 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.33 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.37–7.47 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).
90		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.30–7.39 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.53–7.64 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.7 Hz).
91		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33–7.44 (4H, m), 7.50 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.52–7.67 (5H, m).
92		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 7.53–7.72 (7H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz).
93		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, br s), 7.06–7.11 (1H, m), 7.27 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.32–7.39 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.70–7.75 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, s).
94		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.48 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[Таблица 1-16]

95		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.80 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, s).
96		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, td, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.51 (1H, d, J = 5.5 Hz).
97		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.77 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.37-7.47 (4H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 3.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz).
98		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.16 (3H, s), 7.47-7.52 (3H, m), 7.53-7.70 (5H, m), 7.80 (4H, s), 7.97 (1H, s).
99		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09-7.15 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 8.71-8.73 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.2 Hz).
100		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.11 (6H, s), 3.31 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33-7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51-7.66 (5H, m).

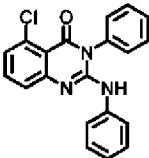
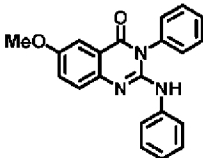
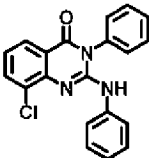
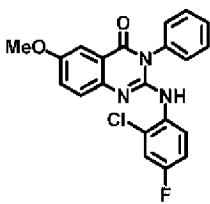
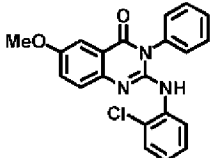
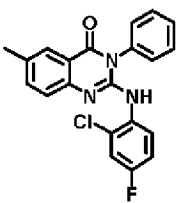
[Таблица 1-17]

101		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.37 (2H, d, J = 5.0 Hz), 1.41–1.52 (4H, m), 2.28 (4H, s), 3.33 (2H, d, J = 18.7 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31–7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
102		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.29–2.35 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.44 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
103		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.91–1.98 (2H, m), 3.07 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.41 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
104		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32–7.44 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.67 (5H, m).
105		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0.95 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.46 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32–7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
106		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.67 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.07–3.26 (3H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.25 (2H, ddd, J = 39.7, 13.0, 5.0 Hz), 7.43–7.53 (5H, m), 7.53–7.64 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 10.43 (1H, s).

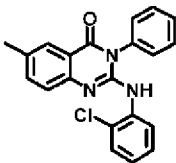
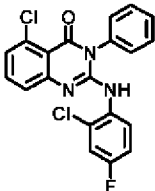
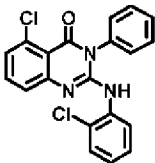
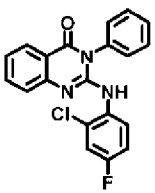
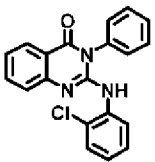
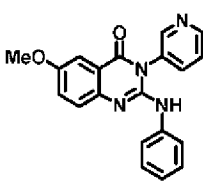
[Таблица 1-18]

107		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.95 (4H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31–7.40 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43–7.51 (3H, m), 7.51–7.66 (4H, m).
108		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.55 (4H, t, J = 12.6 Hz), 3.65 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.35–7.45 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
109		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.15 (6H, s), 2.85 (4H, s), 3.48 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32–7.40 (4H, m), 7.46–7.51 (2H, m), 7.51–7.66 (5H, m).
110		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.71 (2H, td, J = 6.0, 2.1 Hz), 3.43 (2H, td, J = 6.0, 2.1 Hz), 3.47 (2H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34–7.41 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.64 (5H, m).
111		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.33 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.12 (2H, dd, J = 5.9, 1.8 Hz), 3.50 (2H, s), 5.10 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34–7.41 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.65 (5H, m).
112		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 7.53 (3H, s), 7.56–7.69 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.2 Hz).

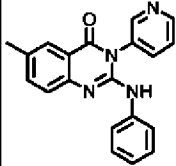
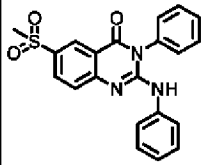
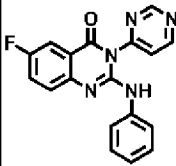
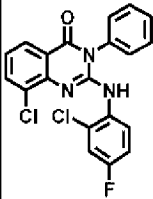
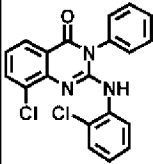
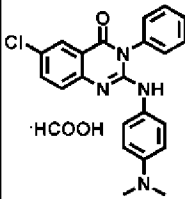
[Таблица 1-19]

113		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.97 (1H, s), 7.10–7.14 (1H, m), 7.25–7.27 (1H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.42–7.53 (6H, m), 7.60–7.69 (3H, m).
114		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 5.89 (1H, s), 7.07–7.10 (1H, m), 7.29–7.34 (3H, m), 7.42–7.52 (5H, m), 7.58–7.71 (3H, m).
115		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.13 (1H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.18–7.21 (1H, m), 7.33–7.37 (2H, m), 7.41–7.44 (2H, m), 7.63–7.72 (5H, m), 7.78–7.80 (1H, m), 8.10–8.12 (1H, m).
116		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.05–7.10 (2H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.44–7.53 (3H, m), 7.60–7.70 (4H, m), 8.73–8.77 (1H, m).
117		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.96–7.00 (1H, m), 7.27–7.29 (1H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.53–7.55 (1H, m), 7.61–7.71 (4H, m), 8.81–8.83 (1H, m).
118		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.00 (1H, s), 8.75–8.79 (1H, m).

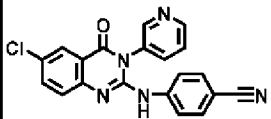
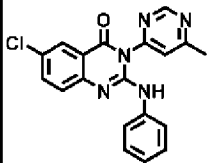
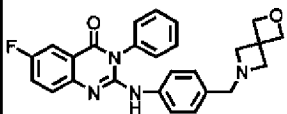
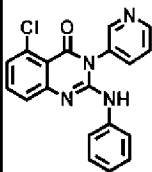
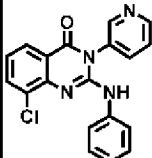
[Таблица 1-20]

119		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.77 (1H, s), 6.97–7.01 (1H, m), 7.27–7.29 (1H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.01 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 8.4 Hz).
120		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 7.06–7.09 (2H, m), 7.29–7.31 (1H, m), 7.44–7.46 (3H, m), 7.51–7.70 (4H, m), 8.65–8.69 (1H, m).
121		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).
122		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (1H, s), 7.06–7.11 (2H, m), 7.30–7.33 (1H, m), 7.45–7.47 (2H, m), 7.54–7.56 (1H, m), 7.61–7.73 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.74–8.80 (1H, m).
123		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (s, 1H), 6.98–7.02 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 3H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.56–7.73 (m, 5H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.83–8.85 (m, 1H).
124		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 5.67 (1H, s), 7.08–7.12 (1H, m), 7.30–7.34 (3H, m), 7.47–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.60–7.63 (1H, m), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.4 Hz).

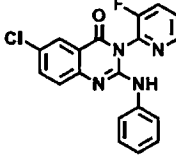
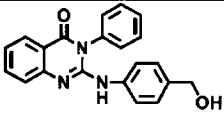
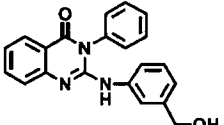
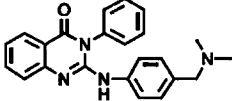
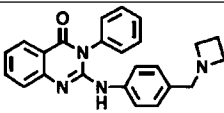
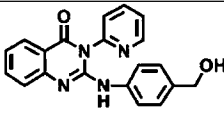
[Таблица 1-21]

125		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 5.69 (1H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.44–7.52 (4H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.78–7.81 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.4 Hz).
126		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.23 (3H, s), 7.12 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.55–7.66 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz).
128		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.17–7.28 (4H, m), 7.46–7.58 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.91 (1H, s), 14.03 (1H, br s).
129		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 (1H, s), 7.05–7.16 (2H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.43–7.45 (2H, m), 7.63–7.73 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.13–9.17 (1H, m).
130		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.00–7.06 (2H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.38–7.46 (3H, m), 7.63–7.73 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 9.17 (1H, d, J = 9.6 Hz).
131		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (6H, s), 6.66 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.17 – 7.24 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 – 7.48 (2H, m), 7.54 – 7.62 (4H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.8 Hz).

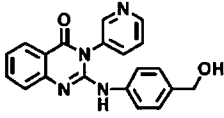
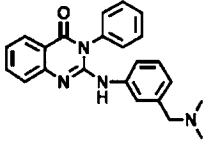
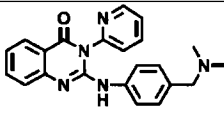
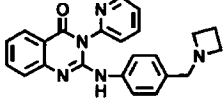
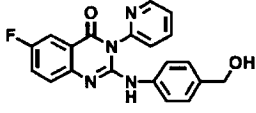
[Таблица 1-22]

132		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59–7.68 (1H, m), 7.69–7.80 (5H, m), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, s), 8.72 (2H, d, J = 9.8 Hz).
133		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32–7.37 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.48–7.52 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.25 (1H, d, J = 0.9 Hz).
134		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.24 (4H, s), 3.42 (2H, s), 4.58 (4H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34–7.40 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.64 (5H, m).
135		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s), 7.12–7.16 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.42–7.54 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 4.8 Hz, Hz, 8.0 Hz), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).
136		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s), 7.12–7.16 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.42–7.54 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 4.8 Hz, Hz, 8.0 Hz), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).

[Таблица 1-23]

127		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).
137		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.24–7.20 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67–7.55 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz).
138		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.14 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26–7.21 (2H, m), 7.35–7.31 (3H, m), 7.49–7.45 (3H, m), 7.68–7.55 (4H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz).
139		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.12 (6H, s), 3.17 (2H, J = 5.2 Hz), 7.25–7.18 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (4H, dd, J = 81.8 Hz, 7.2 Hz), 7.68–7.54 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz).
140		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (4H, t, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.60–7.55 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz).
141		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 5.12 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 7.25–7.21 (3 H, m), 7.30 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, J = 7.6 Hz, 5.2 Hz), 7.69–7.694 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[Таблица 1-24]

142		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.25–7.20 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68–7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.99–7.94 (2H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 1.6 Hz).
143		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 7.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.49–7.44 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.37 (2H, s), 2.14 (6H, s).
144		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.12 (6H, s), 3.31 (2H, s), 7.25–7.17 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 6.0 Hz), 7.69–7.65 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz).
145		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.97–1.93 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61–7.58 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.0 Hz).
146		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.13 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41–7.35 (3H, m), 7.64–7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.09 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz).

[Таблица 1-25]

147		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, q, J = 5.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57–7.52 (1H, m), 7.65–7.61 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.99–7.96 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz).
148		^1H NMR: (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40–7.34 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.59–7.54 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.64–7.62 (1H, m).
149		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.14 (6H, s), 3.29 (2H, s), 7.25–7.20 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.69–7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.72 (1H, d, J = 3.6 Hz).
150		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.00–1.93 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40–7.36 (3H, m), 7.59–7.54 (1H, m), 7.65–7.63 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.73–8.69 (2H, m).
151		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.14 (6H, s), 3.30 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36–7.33 (2H, m), 7.50–7.42 (4H, m), 7.59–7.53 (3H, m), 7.64–7.60 (2H, m).
152		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.96–1.90 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.39–7.33 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59–7.54 (3H, m), 7.64–7.60 (2H, m).

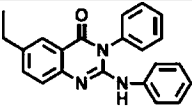
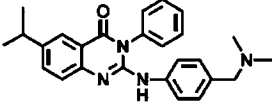
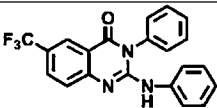
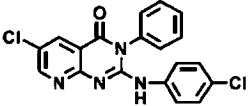
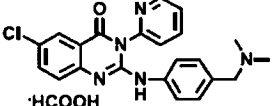
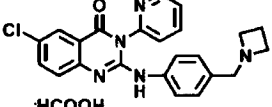
[Таблица 1-26]

153		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.00–1.93 (2H, m), 3.11 (4H, t, J = 6.78 Hz), 3.48 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68–7.61 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 4.4 Hz).
154		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.93–1.92 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 6.8 Hz), 3.45 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39–7.35 (3H, m), 7.66–7.53 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.11–8.06 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz).
155		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.15 (6H, s), 3.32 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, q, J = 4.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60–7.55 (1H, m), 7.66–7.62 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.00–7.97 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.73 (1H, d, J = 6.4 Hz).
156		^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.65 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.92 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54–7.48 (3H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz).
157		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.15 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64–7.61 (1H, m), 7.72–7.67 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.12 (1H, dt, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz).

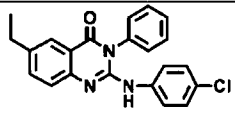
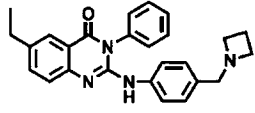
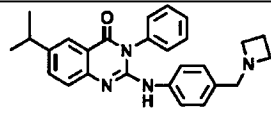
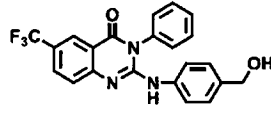
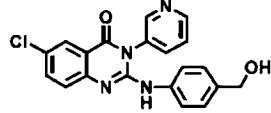
[Таблица 1-27]

158		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.13 (6H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.24 (2H, m), 7.46 (4H, dd, J = 17.6 Hz, 7.7 Hz), 7.59-7.53 (2H, m), 7.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).
159		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.98 (1H, dt, J = 13.8 Hz, 6.9 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.63-7.58 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz).
160		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 13.9 Hz, 6.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.31-7.26 (4H, m), 7.48 (4H, t, J = 7.2 Hz), 7.63-7.56 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz).
161		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.28 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.44 (4H, m), 7.74-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.2 Hz).
162		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.68 (6H, s), 4.03 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 7.56-7.49 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.72-7.64 (4H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s).
163		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.44-2.36 (2H, m), 3.91 (4H, t, J = 7.8 Hz), 4.12 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 7.51-7.49 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.72-7.65 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.55 (1H, s).

[Таблица 1-28]

164		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 7.05 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.30–7.27 (4H, m), 7.50–7.47 (4H, m), 7.59–7.53 (2H, m), 7.63–7.61 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz).
165		^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.62 (6H, s), 3.02 (1H, dt, J = 13.9 Hz, 6.8 Hz), 3.91 (2H, s), 6.04 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42–7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.67–7.64 (3H, m), 7.71–7.68 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.1 Hz).
166		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64–7.56 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 2.5 Hz), 8.18 (1H, s).
167		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.72–7.66 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.5 Hz).
168		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.19 (6H, s), 3.45 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45–7.42 (2H, m), 7.64–7.61 (1H, m), 7.72–7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.15–8.09 (2H, m), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz).
169		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09–2.02 (2H, m), 3.48–3.40 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64–7.61 (1H, m), 7.71–7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz).

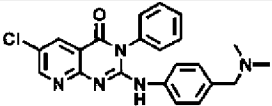
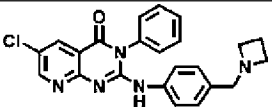
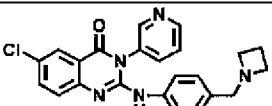
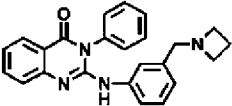
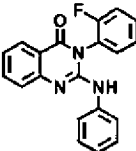
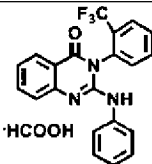
[Таблица 1-29]

170		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.48 (3H, dd, J = 9.6 Hz, 8.1 Hz), 7.58-7.54 (4H, m), 7.60 (2H, dd, J = 8.1 Hz, 6.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).
171		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.99-1.93 (2H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 13.0 Hz, 7.9 Hz), 7.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.77 (1 H, s).
172		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.98-1.95 (2H, m), 2.99-2.97 (1H, m), 3.13 (4H, s), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.62-7.55 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz).
173		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.07 Hz), 8.17 (1H, s).
174		^1H NMR: (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.15 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.00-7.99 (2H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.73 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.3 Hz).

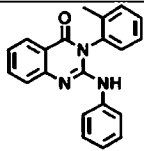
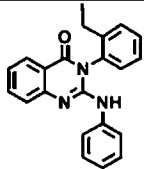
[Таблица 1-30]

175		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 13.7 Hz, 6.9 Hz), 7.34–7.29 (3H, m), 7.50–7.46 (3H, m), 7.57–7.52 (3H, m), 7.63–7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz).
176		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53–7.51 (4H, m), 7.64–7.57 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J = 12 Hz, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, s).
177		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.16 (6H, s), 8.18 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.46–7.42 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63–7.56 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz).
178		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.96 (2H, p, J = 7.0 Hz), 3.08 (4H, t, 6.8 Hz), 3.47 (2H, s), 7.21 (2H, d, 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, 8.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.65–7.55 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.17 (1H, s).
179		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.48 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.65–7.58 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz).
180		^1H NMR: (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.19 (6H, s), 3.42 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (2H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (2H, s).

[Таблица 1-31]

181		^1H NMR: (500 MHz, CD_3OD) δ : 2.29 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (4H, t, J = 8.7 Hz), 7.72–7.64 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.69 (1H, d, J = 3.0 Hz).
182		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 1.95–2.02 (2H, m), 3.14 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.63–7.58 (3H, m), 8.28 (2H, d, J = 2.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz).
183		^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 2.12–2.05 (2H, m), 3.50–3.43 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.75 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 5.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 4.4 Hz).
184		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 1.94 (2H, quin, J =7.0 Hz), 3.10 (4H, t, J =7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 7.24–7.18 (2H, m), 7.40–7.28 (4H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.68–7.35 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz,).
185		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 7.09 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.31 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.40–7.44 (1H, m), 7.47–7.51 (3H, m), 7.60–7.66 (2H, m), 7.67–7.70 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 8.00 (1H, s).
186		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 7.11 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.21–7.25 (1H, m), 7.30 (3H, q, J = 7.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.64–7.69 (1H, m), 7.76–7.83 (3H, m), 7.91–8.00 (3H, m).

[Таблица 1-32]

187		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.11 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.22–7.34 (4H, m), 7.39–7.50 (7H, m), 7.65–7.69 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz).
188		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.39 (2H, s), 6.56–6.60 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.17–7.29 (5H, m), 7.69 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 9.62 (1H, s).

[0204]

Экспериментальные примеры

Хотя результаты фармакологических испытаний репрезентативных соединений по изобретению показаны ниже для объяснения фармакологического действия соединений, настоящее изобретение не ограничивается экспериментальными примерами.

[0205]

Экспериментальный пример 1: Тест измерения активности подавления гипервозбуждения нерва с использованием первичной культуры нейронов крыс

(1) Первичная культура нейронов плода крысы

Кору головного мозга извлекали из эмбриональных крыс Wistar 18-го дня (Charles River Laboratories Japan) и клетки выделяли и подвергали культивированию. В частности, плод получали от беременных крыс, которых усыпляли ингаляцией CO_2 . Мозг плода экстрагировали охлажденным льдом 10 mM Hepes (Thermo Fisher Scientific, cat# 15630-080)/1 mM пирувата натрия (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 190-14881)/0,49 масс./об.% D(+) глюкоза (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 079-05511)-содержащим буфером Хенкса (HBSS) (Thermo Fisher Scientific, cat# 14175-095). Затем кору головного мозга извлекали под стереомикроскопом. Ткань диспергировали путем инкубации в течение 5 минут при 37°C в среде с папаином 0,3 мг/мл (Sigma-Aldrich, cat# P4762), 0,1 мг/мл ДНКазы I (Roche, cat# 11284932001) и 5 mM хлорида магния. Реакцию диспергирования суспендировали, добавляя среду, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки. После промывания HBSS ткань физически диспергировали пипетированием. Сгустки клеток удаляли посредством клеточного сита 70 мкм (Becton Dickinson, cat# 352350) для получения суспензии нейронов. Суспензию центрифугировали в течение 4 минут при 1000 об/мин для удаления надосадочной жидкости. После ресуспендирования клеток в небольшом количестве HBSS клетки подсчитывали. Нейроны разводили в среде для достижения плотности 3×10^4 клеток на лунку и высевали на 384-луночный планшет (Corning, cat# 356697), покрытый поли-D-лизином. В качестве среды использовали среду Neurobasal Electro (Thermo Fisher Scientific, cat# A14098-01), содержащую GlutaMAX (Thermo Fisher Scientific, cat# 35050061), пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher

Scientific, cat# 15140-122), и 2% B27 Electro Supplement (Thermo Fisher Scientific, cat# A14097-01). Высеянные клетки культивировали в течение 15-17 дней в инкубаторе при 37°C под 5% CO₂. На следующий день после посева клеток культуральный раствор заменяли свежей средой, содержащей 3 мкМ цитарабина (Sigma-Aldrich, cat# C1768). После этого 2/3 среды заменяли свежей средой (без цитарабина) один раз каждые 3-4 дня.

[0206]

(2) Обработка флуоресцентным кальциевым зондом, добавление соединения и оценка концентрации внутриклеточного кальция

Весь культуральный раствор удаляли на 15-17 день культивирования. Добавляли 30 мкл среды для измерения, содержащей флуоресцентный кальциевый зонд (Molecular Device, название продукта: FLIPR Calcium 6 Assay Bulk Kit, cat# R8191). Культуру оставляли стоять от 2 до 4 часов, а затем подвергали измерению. В качестве среды для измерения использовали 20 mM Hepes (Thermo Fisher Scientific, cat# 15630-080) и 0,1% бычий сывороточный альбумин (Sigma-Aldrich, cat# A9576)-содержащий буфер Хенкса (Thermo Fisher Scientific, cat# 14065-056).

[0207]

Исследуемые соединения серийно разбавляли раствором диметилсульфоксида (DMSO) до конечной концентрации от 0,1 до 30 мкМ. Сначала соединения разбавляли DMSO до 333-кратной концентрации конечной концентрации, и затем разбавляли средой для измерений для получения концентрата с 5-кратной концентрацией конечной концентрации.

[0208]

Интенсивность флуоресценции кальциевого зонда измеряли с течением времени с помощью FDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) для оценки изменения концентрации внутриклеточного кальция. Соединения добавляли с помощью FDSS7000EX. Через 120 секунд после добавления 10 мкл исследуемых соединений, добавляли 10 мкл 4-аминопиридина (конечная концентрация 100 мкМ) (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 016-02781) для добавления 6 минут и 30 секунд измерения интенсивности флуоресценции. Амплитуду колебаний кальция, индуцированных 4-аминопиридином, количественно определяли как индикатор нервного возбуждения. При 100% в качестве средней амплитуды лунок, обработанных DMSO в качестве контроля, определяли ингибирующую активность (%) при каждой концентрации серийных разведений исследуемых соединений и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) или степень ингибирования (%) при определенной концентрации для каждого исследуемого соединения. В таблице 2 приведены данные об ингибирующей активности репрезентативных соединений.

[Таблица 2-1]

Приме р	IC ₅₀	Приме р	IC ₅₀	Приме р	IC ₅₀	Приме р	IC ₅₀
1	0,4	48	0,9	95	9,7	142	28%@30мк

							M
2	1,1	49	1,7	96	18,0	143	6,7
3	0,2	50	4,3	97	7,0	144	13%@10МК M
4	0,8	51	3,6	98	17,3	145	15%@30МК M
5	22,1	52	2,0	99	3,1	146	20%@30МК M
6	43%@30МК M	53	19,1	100	14%@10МК M	147	47%@30МК M
7	1,8	54	28,5	101	0,4%@30М кМ	148	7,6
8	1,2	55	7,3	102	2,4	149	10%@10МК M
9	83%@1МК M	56	0,7	103	33%@30МК M	150	0,3%@30М кМ
10	7,2	57	7,6	104	16%@10МК M	151	7,8
11	86%@0,1М кМ	58	4,6	105	41%@10МК M	152	7,0
12	0,4	59	59%@0,1М кМ	106	35%@0,1М кМ	153	17%@30МК M
13	1,6	60	2,6	107	78%@0,1М кМ	154	7%@0,1МК M
14	0,3	61	2,6	108	2,2	155	6%@10МК M
15	0,8	62	0,8	109	7,9	156	7,4
16	3,3	63	0,3	110	25%@10МК M	157	19%@30МК M
17	5,9	64	1,1	111	83%@0,1М кМ	158	17%@30МК M
18	85%@1МК M	65	1,1	112	4,6	159	7,9

19	1,2	66	10,2	113	6,8	160	25,4
20	63% @ 1мк М	67	0,2	114	2,7	161	22% @ 0,1м кМ
21	0,6	68	50% @ 0,1м кМ	115	5,3	162	5,7
22	0,8	69	0,1	116	2,9	163	17% @ 30мк М

[Таблица 2-2]

Приме р	IC50	Приме р	IC50	Приме р	IC50	Приме р	IC50
23	10,7	70	0,1	117	1,3	164	5,4
24	2,4	71	14% @ 10м кМ	118	1,4	165	44% @ 30м кМ
25	9,0	72	0,9	119	1,1	166	11,9
26	19% @ 0,1м кМ	73	49% @ 30м кМ	120	6,2	167	7,8
27	21% @ 10мк М	74	1,0	121	1,8	168	10% @ 30м кМ
28	44% @ 10мк М	75	4,8	122	0,5	169	4% @ 30мк М
29	13% @ 30мк М	76	0,7	123	0,4	170	10,8
30	2,2	77	3,9	124	6,7	171	35% @ 30м кМ
31	8,9	78	2,2	125	6,4	172	46% @ 30м кМ
32	7,9	79	1,2	126	11,7	173	9,8
33	0,6	80	0,6	127	17% @ 30м кМ	174	41% @ 30м кМ
34	7,9	81	5,4	128	31% @ 30м кМ	175	4% @ 30мк М
35	3,4	82	1,8	129	36% @ 10м кМ	176	21% @ 30м кМ

36	17,2	83	0,3	130	0,2	177	40% @ 30м кМ
37	16,5	84	3,8	131	86% @ 1мк М	178	45% @ 30м кМ
38	8,8	85	1,0	132	0,1	179	36% @ 30м кМ
39	10,0	86	1,1	133	18% @ 30м кМ	180	23% @ 30м кМ
40	0,4	87	3,5	134	20% @ 30м кМ	181	17% @ 30м кМ
41	0,6	88	2,6	135	10% @ 30м кМ	182	26% @ 30м кМ
42	12,4	89	2,8	136	0,2	183	9% @ 30мк М
43	0,3	90	0,2	137	7% @ 30мк М	184	12,8
44	4,5	91	11,5	138	29,4	185	5,5
45	18% @ 30мк М	92	0,6	139	18% @ 30м кМ	186	7,4

[Таблица 2-3]

46	9,2	93	6,6	140	1% @ 30мк М	187	0,6
47	2,5	94	0,3	141	19% @ 30 мкМ	188	1,2

[0209]

Как показано в этих таблицах, соединение по изобретению обладало ингибирующей активностью в тесте на подавление гиперактивности нервов с использованием первичной культуры крыс.

[0210]

Экспериментальный пример 2: Тест подавления гиперактивности с использованием моторных нейронов, индуцированных для дифференцировки из ИПС-клеток, полученных от пациента с боковым амиотрофическим склерозом

(1) Индукция дифференцировки из ИПС-клеток в моторные нейроны

Линию ИПС-клеток от пациентов с БАС (название клона: CiRA00123, полученная из Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University) индуцировали для

дифференцировки в моторные нейроны. В клетках пациентов была подтверждена мутация, которая заменяет 337-ой остаток метионина в аминокислотной последовательности ДНК-связывающего белка TAR 43 (TDP-43) ностатком валина. Клетки SNL, обработанные митомицином (Cell Biolabs, cat# CBA-316), использовали в качестве питающих клеток для посева иПС-клеток. Клетки SNL обрабатывали митомицином следующим образом. Сначала чашку Петри диаметром 10 см (Iwaki, cat# 3020-100) обрабатывали 0,1% желатином (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 190-15805) в течение более 1 часа в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂. Затем желатин удаляют аспирацией. От 1 до 2 × 10⁶ размороженных клеток SNL высевали, используя среду для клеток SNL [DMEM (Sigma-Aldrich, cat# D6429), пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher Scientific, cat# 15140-122), и фетальная бычья сыворотка (Thermo Fisher Scientific, cat# 10437-028)]. Клетки разбавляли в 8-16 раз каждые 3-4 дня, пассировали и выращивали до необходимого количества клеток. Затем от 2 до 4 × 10⁶ клеток SNL высевали на чашку Петри 15 см, обработанную 0,1% желатином (Iwaki, cat# 3030-150), и культивировали до 80-90% слияния. Затем добавляли митомицин C (Kyowa Kirin, YJ code: 4231400D1031), разведенный до 0,4 мг/мл средой для клеток SNL, до конечной концентрации 6,2 мкг/мл. После выдерживания культуры в течение 2 часов и 15 минут в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂ среду удаляли, и клетки однократно промывали PBS. 2,5% трипсин/EDTA (Thermo Fisher Scientific, cat# 15090-046) разбавляли PBS (конечная концентрация 0,25%) и затем добавляли к клеткам. После выдерживания клеток в течение 1 минуты при комнатной температуре, клетки извлекали в пробирку. После центрифугирования клетки суспендировали в CELLBANKER® (Zenoaq Resource, cat# CB011) и криоконсервировали. Дифференцировку иПС-клеток индуцировали следующим образом. Сначала в чашку Петри 10 см (Iwaki, cat# 3020-100) добавляли 0,1% желатин для обработки более часа в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂. Клетки SNL, обработанные митомицином, суспендировали с использованием среды для клеток SNL. 1,5 × 10⁶ клеток высевали на чашку Петри 10 см и культивировали в течение 2-3 дней. Затем среду для клеток SNL удаляли. После промывания PBS высевали иПС-клетки, суспендированные в среде для ES/иПС-клеток приматов (ReproCELL, cat# RCHEMD001B), содержащей пенициллин/стрептомицин и Y-27632 (Tocris, cat# 1254). Среду заменяли каждый день, начиная со второго дня после посева и до начала индукции дифференцировки. Затем в супернатант клеточной культуры добавляли Y-27632 для экспозиции в концентрации 10 мкМ в течение более 1 часа. Культуральный супернатант удаляли и клетки промывали фосфатным буфером (PBS) (Nacalai Tesque, cat# 14249-24). Затем добавляли раствор СТК (ReproCELL, название продукта: раствор для диссоциации клеток, cat# RCHEMP002) и подвергали взаимодействию в течение 1 минуты при комнатной температуре. Раствор СТК удаляли, и клетки дважды промывали PBS. Затем добавляли 1 мл среды для ES/иПС-клеток приматов (ReproCELL, cat# RCHEMD001B), содержащей пенициллин/стрептомицин. Клетки снимали скребком для клеток. Сгустки клеток диспергировали посредством клеточного сита (Becton Dickinson, cat# 352350).

Полученную суспензию переносили на 6-луночный планшет (Corning, cat# 3471). Среду заменяли на среду, полученную путем добавления 0,3 мкМ LDN193189 (Stemgent, cat# 04-0074)/2 мкМ SB431542 (Tocris, cat# 1614)/3 мкМ CHIR-99021 (Stemgent, cat# 04-0004-10)/10 мкМ Y-27632 в смешанную среду А [DMEM/Ham's F12 GlutaMAX (Thermo Fisher Scientific, cat# 10565-018), 2 мМ L-глутамин (Thermo Fisher Scientific, cat# 25030-081), заменимой аминокислоты (NEAA) (Thermo Fisher Scientific, cat# 11140-050), пенициллина/стрептомицина, 2 мкг/мл гепарина (Sigma-Aldrich, H-4784) и добавки N2 (Thermo Fisher Scientific, cat# 17502-048)]. Среду культивировали в инкубаторе при 37°C в 5% CO₂ (день 0 культивирования). На день 2 и день 4 культивирования культуральный раствор удаляли пипеткой и заменяли свежей средой, полученной путем добавления 0,3 мкМ LDN193189/2 мкМ SB431542/3 мкМ CHIR-99021 к смешанной среде А, описанной выше. На день 7, день 9 и день 11 культивирования, культуральный раствор удаляли пипеткой, и заменяли свежей средой, полученной с добавлением 0,3 мкМ LDN193189/2 мкМ SB431542/3 мкМ CHIR-99021/0,5 мкМ пурморфамин (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 166-23991)/0,1 мкМ ретиноевой кислоты (Sigma-Aldrich, cat# R2625) к смешанной среде А, описанной выше. На день 14 и день 16 культивирования, культуральный раствор удаляли пипеткой, и заменяли свежей средой, полученной с добавлением 0,5 мкМ пурморфамин/0,1 мкМ ретиноевой кислоты/10 нг/мл BDNF человека/200 мкМ аскорбиновой кислоты (Sigma-Aldrich, cat# A5960) к смешанной среде А, описанной выше. На день 18 культивирования, среду заменяли свежей средой, полученной с добавлением 0,5 мкМ пурморфамин/0,1 мкМ ретиноевой кислоты/0,1 мкМ соединения E (Calbiochem, cat# 565790) к смешанной среде В [Нейробазальная среда Electro (Thermo Fisher Scientific, cat# A14098-01), 2 мМ L-глутамин, NEAA, антибиотик-антимикотик (Thermo Fisher Scientific, cat# 15240-062), 2 мкг/мл гепарина, добавки N2, 10 нг/мл IGF-1 (PeproTech, cat# 100-11), 10 нг/мл CNTF человека (PeproTech, cat# 450-13), 10 нг/мл GDNF человека (R&D Systems, cat# 212-GD-050), добавка B27, Electro (Thermo Fisher Scientific, cat# A14097-01), 200 мкМ аскорбиновая кислота и 10 нг/мл BDNF человека]. На день 21 культивирования скопление клеток промывали PBS и затем центрифугировали для удаления надосадочной жидкости. Клетки инкубировали в течение 10 минут при 37°C после добавления Accutase (Innovative Cell Technologies, Cat# AT104) и 10 мкМ Y27632. После охлаждения клеток льдом сгустки клеток диспергировали пипетированием. После центрифугирования (300 x g, 5 минут, 4°C), осадок извлекали и суспендировали в смешанной среде В. Это повторяли дважды. Полученные моторные нейроноподобные клетки суспендировали в CELLBANKER®, разливали и криоконсервировали.

[0211]

(2) Культура для созревания моторных нейронов

Астроциты крысы (Cell Applications, cat# CAR882A05n) размораживали и суспендировали в Rat Astrocyte Medium Set (Cell Applications, cat# CAR821K500). Затем астроциты центрифугировали для удаления надосадочной жидкости и ресуспендировали в

той же среде. Астроциты крысы высевали на 384-луночный планшет, покрытый 0,1% желатином (Thermo Fisher Scientific, Cat# 142761) при 3000 клеток/лунку, и культивировали в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂. Культуральный раствор меняли через день. Астроциты культивировали до слияния. Моторные нейроны, которые были криоконсервированы в предыдущем разделе, затем оттаивали и суспендировали в среде, полученной путем добавления 25 мкМ 2-меркаптоэтанола (Thermo Fisher Scientific, cat# 21985-0123)/0,1% бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, cat# A9576)/Culture One Supplement (Thermo Fisher Scientific, A3320201)/0,1 мкМ соединения Е к смешанной среде В (=смешанная среда С). Затем нейроны центрифугировали для удаления надосадочной жидкости и ресуспендировали в смешанной среде С. Моторные нейроны высевали на 384-луночный планшет, на который высевали астроциты крысы, в количестве 8000 клеток/лунку, и культивировали в течение 25 дней в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂. Смешанную среду С заменяли с периодичностью через день. Начиная с дня 7 от начала культивирования и далее для замены среды использовали среду с композицией смешанной среды С, исключая добавку Culture One/соединение Е (0,1 мкМ).

[0212]

(3) Обработка флуоресцентным кальциевым зондом, добавление соединения и оценка концентрации внутриклеточного кальция

Весь культуральный раствор удаляли на день 25 культивирования. 30 мкл среды для измерений, содержащей флуоресцентный кальциевый зонд (Molecular Device, название продукта: FLIPR Calcium 6 Assay Bulk Kit, cat# R8191) добавляли в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Среду оставляли стоять в течение от 2 до 4 часов при комнатной температуре. В качестве среды для измерения использовали смесь 10 мМ Hepes, 0,1% бычий сывороточный альбумин (Sigma-Aldrich, cat# A9576), 1 мМ пируват натрия (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 190-14881), и 0,5 масс./об.% раствор D(+)-глюкозы (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 079-05511)-содержащий буфер Хенкса (Thermo Fisher Scientific, cat# 14175-095).

[0213]

Исследуемые соединения серийно разбавляли раствором диметилсульфоксида (DMSO) до конечной концентрации от 0,1 до 30 мкМ. Сначала соединения разбавляли DMSO до 333-кратной концентрации конечной концентрации, и затем разбавляли средой для измерений для получения концентрата с 5-кратной концентрацией конечной концентрации.

[0214]

Интенсивность флуоресценции кальциевого зонда измеряли с течением времени с помощью FDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) для оценки изменения концентрации внутриклеточного кальция. Соединения добавляли с помощью FDSS7000EX. Через 120 секунд после добавления 10 мкл исследуемых соединений, добавляли 10 мкл 4-аминопиридина (конечная концентрация 100 мкМ) (FUJIFILM Wako Pure Chemical, cat# 016-02781) для дополнительного 5 минут измерения интенсивности флуоресценции.

Амплитуду колебаний кальция, индуцированных 4-аминопиридином, количественно определяли как индикатор нервного возбуждения. При 100% в качестве средней амплитуды лунок, обработанных DMSO в качестве контроля, определяли ингибирующую активность (%) при каждой концентрации серийных разведений исследуемых соединений и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC50) для каждого исследуемого соединения. В таблице 3 приведены данные об ингибирующей активности репрезентативных соединений.

[Таблица 3-1]

Пример	IC50	Пример	IC50	Пример	IC50	Пример	IC50
1	1,2	48	1,2	95	23% @ 30мкМ	142	4% @ 10мкМ
2	0,2	49	13,3	96	27,2	143	7,5
3	10,0	50	17,8	97	21,0	144	2,6% @ 10мкМ
4	6,0	51	2,5	98	40% @ 30мкМ	145	4,3% @ 10мкМ
5	99% @ 1мкМ	52	12,5	99	24,2	146	7,8% @ 10мкМ
6	13,3	53	4,5	100	17,4	147	20% @ 10мкМ
7	2,1	54	13% @ 30мкМ	101	4,3	148	1,7
8	0,5	55	15% @ 10мкМ	102	6,1	149	5,2% @ 10мкМ
9	2,0	56	25,5	103	12,5	150	15% @ 10мкМ
10	13,1	57	44% @ 10мкМ	104	21,6	151	10,3
11	2,0	58	4,8	105	24,8	152	9,4
12	27,5	59	5,5	106	17,3	153	12% @ мкМ
13	2,5	60	6,4	107	1,9	154	1,9% @ 10мкМ
14	1,7	61	42% @ 10мкМ	108	2,0	155	10% @ 10мкМ

15	4,8	62	1,9	109	2,8	156	3,8
16	2,5	63	2,6	110	13% @ 10мк М	157	14% @ 10мк М
17	1,0	64	2,4	111	2% @ 10мк М	158	3,0
18	4,9	65	3,0	112	6% @ 1мкМ	159	4,4
19	1,3	66	22,2	113	24,1	160	4,6
20	8,7	67	3,2	114	11,0	161	16% @ 10мк М
21	2,9	68	9,7	115	21% @ 30мк М	162	2,6
22	1,8	69	11,4	116	2,5	163	11,2
23	2,8	70	0,9	117	4,7	164	20,2
24	4,3	71	2,9	118	1,6	165	12,9
25	2,9	72	16,1	119	3,1	166	22,4
26	6,8	73	18% @ 30мк М	120	35% @ 30мк М	167	9,8
27	6,2	74	18,6	121	35% @ 30мк М	168	26,6
28	3,6	75	16,4	122	2,2	169	23,5
29	7,4	76	31,6	123	2,0	170	23,4
30	1,0	77	16,6	124	8% @ 10мк М	171	8,1
31	2,4	78	3,5	125	36% @ 30мк М	172	7,5

[Таблица 3-2]

32	13,3	79	0,8	126	2% @ 1мк М	173	15,6
33	21,6	80	42% @ 10мк М	127	21% @ 10м кМ	174	19,7
34	2,4	81	24% @ 30мк М	128	3% @ 10мк М	175	5,9% @ 30м кМ
35	0,6	82	10,9	129	4% @ 10мк	176	25% @ 10мк

					M		M
36	0,3	83	2,0	130	9% @ 10мк M	177	13,1
37	0,8	84	3% @ 30мк M	131	30% @ 30м кМ	178	3,3
38	2,9	85	15,7	132	21% @ 10м кМ	179	9,6% @ 30м кМ
39	4,7	86	25% @ 10мк M	133	27% @ 30м кМ	180	40% @ 30мк M
40	7,2	87	22,5	134	44% @ 30м кМ	181	32% @ 30мк M
41	25% @ 10м кМ	88	30% @ 30мк M	135	4% @ 10мк M	182	19,9
42	3,4	89	14,9	136	8% @ 0,1м кМ	183	35% @ 30мк M
43	25% @ 10м кМ	90	4,1	137	19% @ 10м кМ	184	15,8
44	4% @ 10мк M	91	30% @ 30мк M	138	4,4	185	93% @ 10мк M
45	3,9	92	2,8	139	5% @ 10мк M	186	97% @ 10мк M
46	6,0	93	17% @ 30мк M	140	17% @ 10м кМ	187	2,5
47	14,2	94	24% @ 30мк M	141	3% @ 10мк M	188	1,0

[0215]

Как показано в этих таблицах, соединение по изобретению проявляло ингибирующую активность в тесте на подавление гипервозбуждения с использованием моторных нейронов, индуцированных для дифференцировки из иПС-клеток, полученных от пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

[0216]

Экспериментальный пример 3: Оценка модели с подкожным введением пентетразола (модель минимального приступа, scPTZ)

Этот тест оценивает противоэпилептический эффект лекарственного средства. Модель на животном, используемая в этом тесте, представляет собой систему,

демонстрирующую генерализованные абсансные припадки или миоклонические припадки. 3, 10, 30 и 100 мг/кг исследуемого соединения (пример 1) перорально вводили самцам мышей Slc:ddY (группа из пяти, масса тела: 20-30 г), и 85 мг пентетразола/кг вводили подкожно через 1 час. Затем наблюдали наличие/отсутствие экспрессии клонических судорог в течение 30 мин. В качестве контроля вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы. В следующей таблице показаны результаты.

[Таблица 4]

Пример	scPTZ (положительное количество/отрицательное количество)			
	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг	100 мг/кг
1	3/5	5/5	5/5	5/5

[0217]

Как показано в этой таблице, соединение по изобретению проявляло противоэпилептический эффект при оценке модели с подкожной инъекцией пентетразола (модель минимального припадка, scPTZ).

[0218]

Экспериментальный пример 4: Оценка эффекта подавления прогрессирования двигательных расстройств у мышей Wobbler (модель бокового амиотрофического склероза)

Этот тест оценивает защитный эффект тестируемого соединения на прогрессирование двигательного расстройства с использованием мышей Wobbler, проявляющих симптом болезни двигательных нейронов (Mitsumoto H. et al., (1994) Ann. Neurol. 36, 142-148; Mitsumoto H. et al., (1994) Science, 265, 1107-1110).

[0219]

Мышей Wobbler, у которых были обнаружены симптомы, такие как дрожание или низкая масса тела в возрасте 3 недель, подвергали тесту. Во-первых, для проведения теста на моторные функции, т.е. теста «вращающийся стержень», проводили 300-секундная тренировка ходьбы на вращающемся стержне (8-10 об/мин) в течение 3 дней подряд для акклиматизации к устройству. Затем в возрасте 4 недель был проведен тест «вращающийся стержень» (10 об/мин, 300 секунд) для оценки моторной функции перед введением препарата. Измеряли время ходьбы на вращающемся стержне. Было найдено максимальное значение трех пробежек и определено как время ходьбы каждого индивида.

[0220]

Затем индивидов распределяли по группам введения. Тесту подвергали индивидов, у которых время ходьбы в тесте «вращающийся стержень» до введения лекарственного средства составляло 210 секунд или более. Для распределения по группам использовали Stat Preclinica (Takumi Information Technology Inc.). «Многофакторное назначение блоков» выполняли с использованием времени ходьбы теста «вращающийся стержень», массы тела, силы захвата обеих передних конечностей (измеряемой с помощью измерителя силы захвата (Muromachi Kikai, МК-380CM/R)) и оценки деформации передних конечностей

(общее значение левой и правой конечностей от подсчета деформации на левой и правой конечностях в соответствии с Mitsumoto H. et al., (1994) Ann. Neurol. 36, 142-148) в качестве показателей. Самцов и самок мышей разделяли по отдельности на четыре разные группы. Всего в группе было 16 самцов и самок мышей.

[0221]

Лекарственное средство вводили в течение 6 недель после разделения мышей на группу введения исследуемого соединения (3 дозы) и контрольную группу (без лекарственного средства) в возрасте 4 недель. Исследуемое соединение смешивали с порошкообразными кормами (CE-2; CLEA Japan) в концентрации 0,25, 0,5 и 1,0 мг/г корма и вводили путем произвольного приема внутрь.

[0222]

Тест “вращающийся стержень” проводили как слепой тест, когда оценивающий эксперт не знал об условиях дозирования. Тест повторяли с частотой два раза в неделю до окончания введения препарата. Результаты показаны на фиг.1.

[0223]

Как показано на фигуре, соединение по изобретению проявляет эффект подавления прогрессирования двигательных нарушений у мышей Wobbler (модель бокового амиотрофического склероза).

[0224]

Как описано выше, настоящее изобретение проиллюстрировано использованием его предпочтительных вариантов осуществления. Однако следует понимать, что объем настоящего изобретения следует интерпретировать исключительно на основании формулы изобретения. Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент Японии No. 2019-158612 (поданная 30 августа 2019 г.). Полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Также подразумевается, что любой патент, любая патентная заявка и любые ссылки, цитируемые в настоящем документе, должны быть включены в настоящий документ в качестве ссылки таким же образом, как содержания конкретно описаны в настоящем документе.

[Промышленная применимость]

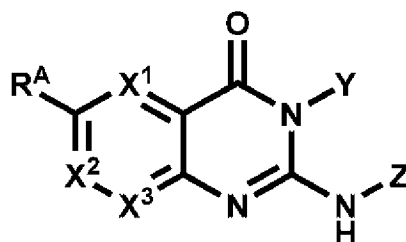
[0225]

Соединение по изобретению демонстрирует эффективность на животных моделях эпилепсии и бокового амиотрофического склероза и может быть использовано в качестве противоэпилептического лекарственного средства и лекарственного средства для лечения бокового амиотрофического склероза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (1):

[Химическая формула 1]



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

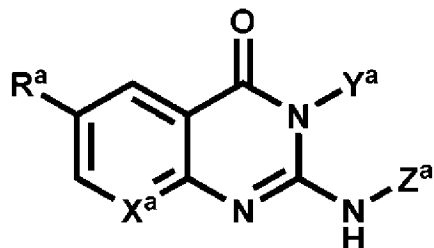
Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси,

при условии, что соединение не является соединением, представленным формулой (W-1):

[Химическая формула 2]



(W-1)

где

(A-1) R^a представляет собой хлор, X^a представляет собой CH, и Y^a и Z^a оба

представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(A-2) R^a представляет собой хлор, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-бромфенил, и Z^a представляет собой 4-хлорфенил;

(B-1) R^a представляет собой бром, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(B-2) R^a представляет собой бром, X^a представляет собой CBr , Y^a представляет собой 2-хлорфенил, и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(C-1) R^a представляет собой йод, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-метилфенил и Z^a представляет собой незамещенный фенил или 4-метилфенил;

(C-2) R^a представляет собой йод, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилфенил, и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(D) R^a представляет собой метил, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил или 4-хлорфенил;

(E) R^a представляет собой циано, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил;

(F-1) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой фенил, имеющий положение 2, замещенное кетоном, и Z^a представляет собой незамещенный фенил, 4-метилфенил, 4-хлорфенил или 4-метоксифенил;

(F-2) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-метилфенил, и Z^a представляет собой незамещенный фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3-метоксифенил или 4-метоксифенил;

(F-3) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 4-хлорфенил или 4-метоксифенил и Z^a представляет собой 4-метилсульфонилфенил или 4-сульфагуанидилфенил;

(F-4) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , и Y^a и Z^a оба представляют собой незамещенный фенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-диизопропилфенил или нафтил;

(F-5) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой незамещенный фенил, и Z^a представляет собой 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-метоксифенил, 4-бромфенил, 4-метансульфонилфенил или 2-гидроксифенил;

(F-6) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилэфирфенил, 4-хлорфенил или 2-гидроксифенил, и Z^a представляет собой незамещенный фенил;

(F-7) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-бромфенил и Z^a представляет собой 4-циано-2-гидроксифенил;

(F-8) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a

представляет собой 2,3-диметилфенил и Z^a представляет собой 4-этилфенил; или

(F-9) R^a представляет собой атом водорода, X^a представляет собой CH , Y^a представляет собой 2-метилэфирфенил и Z^a представляет собой 3-метилфенил.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X^1 представляет собой CR^1 .

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где X^2 представляет собой CR^2 .

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п.1-3, где X^3 представляет собой CR^3 .

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкокси).

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, фтор, хлор, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где R^1 , R^2 и R^3 являются, все, атомами водорода.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, где R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонил или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, где R^A представляет собой атом водорода, фтор, хлор, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 атомами фтора или метокси).

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, где R^A представляет собой фтор или хлор.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси), или 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и

алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и гидрокси), или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 атомами фтора).

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой 6-членный незамещенный гетероарил или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и гидрокси).

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой незамещенный пиридин, незамещенный пиримидин или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси, метила и $-CH_2OH$.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин или незамещенный пиримидин.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-15, где

Z представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, C_{1-6} алкилового эфира, $-CONH_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, алкилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$), и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6} алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл

является необязательно замещенным).

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-16, где

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, метансульфонила, диметиламино, метилового эфира, $-CONH_2$ и C_{1-6} алкила (где алкоксигруппа, метансульфонильная группа, диметиламиногруппа, метилэфирная группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-NR^4R^5$), и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6} алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл является необязательно замещенным).

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-17, где

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-CH_2OH$ и $-CH_2NR^4R^5$, и

R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{3-6} алициклическую группу и необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл является необязательно замещенным).

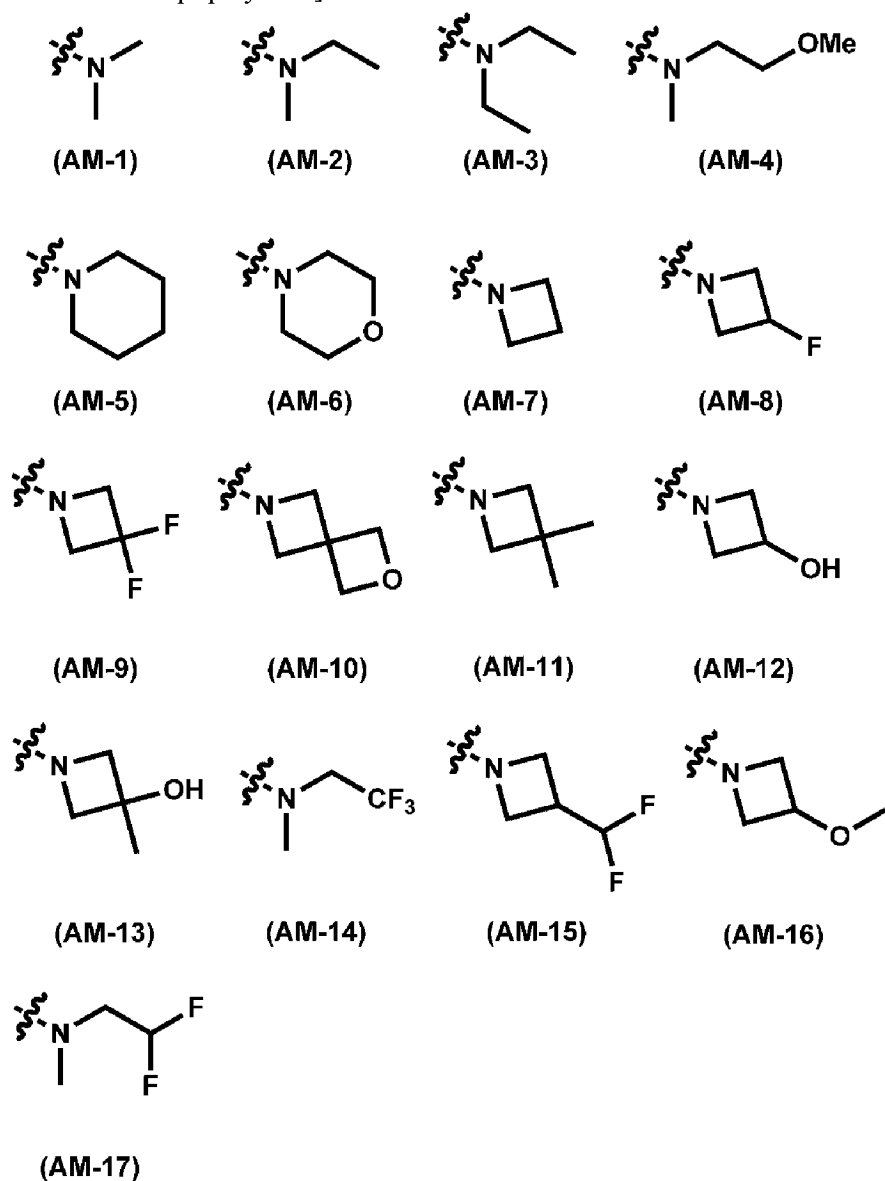
19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 16-18, где R^4 и R^5 , каждый независимо, и в случае присутствия нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу и C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкильная группа необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} алициклической оксигруппы и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл (где азотсодержащий неарильный гетероцикл необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 16-18, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой, и в случае присутствия

нескольких R^4 и R^5 , каждый также независимо представляют собой C_{1-6} алкил (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{3-7} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы), где R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членный азотсодержащий неарильный гетероцикл.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 16-18, где $-NR^4R^5$ представляет собой, и в случае присутствия нескольких, каждый независимо представляют собой формулу (AM-1), (AM-2), (AM-3), (AM-4), (AM-5), (AM-6), (AM-7), (AM-8), (AM-9), (AM-10), (AM-11), (AM-12), (AM-13), (AM-14), (AM-15), (AM-16) или (AM-17):

[Химическая формула 3]



22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующих соединений:

2-анилино-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,

2-анилино-6-фтор-3-(5-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(2-хлор-4-фторанилино)-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(диметиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-[3-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 4-[(6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино]бензонитрил,
 3-[(6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино]бензонитрил,
 6-хлор-2-[3-(метансульфонил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(2-хлор-4-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(2,4-дифторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(2-хлор-4-метоксианилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-фтор-2-метоксианилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(2-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-3-фенил-2-{4-[(пиперидин-1-ил)метил]анилино}хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(морфолин-4-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{4-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-хлор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-{[этил(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(диэтиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-
 4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил]анилино}-3-
 фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 6-хлор-2-{4-[(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 6-хлор-2-{4-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-{[3-(дифторметил)азетидин-1-ил]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-
 4(3H)-он,
 6-хлор-2-{4-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 6-хлор-2-(4-{[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-
 4(3H)-он,
 6-хлор-2-(3-фторанилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,

2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридазин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиразин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(пиримидин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-хлор-3-(5-фторпиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-(2-хлоранилино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6,8-дифтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-фенил-2-{4-[(пиперидин-1-ил)метил]анилино}хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-{4-[(морфолин-4-ил)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{4-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-(4-{[этил(метил)амино]метил}анилино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{4-[(диэтиламино)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-(4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}анилино)-3-фенилхиназолин-
 4(3H)-он,
 2-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 2-{4-[(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-
 он,
 2-анилино-6-(метоксиметил)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-метокси-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-анилино-6-метил-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он,
 2-{3-[(диметиламино)метил]анилино}-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-[3-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-{3-[(азетидин-1-ил)метил]анилино}-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-этил-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, и
 6-хлор-2-(4-хлоранилино)-3-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он.

23. Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п.1-22 в качестве активного ингредиента.

24. Лекарственное средство по п. 23, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

25. Лекарственное средство по п. 23, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения бокового амиотрофического склероза.

26. Средство, подавляющее гипервозбуждение нерва, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22 в качестве активного ингредиента.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его

фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

29. Способ лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-22 пациенту, нуждающемуся в этом.

30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-22 для получения терапевтического средства для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

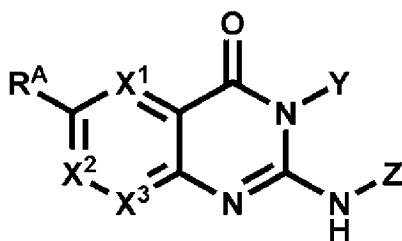
31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-22 для применения в лечении эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

32. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22 в комбинации по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22, для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, применяемая одновременно по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

34. Лекарственное средство, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 4]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

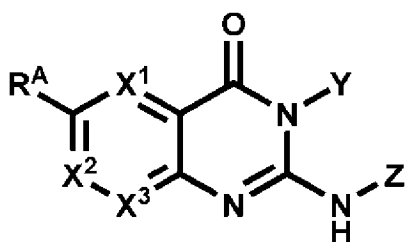
R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси.

35. Лекарственное средство по п. 34, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения бокового амиотрофического склероза.

36. Средство, подавляющее гипервозбуждение нерва, содержащее, в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 5]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

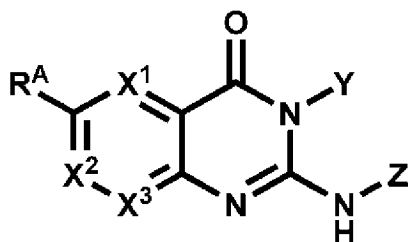
R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный

C₁₋₆ алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

R¹, R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси.

37. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 6]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X¹ представляет собой CR¹ или N,

X² представляет собой CR² или N,

X³ представляет собой CR³ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, то X² представляет собой CR² и X³ представляет собой CR³, (2) если X² представляет собой N, то X¹ представляет собой CR¹ и X³ представляет собой CR³, и (3) если X³ представляет собой N, то X¹ представляет собой CR¹ и X² представляет собой CR²,

Y представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

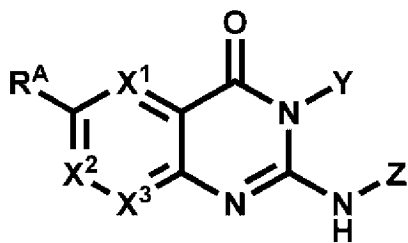
Z представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

R¹, R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси.

38. Способ лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного

[Химическая формула 7]



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

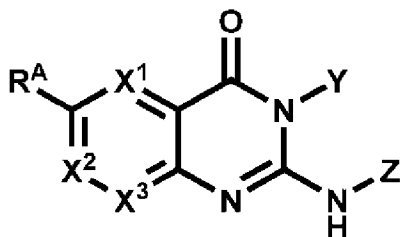
Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси.

39. Применение соединения, представленного

[Химическая формула 8]



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3

представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

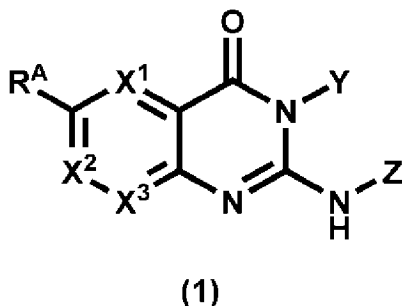
Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, для получения терапевтического средства для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

40. Соединение, представленное

[Химическая формула 9]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

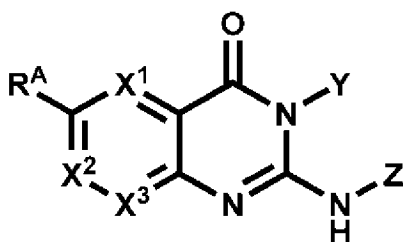
Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, для применения в лечении эпилепсии или бокового амиотрофического склероза.

41. Лекарственное средство, состоящее из соединения, представленного
[Химическая формула 10]



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

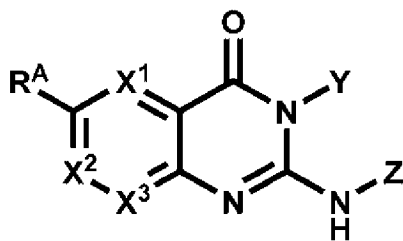
Y представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, optionally замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, в комбинации по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противоэпилептическое средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

42. Фармацевтическая композиция, включающая соединение, представленное
[Химическая формула 11]



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N, и

X^3 представляет собой CR^3 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, то X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой CR^3 , (2) если X^2 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^3 представляет собой CR^3 , и (3) если X^3 представляет собой N, то X^1 представляет собой CR^1 и X^2 представляет собой CR^2 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил,

R^A представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкилсульфонил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, для лечения эпилепсии или бокового амиотрофического склероза при одновременном применении по меньшей мере с одним средством, выбранным из средств, классифицируемых как противосудорожное средство, средство против бокового амиотрофического склероза, антиоксидант или противовоспалительное средство.

ФИГ. 1

