

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293061** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.16

(22) Дата подачи заявки
2021.04.23

(51) Int.Cl. *C07D 239/95* (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *C07D 451/04* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *C07D 453/02* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ 2-ГЕТЕРОАРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНОНА

(31) 2020-077487

(32) 2020.04.24

(33) JP

(86) PCT/JP2021/016498

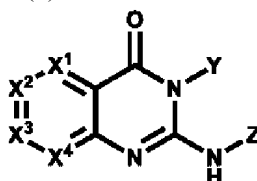
(87) WO 2021/215537 2021.10.28

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

(72) Изобретатель:
Мори Кадзутто, Китано Хироюки,
Фурута Томоюки, Секи Хадзуме,
Кобаяси Йохеи (JP)

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

(57) Предложено производное 2-гетероариламинохиназолинона, которое представляет собой соединение, представленное формулой (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, X^4 представляет собой CR^4 или N, Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенную C_{3-10} алициклическую группу, необязательно замещенный 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, Z представляет собой необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил и R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, или подобные.

202293061

A1

A1

202293061

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575474EA/026

ПРОИЗВОДНОЕ 2-ГЕТЕРОАРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНОНА

[Область техники]

Настоящее изобретение относится к производному 2-гетероариламинохиназолинона, которое полезно в качестве лекарственного средства, обладающего эффектом подавления гипервозбуждения нервной цепи, его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтической композиции, содержащей его в качестве активного ингредиента.

[Уровень техники]

Известно, что аномальное возбуждение нейронных цепей головного мозга связано с различными заболеваниями центральной нервной системы. Например, эпилепсия представляет собой хроническое заболевание с повторяющимися пароксизмальными двигательными, сознательными или сенсорными аномалиями и поведенческими аномалиями из-за гипервозбуждения нервной цепи. Чтобы нервная система функционировала должным образом, сигналы возбуждения и сигналы торможения должны быть точно отрегулированы. Между тем понятно, что гипервозбуждение возникает в результате нарушения баланса между сигналами возбуждения и сигналами торможения при эпилепсии. Причины заболевания широко варьируются и грубо подразделяются на генетическую этиологию, когда непосредственной причиной является известная генетическая аномалия, структурную этиологию, когда причиной является аномалия в структуре мозга, и подобные (непатентная литература 1). Например, синдром Драве, при котором около 80% пациентов имеют патогенную мутацию в гене SCN1A, является типовым примером генетической этиологии, и мезиальная височная эпилепсия со склерозом гиппокампа является типовым примером структурной этиологии. Оба типа эпилепсии диагностируются с помощью медицинского опроса или исследования мозговых волн. Гипервозбуждение нервной цепи регистрируется как аномальная мозговая волна, известная как пик или комплекс пик-волна.

Эпилептические припадки в первую очередь лечат медикаментозной терапией. Противозепилептическое лекарственное средство в первую очередь ингибирует сигналы возбуждения или усиливает сигналы торможения для подавления гипервозбуждения нервной цепи. Хотя многие противозепилептические препараты были одобрены и коммерчески доступны, каждый третий случай эпилепсии является трудно поддающейся лечению эпилепсией, проявляющей резистентность к существующей медикаментозной терапии. Кроме того, существующие противозепилептические лекарственные средства имеют относительно узкую эффективную концентрацию (терапевтический диапазон), так что нежелательный побочный эффект (например, атаксия, седативный эффект, головокружение и т.д.) имеет тенденцию проявляться в дозе, необходимой для достижения противосудорожной активности. Кроме того, пациенты с эпилепсией подвержены высокому риску осложнений, таких как нарушение развития, психическое расстройство или

когнитивное расстройство (непатентная литература 2 и 3). Существующие лекарственные средства не оказывают терапевтического действия на такое осложнение неврологических/психических симптомов.

Под нарушением баланса между сигналами возбуждения и сигналами торможения в нервной цепи понимают патологию не только эпилепсии, но и заболеваний, связанных с нарушениями развития (расстройство аутистического спектра, синдром Ретта, синдром Ангельмана, ломкая X хромосома, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и т.д.), заболеваний, связанных с психическими расстройствами (шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, тревога, обсессивно-компульсивное расстройство и т.д.), заболеваний, связанных с когнитивными расстройствами (болезнь Альцгеймера, другие виды деменции, болезнь Паркинсона, и т. д.), а также различных заболеваний центральной нервной системы (непатентная литература 4, 5 и 6). Таким образом, ожидается, что агент, модулирующий гипервозбуждение, будет улучшать патологическое состояние при этих заболеваниях.

[Список цитат]

[Непатентная литература]

[NPL 1] Scheffer, IE. et al. *Epilepsia*, (2017), 58(4), 512-521.

[NPL 2] Aaberg, KM. et al. *Pediatrics*, (2016), 138(3), e2016921.

[NPL 3] Gaitatzis, A. et al. *Epilepsia*, (2004), 45(12), 1613-1622.

[NPL 4] Selten, M. et al. *F1000Research*, (2018), 7.

[NPL 5] Palop, JJ. et al. *Nature Review Neuroscience*, (2016), 17(12), 777-792.

[NPL 6] Charvin, D. et al. *Nature Review Drug Discovery*, (2018), 17(11), 804-822.

[Сущность изобретения]

[Решение проблемы]

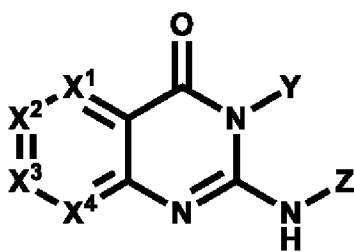
В результате тщательных исследований изобретатели обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой (1), проявляет мощный эффект подавления гипервозбуждения нервной цепи, чтобы завершить настоящее изобретение. Настоящее изобретение относится к производному 2-гетероариламинохиназолинона, представленному следующей формулой (1) (далее также называемому «соединением по настоящему изобретению»).

В частности, настоящее описание заключается в следующем.

(Пункт 1)

Соединение, представленное формулой (1):

[Химическая формула 14]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

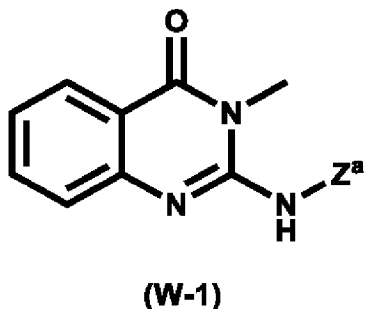
Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенную C_{3-10} алициклическую группу, необязательно замещенный 4-10-членный не арильный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси,

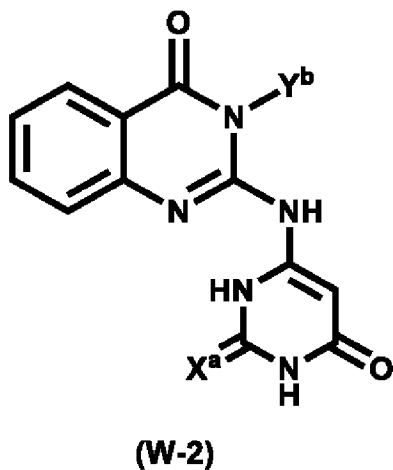
R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо, и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой а атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси),

при условии, что соединение не является:
соединением, представленным формулой (W-1):
[Химическая формула 15]



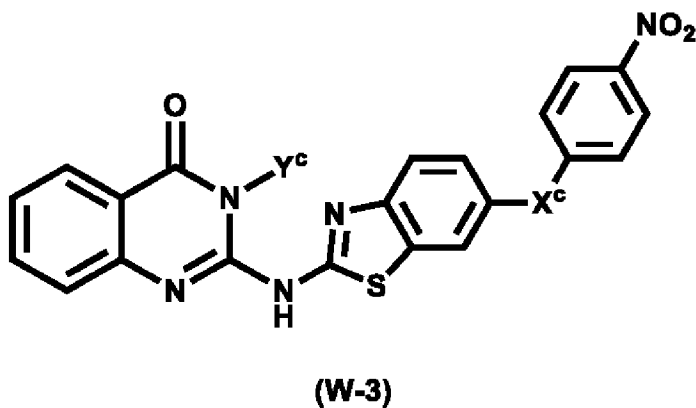
где

Z^a представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;
соединением, представленным формулой (W-2):
[Химическая формула 16]



где

X^a представляет собой O или S и Y^b представляет собой этил, незамещенный фенил,
4-хлорфенил или 4-метоксифенил;
соединением, представленным формулой (W-3):
[Химическая формула 17]

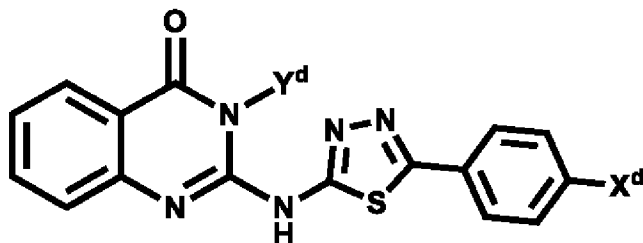


где

X^c представляет собой -S- или -SO₂- и Y^c представляет собой незамещенный фенил, 4-хлорфенил, или 4-метоксифенил;

соединением, представленным формулой (W-4):

[Химическая формула 18]



(W-4)

где

X^d представляет собой метокси, хлор или диметиламино, и Y^d представляет собой этил, незамещенный фенил, 4-хлорфенил, или 4-метоксифенил;

2-{(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино}-3-изопентилхиназолин-4(3H)-он;

3-(пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он;

3-метил-2-{[2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил]амино}пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он; или

3-метил-2-{[2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он. (Пункт 2)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где X^1 представляет собой CR¹.

(Пункт 3)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или 2, где X^2 представляет собой CR².

(Пункт 4)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-3, где X^3 представляет собой CR³.

(Пункт 5)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где X^4 представляет собой CR⁴.

(Пункт 6)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, где R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкил (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C₁₋₆ алкокси).

(Пункт 7)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, где R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора или метоксигруппой), или C_{1-6} алкокси.

(Пункт 8)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, где R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой атом водорода, фтор, хлор, циано, или C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора или метоксигруппой).

(Пункт 9)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, где R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой фтор или циано.

(Пункт 10)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(2) C_{3-10} алициклическую группу необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, алкокси и арильная группа, каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси),

(3) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы,

состоящей из галогена, гидроксид, амино, диметиламино, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и C_{6-10} арила (где алициклическая группа, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(4) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), или

(5) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 11)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{3-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амино, диметиламино, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из

группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 11a)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил, или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 12)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 13)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 14)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9,

где Y представляет собой

(1) фенил необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила.

(Пункт 14a)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

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

(Пункт 15)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 15a)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 15b)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил или тиадиазолил, где 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, или тиадиазолил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 16)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный

1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 17)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил или имидазопиридил, где пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 18)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, 11a и 14a, где Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 19)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, 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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой

(1) атом водорода,

(2) галоген,

(3) циано,

(4) C_{1-6} алкокси, или

(5) C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси),

Y представляет собой

(1) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из

группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси),

(2) C_{3-10} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арил группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(3) 4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы и C_{1-6} алкокси,

(4) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), или

(5) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 20)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) фтор,

(3) хлор,

(4) циано,

(5) C_{1-6} алкокси, или

(6) C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси),

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{3-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или

разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или 1 C_{1-6} алкокси и comprises 1 to 2 atoms independently selected from group consisting of a nitrogen atom и oxygen atom. (Пункт 21) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 , X^4 представляет собой CR^4 , R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода, R^2 is фтор или циано, Y представляет собой (1) C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, (2) а C_{5-6} алициклическую группу необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, (3) а 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, (4) фенил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или (5) 5- или 6-членную гетероарил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, which необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и содержит 1-2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота и атома кислорода.

(Пункт 22)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу,

необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил где пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил, необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 23)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, и

Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 24)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 25)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил, или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил, или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3

фтором, и фенила (где фенильная группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(4) фенил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, или тиадиазолил, где 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, или тиадиазолил обязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 26)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, обязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{2-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, обязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламино и C_{2-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 6-членный гетероарил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил, где пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил обязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 27)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X^1 представляет собой CR^1 ,

X^2 представляет собой CR^2 ,

X^3 представляет собой CR^3 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метил, и

Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

(Пункт 24)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пунктам 1-23, 11a, 14a, 15a, или 15b, выбранное из следующих соединений:

4-оксо-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 3),

6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-(о-толил)хиназолин-4(3H)-он (пример 4),

6-хлор-2-((2-метоксипиридин-3-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 10),

6-фтор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 12),

3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 14),

6-хлор-3-(2-хлорфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 15),

6-хлор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 31),

6,8-дифтор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 32),

6-фтор-3-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 35),

6-хлор-3-фенил-2-(пиразин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 38),

6-фтор-3-фенил-2-(пиразин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 39),

6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 40),

5-((6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)никотинитрил (пример 41),

6-метил-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 42),

2-((5-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 45),

6-хлор-3-(2-фторфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 51),

2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 54),

2-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-иламино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 69),
 3-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 102),
 3-(5-фтор-2-метилфенил)-4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 104),
 6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)-3-(p-толил)хиназолин-4(3H)-он (пример 105),
 6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)-3-(o-толил)хиназолин-4(3H)-он (пример 107),
 6-фтор-3-(2-фторфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 108),
 4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3-(o-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 109),
 6-фтор-3-(2-фторфенил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он (пример 111),
 2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 112),
 3-(2-фторфенил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 113),
 2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3-(o-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил (пример 114),
 6-фтор-2-((4-фторпиридин-2-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 127),
 6-фтор-2-((5-метилпиридин-2-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 137),
 6-фтор-2-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он (пример 141),
 6-фтор-3-(2-метоксифенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 142) и
 3-(2-хлорфенил)-6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он (пример 145).

(Пункт 25)

Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b в качестве активного ингредиента.

(Пункт 26)

Лекарственное средство по п.25, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или нарушения развития.

(Пункт 27)

Терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным нервным возбуждением, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-26, 11a, 14a, 15a и 15b в качестве активного ингредиента.

(Пункт 28)

Терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство по п. 27, отличающееся тем, что нарушение или заболевание, связанное с

аномальным возбуждением нервов, представляет собой заболевание, связанное с эпилепсией, или нарушением развития.

(Пункт 29)

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b.

(Пункт 30)

Фармацевтическая композиция по пункту 29 для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нерва.

(Пункт 31)

Фармацевтическая композиция по п.29 или 30, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения эпилепсии или нарушения развития.

(Пункт 32)

Способ лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b пациенту, который в этом нуждается.

(Пункт 33)

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b для производства терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

(Пункт 34)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b для применения при лечении или профилактике нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

(Пункт 35)

Фармацевтическая композиция, состоящая из соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b в комбинации с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицированных как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

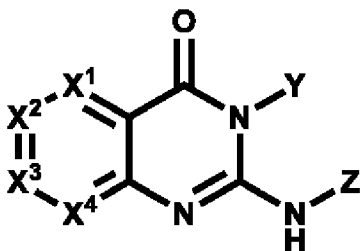
(Пункт 36)

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-24, 11a, 14a, 15a и 15b, для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, применяемая одновременно с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицируемых как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

(Пункт 37)

Лекарственное средство, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химической формулой 19]



(1)

или его фармацевтически приемлемой солью

где

X¹ представляет собой CR¹ или N,

X² представляет собой CR² или N,

X³ представляет собой CR³ или N,

X⁴ представляет собой CR⁴ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, X² представляет собой CR², X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (2) если X² представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (3) если X³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X⁴ представляет собой CR⁴ и (4) если X⁴ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X³ представляет собой CR³,

Y представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C₁₋₆ алкилсульфонил, -SO₂-NR⁵R⁶, -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)OR¹⁵, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

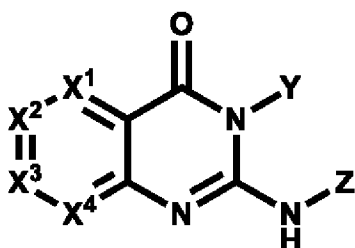
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или разными, каждый независимо, и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C₃₋₆ алициклическую группу или C₁₋₆ алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,

гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группой, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группой), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 38)

Терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 20]



(1)

или его фармацевтически приемлемой солью

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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

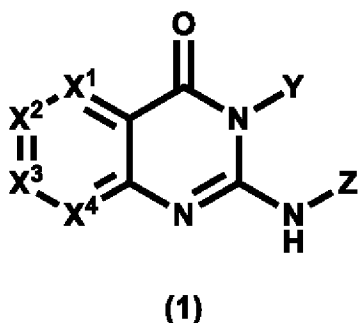
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6, R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 39)

Фармацевтическая композиция, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 21]



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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

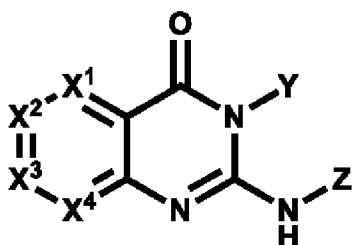
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 40)

Способ лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, представленного

[Химическая формула 22]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2

представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

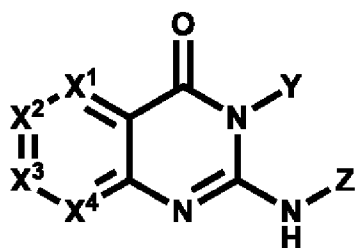
R^1, R^2, R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6, R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

(Пункт 41)

Применение соединения, представленного

[Химическая формула 23]



(1)

или его фармацевтически приемлемой солью

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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3

представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

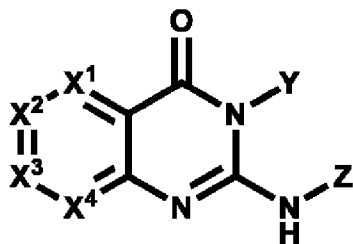
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклическую группу, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для производства терапевтического или профилактического лекарственного средства для нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

(Пункт 42)

соединение, представленное

[Химическая формула 24]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

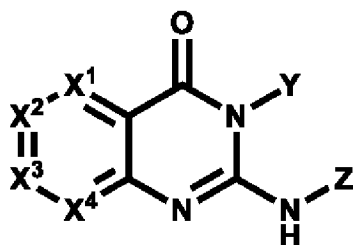
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для применения при лечении или профилактике нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

(Пункт 43)

Лекарственное средство, содержащее соединение, представленное

[Химическая формула 25]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

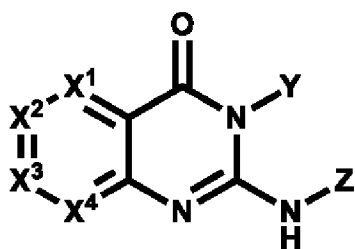
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси), в комбинации с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицируемых как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

(Пункт 44)

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 26]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой optionally замещенный C_{1-6} алкил, optionally замещенный C_{3-10} циклоалкил, optionally замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, optionally замещенный C_{6-10} арил или optionally замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный 5-10-членный гетероарил,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, optionally замещенный C_{1-6} алкил или optionally замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо optionally замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо optionally замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, путем одновременного применения, по меньшей мере,

одного агента, выбранного из агентов, классифицированных как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

Настоящее описание предназначено для того, чтобы один или несколько признаков, описанных выше, могли быть предоставлены не только в виде явно описанных комбинаций, но также и в виде других их комбинаций. Дополнительные варианты осуществления и преимущества настоящего описания очевидны специалистам в данной области техники при чтении и понимании следующего подробного описания по мере необходимости.

[Преимущества изобретения]

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью по подавлению гипервозбуждения нервной цепи, которая, как считается, возникает на фоне различных эпилептических состояний, и проявляет мощную противосудорожную активность в моделях эпилепсии с использованием клеток человека и нескольких моделях припадков на животных. Таким образом, это соединение полезно в качестве противоэпилептического лекарственного средства, проявляющего широкий диапазон терапевтических спектров (терапевтическое лекарственное средство и/или профилактическое лекарственное средство при эпилептических припадках (генерализованных припадках, включая тонические, клонические, абсансные, миоклонические и атонические припадки, фокальные припадки, эпилептические спазмы и неуточненные припадки), эпилептическом статусе, синдромах эпилепсии (синдроме Драве, синдроме Отахара, синдроме Веста, синдроме Леннокса-Гасто, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии со склерозом гиппокампа, синдроме Расмуссена и т.д.), эпилепсии, приписываемой структурной/метаболической этиологии (корковой дисплазией, нейрокожному синдрому (комплекс туберозного склероза, синдрому Стерджа-Вебера и т.д.) и т.д.) и т.д., нарушении развития, психическом расстройстве или когнитивном нарушении, проявляющемся как их осложнение, и подобных). Также ожидается, что соединение будет оказывать действие на улучшение патологического состояния при нарушении или заболевании на фоне дисбаланса между сигналами возбуждения и сигналами торможения в нервной цепи (нарушении развития (расстройстве аутистического спектра, синдроме Ретта, синдроме Ангельмана, синдроме ломкой X-хромосомы, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и т.д.), психических расстройствах (шизофрении, биполярном расстройстве, депрессии, тревоге, обсессивно-компульсивном расстройстве и т.д.), когнитивных расстройствах (болезни Альцгеймера, других видов деменции, болезни Паркинсона и т.д.)).

[Краткое описание чертежей]

[Фигура 1] На фигуре 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристалла типа I соединения из примера 3. Горизонтальная ось указывает угол дифракции 2θ (°), и вертикальная ось указывает количество (то же самое относится к фигурам 2-5).

[Фигура 2] На фигуре 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристалла типа II соединения из примера 234.

[Фигура 3] На фигуре 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристалла типа III соединения из примера 235.

[Фигура 4] На фигуре 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристалла типа IV соединения из примера 236.

[Фигура 5] На фигуре 5 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристалла типа V соединения из примера 237.

[Описание вариантов осуществления]

Настоящее изобретение описано ниже более подробно. Во всем описании выражение в единственном числе следует понимать как охватывающее его понятие во множественном числе, если специально не указано иное. Таким образом, артикли единственного числа (например, «а», «an», «the» и подобные в случае английского языка) также следует понимать как охватывающие его понятие во множественном числе, если специально не указано иное. Используемые в настоящем документе термины также следует понимать как используемые в значении, обычно используемом в данной области техники, если специально не указано иное. Таким образом, если не указано иное, все термины и научно-технические термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и общее понимание специалистов в области, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречия, настоящая спецификация (включая определения) имеет приоритет.

Если в настоящем описании есть описания с и без определения «группа» в отношении такой группы, как «фенил» и «фенильная группа», они интерпретируются как обозначающие одну и ту же группу.

Количество заместителей в группе, определяемой как «необязательно замещенная» или «замещенная», конкретно не ограничено, если возможно замещение. Кроме того, если не указано иное, описание для каждой группы также применимо, когда группа является частью или заместителем другой группы.

Заместитель в «необязательно замещенной» выбран из группы заместителей α , состоящей из следующих, которые необязательно замещены 1-5 одинаковыми или разными заместителями. Хотя конкретно тип заместителя не ограничен, если атом, к которому присоединен заместитель, представляет собой атом кислорода, атом азота или атом серы, то заместитель ограничивается следующими 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) C₁₋₆ алкоксигруппу

9) C₁₋₆ алкилтиогруппу

10) C₁₋₆ алкилкарбонильную группу

11) C₁₋₆ алкилсульфонильную группу

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

12) C₃₋₁₀ алициклическую группу

13) C₃₋₁₀ алициклическую оксигруппу

14) C₆₋₁₀ арилоксигруппу

15) 5- или 6-членную гетероарилоксигруппу

16) 4-10-членную не арильную оксигруппу

17) C₃₋₁₀ алициклическую тиогруппу

18) C₆₋₁₀ арилтиогруппу

19) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу

20) 4-10-членную не арильную гетероциклическую тиогруппу

21) C₆₋₁₀ арил

22) 5- или 6-членный гетероарил

23) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу

24) C₃₋₁₀ алициклическую карбонильную группу

25) C₆₋₁₀ арилкарбонильную группу

26) 5- или 6-членную гетероарилкарбонильную группу

27) 4-10-членную не арильную 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 не арильную гетероциклическую сульфонильную группу

(где каждый заместитель от 12) до 31) необязательно замещен 1-5 заместителями группы β или 1) C₁₋₆ алкильной группой) и

32)-NR¹⁶R¹⁷,

группа заместителей β представляет собой группу, состоящую из

1) атома галогена,

2) гидроксильной группы,

3) карбоксильной группы,

4) цианогруппы,

5) C₃₋₁₀ алициклической группы,

6) C₁₋₆ алкоксигруппы,

7) C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы,

8) C₁₋₆ алкилтиогруппы,

9) 5- или 6-членной гетероарилтиогруппы,

10) C₆₋₁₀ арила,

- 11) 5- или 6-членного гетероарила,
- 12) 4-10-членной не арильной гетероциклической группы,
- 13) C₁₋₆ алкилкарбонильной группы,
- 14) C₃₋₁₀ алициклической карбонильной группы,
- 15) C₆₋₁₀ арилкарбонильной группы,
- 16) 5- или 6-членной гетероарилкарбонильной группы,
- 17) 4-10-членной не арильной гетероциклической карбонильной группы, и
- 18) -NR¹⁸R¹⁹,

(где каждый заместитель от 5) до 17) в группе заместителей β обязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, карбоксильной группы и -NR²⁰R²¹),

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой (где алкильная группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкоксигруппы и -NR²⁰R²¹) и

R²⁰ и R²¹ являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой.

Предпочтительные примеры заместителей в «обязательно замещенной» включает следующие заместители.

Предпочтительный заместитель группы α включает

- 1) атом галогена
- 2) гидроксильную группу
- 3) карбоксильную группу
- 4) цианогруппу
- 5) C₁₋₆ алкильную группу
- 6) C₁₋₆ алкоксигруппу
- 7) C₁₋₆ алкилтиогруппу
- 8) C₁₋₆ алкилкарбонильную группу

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

- 9) C₃₋₁₀ алициклическую группу
- 10) C₃₋₁₀ алициклическую оксигруппу
- 11) C₆₋₁₀ арилоксигруппу
- 12) 5- или 6-членную гетероарилоксигруппу
- 13) 4-10-членную не арильную гетероциклическую оксигруппу
- 14) C₃₋₁₀ алициклическую тиогруппу
- 15) C₆₋₁₀ арилтиогруппу
- 16) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу
- 17) 4-10-членную не арильную гетероциклическую тиогруппу
- 18) C₆₋₁₀ арил

- 19) 5- или 6-членный гетероарил
 - 20) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу
 - 21) C₃₋₁₀ алициклическую карбонильную группу
 - 22) C₆₋₁₀ арилкарбонильную группу
 - 23) 5- или 6-членную гетероарилкарбонильную группу
 - 24) 4-10-членную не арильную гетероциклическую карбонильную группу
- (где каждый заместитель от 9) до 24) необязательно замещен 1-5 заместителями из группы β или 1) C₁₋₆ алкильной группой) и

25) -NR¹⁶R¹⁷,

предпочтительный заместитель группы 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-членной не арильной гетероциклической группы
- 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 не арильной гетероциклической карбонильной группы и
- 15) -NR¹⁸R¹⁹

(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 -NR²⁰R²¹),

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группы (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкоксигруппы и -NR²⁰R²¹), и

R²⁰ и R²¹ являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группы.

Более предпочтительные примеры заместителей в «необязательно замещенной» включают следующие заместители.

Более предпочтительный заместитель группы 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 не арильную гетероциклическую оксигруппу
- 10) 5- или 6-членную гетероарилтиогруппу
- 11) 4-10-членную не арильную гетероциклическую тиогруппу
- 12) C_{6-10} арил
- 13) 5- или 6-членный гетероарил
- 14) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу

(где каждый заместитель от 4) до 14) необязательно замещен 1-5 заместителями из группы β или 1) C_{1-6} алкильной группой) и

- 15) $-NR^{16}R^{17}$,

группа заместителей β более предпочтительно включает

- 1) атом галогена
- 2) гидроксильную группу,
- 3) цианогруппу, и
- 4) $-NR^{18}R^{19}$,

R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C_{1-6} алкильной группой (где алкильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из гидроксильной группы, цианогруппы, C_{1-6} алкоксигруппы и $-NR^{20}R^{21}$), и

R^{20} и R^{21} являются одинаковыми или разными, каждый независимо атомом водорода или C_{1-6} алкильной группой.

« C_{1-6} » означает количество атомов углерода 1-6. То же самое относится к другим числам. Например, « C_{1-4} » означает, что количество атомов углерода составляет от 1 до 4.

«Гетероатом» относится к атому кислорода, атому азота, атому серы или подобным.

«Атом галогена» относится к любому атому, отличному от атома углерода и атома водорода, что означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода, и, предпочтительно, представляет собой атом фтора или атом хлора. «Атом галогена» также упоминается как «галоген».

« C_{1-6} алкил» или « C_{1-6} алкильная группа» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе с 1-6 атомами углерода. C_{1-6} алкильная группа предпочтительно представляет собой « C_{1-4} алкильную группу» и, более предпочтительно, « C_{1-3} алкильную группу» или « C_{2-3} алкильную группу». Конкретные примеры « C_{1-3} алкильной группы» включают метил, этил, пропил, 1-метилэтил и подобные. Конкретные примеры « C_{2-3} алкильной группы» включают этил, пропил, 1-метилэтил и подобные.

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 подобные. 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 подобные.

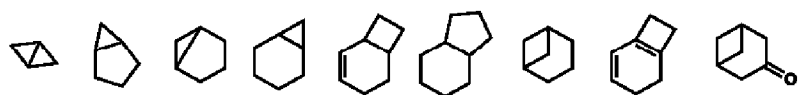
«C₂₋₆ алкенил» или «C₂₋₆ алкенильная группа» относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе с 2-6 атомами углерода, содержащей одну или несколько двойных связей углерод-углерод. «C₂₋₆ алкенильная группа» предпочтительно представляет собой «C₂₋₄ алкенильную группу». Конкретные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

«C₂₋₆ алкинил» или «C₂₋₆ алкиниль» 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». Их конкретные примеры включают, но не ограничены ими, этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 1-метил-2-пропинильную группу, 3-бутинильную группу, 1-пентинильную группу, 1-гексинильную группу и подобные.

«C₃₋₁₀ алициклическая группа» относится к моноциклической или бициклической одновалентной неароматической углеводородной кольцевой группе с 3-10 атомами углерода, в том числе с частично ненасыщенной связью, с частично поперечно-сшитой структурой, с частичной спиро формой, и те, которые имеют одну или несколько карбонильных структур. «Алициклическая группа» включает циклоалкильные группы, циклоалкенильные группы и циклоалкинильные группы. «C₃₋₁₀ алициклическая группа» предпочтительно представляет собой «C₃₋₆ алициклическую группу», и более предпочтительно, «C₅₋₆ алициклическую группу». Конкретные примеры «C₅₋₆ алициклической группы» включают циклопентил, циклогексил и подобные. Конкретные примеры «C₃₋₆ алициклической группы» включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для «C₅₋₆ алициклической группы», описанным выше, циклопропил, циклобутил и подобные. Конкретные примеры «C₃₋₁₀ алициклической группы» включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для «C₃₋₆ алициклической группы», описанной выше, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, адамантил и подобные.

Конкретные примеры «C₃₋₁₀ алициклической группы» с частично поперечно-сшитой структурой включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 27]



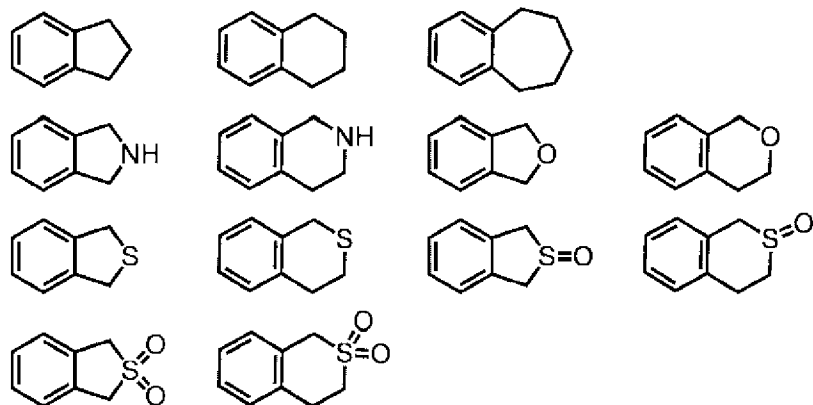
«C₃₋₁₀ алициклическая группа» также включает соединения, конденсированные с ароматическим кольцом. Конкретные их примеры включают группы, представленные следующими и подобные.

[Химическая формула 28]

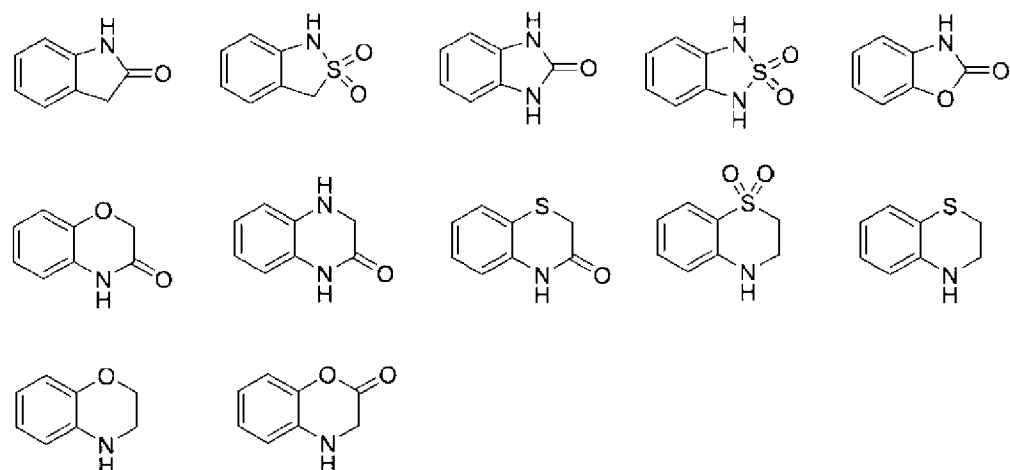


«C₆₋₁₀ арил» относится к моноциклической или бициклической ароматической углеводородной группе с 6-10 атомами углерода. «C₆₋₁₀ арил» может быть конденсирован с «алициклической группой» или «не арильным гетероциклом», описанным выше, в любом возможном положении. Конкретные примеры «C₆₋₁₀ арила» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и подобные. Предпочтительные примеры «C₆₋₁₀ арила» включают фенил. Конкретные примеры конденсированной кольцевой структуры включают группы, представленные следующими и подобные.

[Химическая формула 29]



[Химическая формула 30]



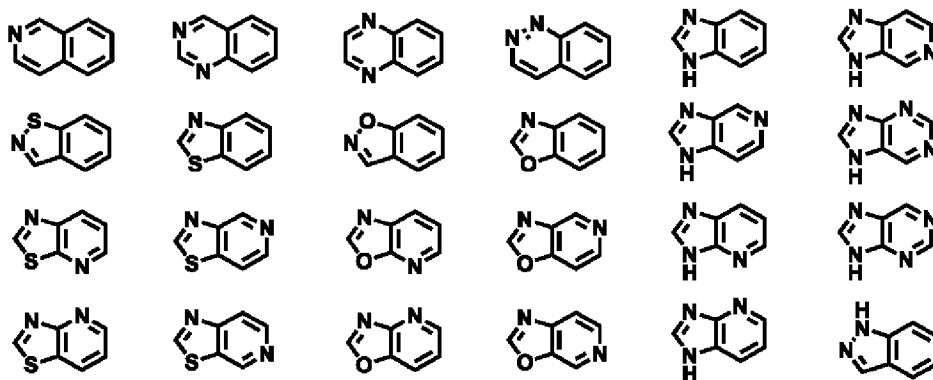
«5-10-членный гетероарил» относится к моноциклической или бициклической ароматической гетероциклической группе, состоящей из 5-10 атомов, включающей 1-4 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. «5-10-членный гетероарил» может быть конденсирован с «алициклической группой» или «не арильным гетероциклом», описанным выше, в любом возможном положении. «5-10-членный гетероарил» предпочтительно представляет собой «5-членный гетероарил», «6-членный гетероарил», «5- или 6-членный гетероарил», «6-10-членный гетероарил» или «9- или 10-членный гетероарил». Конкретные примеры «5-членного гетероарила» включают фурил, тиенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Конкретные примеры «6-членного гетероарила» включают пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил. Конкретные примеры «5- или 6-членного гетероарила» включают фурил, тиенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил. Конкретные примеры «6-10-членного гетероарила» включают пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиноксалил, триазолопиридил и подобные. Конкретные примеры «5-10-членного гетероарила» включают конкретные примеры «6-10-членного гетероарила» и «5- или 6-членного гетероарила», описанные выше.

Если Y представляет собой «5-10-членный гетероарил», «5- или 6-членный гетероарил» или «6-членный гетероарил» в формуле 1, Y присоединяется к атому азота через атом углерода в кольце гетероарильной группы.

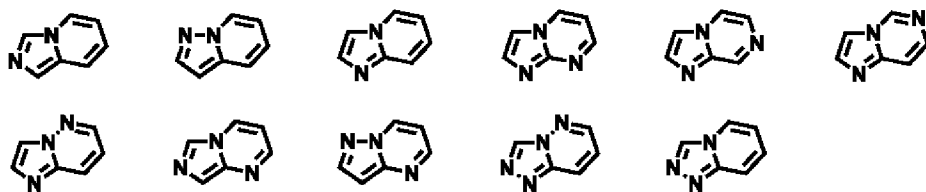
«5-10-членный гетероарил» или группа Z, которая представляет собой «5-10-членный гетероарил» в формуле 1, например, «пиридил», «пиримидинил», «индазолил» или «имидазопиридил», присоединяется к атому азота через атом углерода в кольце группы Z. В одном варианте осуществления, 5-10-членный гетероарил, такой как 5-10-членный гетероарил Z, не присоединяется к атому азота, к которому присоединяется гетероарил на атоме азота в кольце гетероарильной группы.

Конкретные примеры «9- или 10-членного гетероарила» включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 31]

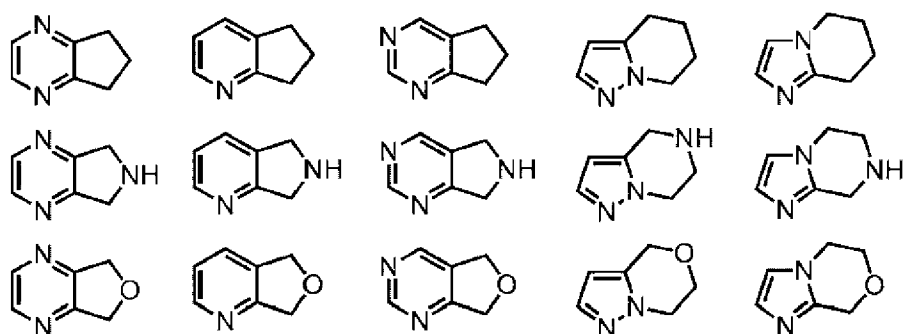


[Химическая формула 32]

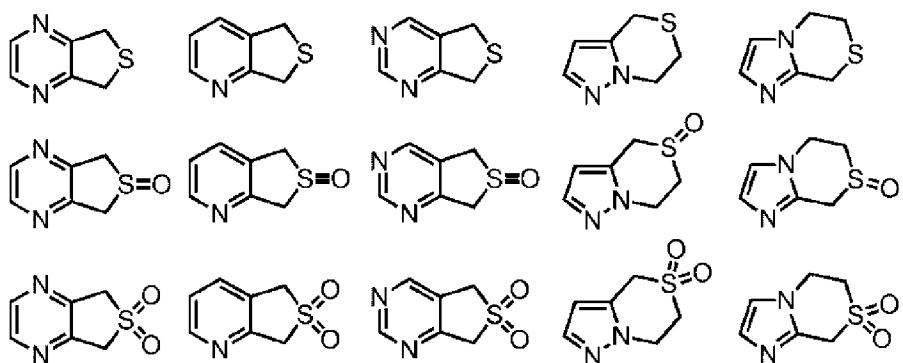


«5- или 6-членный гетероарил» или «5-10-членный гетероарил» могут образовывать конденсированную структуру колец с C_{5-10} алициклической группой или конденсированную структуру колец с 5-10-членным не арильным гетероциклом. Конкретные их примеры включают группы, представленные ниже, и подобные.

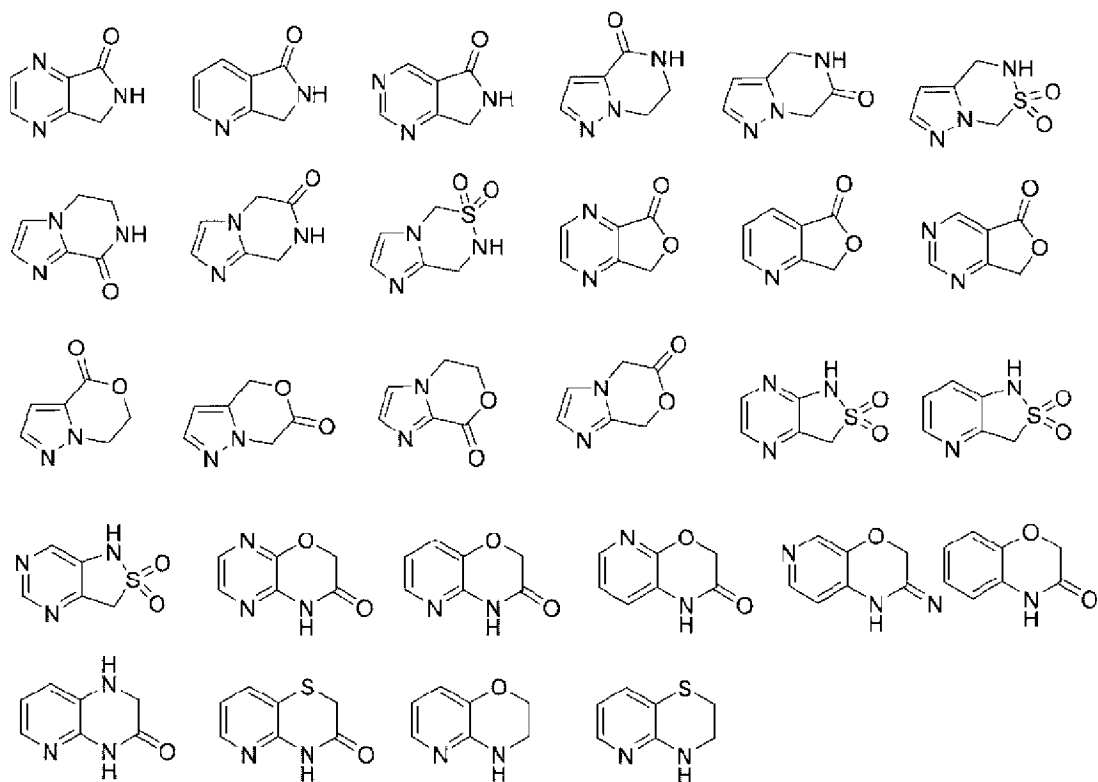
[Химическая формула 33]



[Химическая формула 34]



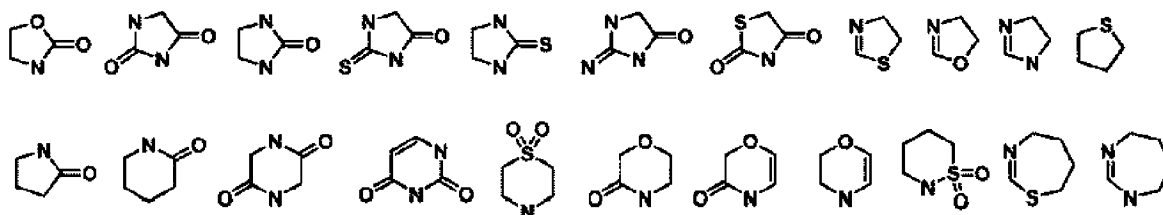
[Химическая формула 35]



«4-10-членная не арильная гетероциклическая группа» относится к моноциклическому или бициклическому неароматическому гетероциклу, содержащему от 4 до 10 атомов углерода, содержащему от 1 до 2 одинаковых или разных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, в дополнение к атомам углерода, включая атомы с частично ненасыщенной связью, гетероатомы с частично поперечно-сшитой структурой и/или те, которые имеют частичную спиро форму. «4-10-членная не арильная гетероциклическая группа» предпочтительно представляет собой «4-6-членную не арильную гетероциклическую группу» или «4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу». Конкретные примеры «4-6-членной не арильной гетероциклической группы» включают азетидинил, пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и подобные. В частности, предпочтительными являются азетидинил, пирролидинил, пиперидил, морфолинил и оксетанил. Не арильный гетероцикл может образовывать конденсированное кольцо с арилом или гетероарилом. Не арильные гетероциклы также включают гетероциклы, слитые с, например, C_{6-10} арилом или 5- или 6-членным гетероарилом. Кроме того, не арильный гетероцикл может включать один или несколько карбониллов, тиокарбониллов, сульфенилов или сульфонилов. Не арильные 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 4-10 членов (размер кольца) или в число гетероатомов, составляющих кольцо. «4-10-членный не арильный гетероцикл»

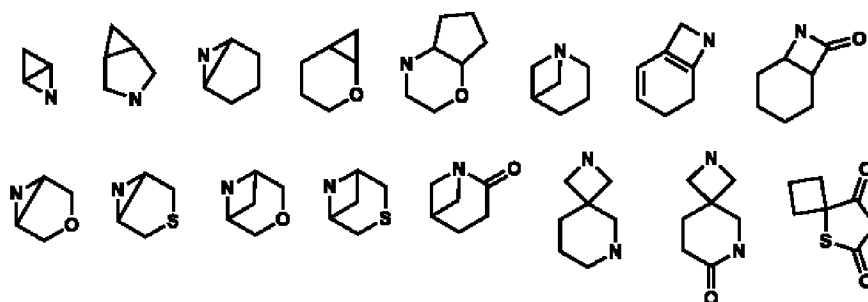
предпочтительно представляет собой «4-6-членный не арильный гетероцикл». Конкретные примеры «4-6-членного не арильного гетероцикла» включают азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, гомопиперидин, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран и подобные. Конкретные примеры «4-10-членного не арильного гетероцикла» включают, в дополнение к конкретным примерам, указанным для «4-6-членного не арильного гетероцикла», описанного выше, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 36]



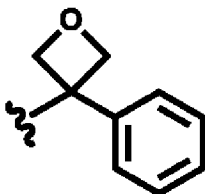
Конкретные примеры «4-10-членного неарильного гетероцикла» с частичным поперечным сшиванием и/или спиро структурой включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 37]



«Оксетанил» представляет собой насыщенное 4-членное кольцо, которое представляет собой одновалентную группу, содержащую один атом кислорода. Его примеры включают фенилоксетанил

[Химическая формула 38]

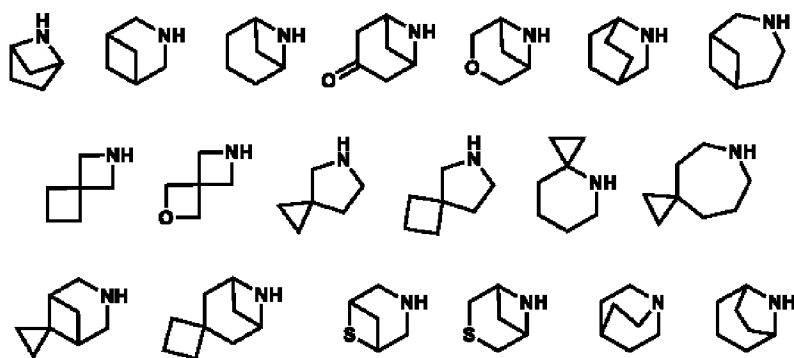


«4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл» относится к моноциклическому или бициклическому неароматическому гетероциклу, содержащему от 4 до 10 атомов углерода, содержащему 0 или более одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атома кислорода, атома азота и атома серы в дополнение к 1 атому азота, в том числе с частично ненасыщенной связью, с частично поперечно-сшитой структурой и/или с частичной спиро формой. Примеры «4-10-членного

азотсодержащего не арильного гетероцикла» предпочтительно представляют собой «4-6-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл» или «5- или 6-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл». Конкретные примеры «5- или 6-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла» включают пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин и подобные. Конкретные примеры «4-6-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла» включают азетидин и подобные, в дополнение к конкретным примерам, указанным для «5- или 6-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла», описанного выше. Конкретные примеры «4-10-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла» включают азетидин, азепан, азокан и подобные, в дополнение к конкретным примерам, указанным для «5- или 6-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла», описанного выше.

Конкретные примеры «4-10-членного азотсодержащего не арильного гетероцикла», имеющего частичное поперечно-сшивание и/или спиро структуру, включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 39]



Если Y представляет собой «4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу» или «5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу» в формуле 1, Y присоединяется к атому азота через атом углерода в кольце азотсодержащей не арильной гетероциклической группы.

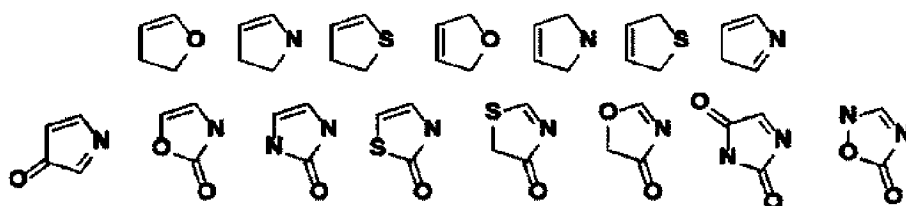
Конкретные примеры «4-членного не арильного гетероцикла» с частично ненасыщенной связью включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 40]



Конкретные примеры «5-членного не арильного гетероцикла» с частично ненасыщенной связью включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 41]



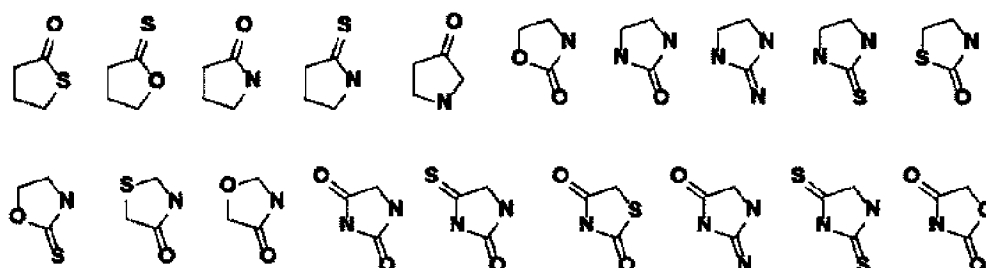
Конкретные примеры «5-членного не арильного гетероцикла» с частично поперечно-сшитой структурой включают, но не ограничены ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и подобные.

[Химическая формула 42]



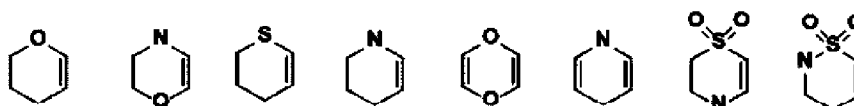
Конкретные примеры «5-членного не арильного гетероцикла», включающего карбонил, тиокарбонил и подобные, включают, но не ограничены ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и подобные.

[Химическая формула 43]



Конкретные примеры «6-членного не арильного гетероцикла» с частично ненасыщенной связью включают, но не ограничены ими, структуры, показанные ниже, и подобные.

[Химическая формула 44]



Конкретные примеры «6-членного не арильного гетероцикла» с частично поперечно-сшитой структурой включают, но не ограничены ими, гетероциклы со структурой, показанной ниже, и подобные.

[Химическая формула 45]



«C₁₋₆ алкокси» или «C₁₋₆ алкоксигруппа» относится к «C₁₋₆ алкилокси», и «C₁₋₆

алкил» определяется так же, как и «C₁₋₆ алкил», описанный выше. «C₁₋₆ алкокси» предпочтительно представляет собой «C₁₋₄ алкокси» или «C₂₋₆ алкокси», и более предпочтительно, «C₁₋₃ алкокси». Конкретные примеры «C₁₋₃ алкокси» включают метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси и подобные. 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 подобные. Конкретные примеры «C₂₋₆ алкокси» включают этокси, пропокси, 1-метилэтокси, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси и подобные. 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 подобные.

«C₃₋₆ алициклический окси» или «C₃₋₆ алициклическая оксигруппа» относится к (C₃₋₆ алициклической группе)-О-группе, и C₃₋₆ алициклическая группа определена так же, как C₃₋₆ алициклическая группа. «C₃₋₆ алициклическая оксигруппа» включает «C₃₋₆ циклоалкоксигруппу». «Циклоалкоксигруппа» относится к «циклоалкилокси», и «циклоалкильная» группа определена так же, как «циклоалкил», описанный выше. Конкретные примеры «C₃₋₆ алициклической оксигруппы» включают циклопропоксигруппу, циклобутоксигруппу, циклопентоксигруппу, циклогексоксигруппу и подобные.

C₆₋₁₀ арильная группа «C₆₋₁₀ арилоксигруппы» определена 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 ограничены ими, феноксигруппу, 1-нафтилоксигруппу, 2-нафтилоксигруппу и подобные.

5- или 6-членная гетероарильная группа «5- или 6-членной гетероарилоксигруппы» определена так же, как «5-членный гетероарил» или «6-членный гетероарил», описанные выше. Конкретные примеры «5- или 6-членной гетероарилоксигруппы» включают, но не ограничены ими, пиразоилоксигруппу, триазилоксигруппу, тиазилоксигруппу, тиадiazоилоксигруппу, пиридилоксигруппу, пиридазоилоксигруппу и подобные.

4-10-членная не арильная гетероциклическая группа «4-10-членной не арильной гетероциклилоксигруппы» определена так же, как «4-10-членный не арильный гетероцикл», описанный выше. «4-10-членная не арильная гетероциклилоксигруппа» предпочтительно представляет собой «4-6-членную не арильную гетероциклилоксигруппу». Конкретные примеры «4-10-членной не арильной гетероциклилоксигруппы» включают, но не ограничены ими, тетрагидрофуранилоксигруппу, тетрагидропиранилоксигруппу, азетидинилоксигруппу, пирролидинилоксигруппу, пиперидинилоксигруппу и подобные.

C₁₋₆ алкильная группа «C₁₋₆ алкилтиогруппы» определена 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 ограничены ими, метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, бутилтиогруппу, изопропилтиогруппу, изобутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, изопентилтиогруппу, неопентилтиогруппу, трет-пентилтиогруппу, 1,2-диметилпропилтиогруппу и подобные.

«C3-10 алициклический тио» или «C3-10 алициклическая тиогруппа» относится к (C₃₋₁₀ алициклической группе)-S-группе, и C₃₋₁₀ алициклическая группа определена 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 ограничены ими, циклопропилтиогруппу, циклобутилтиогруппу, циклопентилтиогруппу, циклогексилтиогруппу и подобные.

C₆₋₁₀ арильная группа «C₆₋₁₀ арилтио» или «C₆₋₁₀ арилтиогруппы» определена 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 ограничены ими, фенилтиогруппу, 1-нафтилтиогруппу, 2-нафтилтиогруппу и подобные.

5- или 6-членная гетероарильная группа «5- или 6-членный гетероарилтио» или «5- или 6-членная гетероарилтиогруппы» определена так же, как «5-членный гетероарил» или «6-членный гетероарил», описанный выше. Конкретные примеры «5- или 6-членной гетероарилтиогруппы» включают, но не ограничены ими, пиразоилтиогруппу, триазоилтиогруппу, тиазоилтиогруппу, тиадизоилтиогруппу, пиридилтиогруппу, пиридазоилтиогруппу и подобные.

4-10-членная не арильная гетероциклическая группа «4-10-членного не арильного гетероциклилтио» или «4-10-членной не арильной гетероциклилтиогруппы» определена так же, как «4-10-членный не арильный гетероцикл», описанный выше. «4-10-членная не арильная гетероциклилтиогруппа» предпочтительно представляет собой «4-6-членную не арильную гетероциклилтиогруппу». Конкретные примеры «4-10-членной не арильной гетероциклилтиогруппы» включают, но не ограничены ими, тетрагидропиранилтиогруппу, пиперидинилтиогруппу и подобные.

«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 ограничены ими, ацетильную группу, пропионильную группу, бутурильную группу и подобные.

«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 ограничены ими, циклопропилкарбонильную группу, цикlopентилкарбонильную группу и подобные.

«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 ограничены ими, бензоильную группу, 1-нафтилкарбонильную группу, 2-нафтилкарбонильную группу и подобные.

«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 ограничены ими, пиразоилкарбонильную группу, триазиолкарбонильную группу, тиазоилкарбонильную группу, тиадизаолкарбонильную группу, пиридилкарбонильную группу, пиридазолкарбонильную группу и подобные.

«4-10-членный не арильный гетероциклкарбонил» или «4-10-членная не арильная гетероциклкарбонильная группа» относится к карбонильной группе, замещенной «4-10-членным не арильным гетероциклом», описанным выше. «4-10-членная не арильная гетероциклкарбонильная группа» предпочтительно представляет собой «4-6-членную не арильную гетероциклкарбонильную группу». Конкретные примеры «4-10-членной не арильной гетероциклкарбонильной группы» включают, но не ограничены ими, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, морфолинилкарбонил и подобные.

«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 ограничены ими, метилсульфонильную группу, пропионилсульфонильную группу, бутирилсульфонильную группу и подобные.

«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 ограничены ими, циклопропилсульфонильную группу, циклобутилсульфонильную группу, цикlopентилсульфонильную группу, циклогексилсульфонильную группу и подобные.

«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 ограничены ими, фенилсульфонильную группу, 1-нафтилсульфонильную группу, 2-нафтилсульфонильную группу и подобные.

«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 пиазоилсульфонильную группу, тиазоилсульфонильную группу, тиадиоилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную группу, пиридазоилсульфонильную группу и подобные.

Предпочтительные X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R³, R⁴, Y и Z в соединении по настоящему описанию, представленном формулой (1), представляют собой следующие, но технический объем настоящего описания не ограничен следующим объемом соединений.

Предпочтительные варианты осуществления X¹ включают CR¹.

Предпочтительные варианты осуществления X² включают CR².

Предпочтительные варианты осуществления X³ включают CR³.

Предпочтительные варианты осуществления X⁴ включают CR⁴.

Предпочтительные варианты осуществления R¹, R², R³ и R⁴ включают

(1) атом водорода,

(2) фтор,

(3) циано,

(4) C₁₋₆ алкокси, и

(5) C₁₋₆ алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C₁₋₆ алкокси).

Более предпочтительные варианты осуществления R¹, R², R³ и R⁴ включают

(1) атом водорода,

(2) фтор, и

(3) циано.

Еще более предпочтительные варианты осуществления R¹, R³ и R⁴ включают атом водорода.

Еще более предпочтительные варианты осуществления R² включают фтор и циано.

Предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C₃₋₆ алициклическую группу, 4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арил (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₃₋₆ алициклической группы, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C₁₋₆ алкокси) и 5-10-членный гетероарил (где

гетероарильная группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, обязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси),

(2) C_{3-10} алициклическую группу, обязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, обязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арильная группа каждая независимо обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, обязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, обязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси),

(3) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, обязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, обязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы и C_{1-6} алкокси,

(4) C_{6-10} арил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо обязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), и

(5) 5-10-членный гетероарил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо обязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

Предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) C_{1-3} алкил, обязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-членного гетероарила (где гетероарильная группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил или тетрагидропиранил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси) и 5-6-членного гетероарил (где гетероарил группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{3-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа и фенильная группа каждая независимо необязательно

замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Более предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Еще более предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3}

алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

(4) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Еще более предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, и

(2) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метил.

Наиболее предпочтительные варианты осуществления Y включают

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, и

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

Предпочтительные варианты осуществления Z включают 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

Предпочтительные варианты осуществления Z включают 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

Предпочтительные варианты осуществления Z включают 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил и тиадиазолил, где 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил и тиадиазолил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

Более предпочтительные варианты осуществления Z включают 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Еще более предпочтительные варианты осуществления Z включают пиридил, пиримидинил, индазолил и имидазопиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано,

метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Еще более предпочтительные варианты осуществления Z включают пиридил, пиримидинил, индазолил и имидазопиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Наиболее предпочтительные варианты осуществления Z включают пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

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

(A)

Соединение 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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой

(1) атом водорода,

(2) галоген,

(3) циано,

(4) C_{1-6} алкокси, или

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

Y представляет собой

(1) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, амина, диметиламино, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(2) C_{3-10} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амин, диметиламин, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси),

(3) 4-10-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амин, диметиламин, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы и C_{1-6} алкокси,

(4) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламин, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси), или

(5) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламин, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси) и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламин, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси).

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) фтор,

(3) хлор,

(4) циано,

(5) C_{1-6} алкокси, или

(6) C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси),

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси),

(2) C_{3-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенил (где азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси),

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором или 1 C_{1-6} алкокси, и содержит 1-2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота и атома кислорода.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и содержит 1-2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота и атома кислорода.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (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 ,
 X^4 представляет собой CR^4 ,
 R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,
 R^2 представляет собой фтор или циано,
 Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил где пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (E).

(E)

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 ,
 X^4 представляет собой CR^4 ,
 R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,
 R^2 представляет собой фтор или циано,
 Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, и

Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или

разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлор, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (F).

(F)

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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амино, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амино, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (G).

(G)

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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил или тиadiaзолил, где 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил или тиadiaзолил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{2-6} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (H).

(H)

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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и

Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил где пиридил, пиримидинил, индазолил, или имидазопиридил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) включает следующие (I).

(I)

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 ,

X^4 представляет собой CR^4 ,

R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода,

R^2 представляет собой фтор или циано,

Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, и

Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

Примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают кислотно-аддитивные соли и основно-аддитивные соли. Примеры кислотно-аддитивных солей 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 шавелевой 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 п-толуолсульфоновой кислоты и соль камфорсульфоновой кислоты. Примеры основно-аддитивных солей включают соли неорганических оснований, такие как соль натрия, соль калия, 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, дициклогексиламин и N,N-добензилэтиламин и подобные. Кроме того, примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соли аминокислот кислой аминокислоты или основной аминокислоты, такой как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Соли, которые подходят для исходного соединения и промежуточного соединения, и соли, которые приемлемы в качестве исходного материала для фармацевтического продукта, представляют собой обычно используемые нетоксичные соли. Такие соли могут быть кислотно-аддитивными солями, такими как соли органических кислот (например, соль уксусной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фураминной кислоты, соль лимонной кислоты, соль винной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль муравьиной кислоты, соль п-толуолсульфоновой кислоты и т.д.) и соли неорганических кислот (например, соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль азотной кислоты, соль фосфорной кислоты и т.д.), соли аминокислот (например, аргинина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и т.д.), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия, соли калия и т.д.) и соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция, соли магния и т.д.), соли аммония, соли органических оснований (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина, соль N,N'-добензилэтилендиамин и т.д.) и подобные. Специалисты в данной области техники могут также соответствующим образом выбрать другие соли.

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

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 описании.

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

Некоторые из соединений (1) по настоящему 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 подобными. При этом все возможные изомеры и их смеси, включая упомянутые изомеры, охвачены объемом настоящего описания.

В частности, энантиомер и атропоизомер могут быть получены в виде рацемата и оптически активной формы, если используется оптически активный исходный материал или промежуточное соединение, соответственно. При необходимости, соответствующий исходный материал, промежуточный продукт или рацемат конечного продукта могут быть физически или химически разделены на соответствующей стадии способа производства, описанного ниже, на их оптические энантиомеры с помощью известного способа разделения, такого как способ с использованием оптически активной колонки или способа фракционной кристаллизации. В частности, диастереомерный способ, 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 способа, такого как фракционная кристаллизация.

Несмотря на то, что способы производства соединения по настоящему изобретению описаны ниже, способ производства соединения по настоящему изобретению ими не ограничен.

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

В способах производства, описанных ниже, даже если использование защитной группы специально не описано, функциональная группа, отличная от тех, которые находятся в точке реакции, может быть защищена по мере необходимости, и защита снята

после завершения реакции или после серии реакций для получения представляющего интерес соединения, если одна из функциональных групп, отличных от групп в точке реакции, изменяется в условиях реакции, или если она не подходит для пост-реакционной 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 подобные, могут быть использованы в качестве защитных групп, используемых в этих процессах. Защитная группа может быть введена или удалена способом, который обычно используется в химии органического синтеза (например, способом, описанным в вышеупомянутой ссылке или подобным), или способом в соответствии с ним.

Исходный материал и промежуточное соединение в способах производства, описанных ниже, могут быть приобретены в виде коммерчески доступного продукта или доступны путем синтеза в соответствии со способом, описанным в известном документе, или известным способом из известного соединения. Также можно использовать соли исходного материала и промежуточного продукта, если это не влияет на реакцию.

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

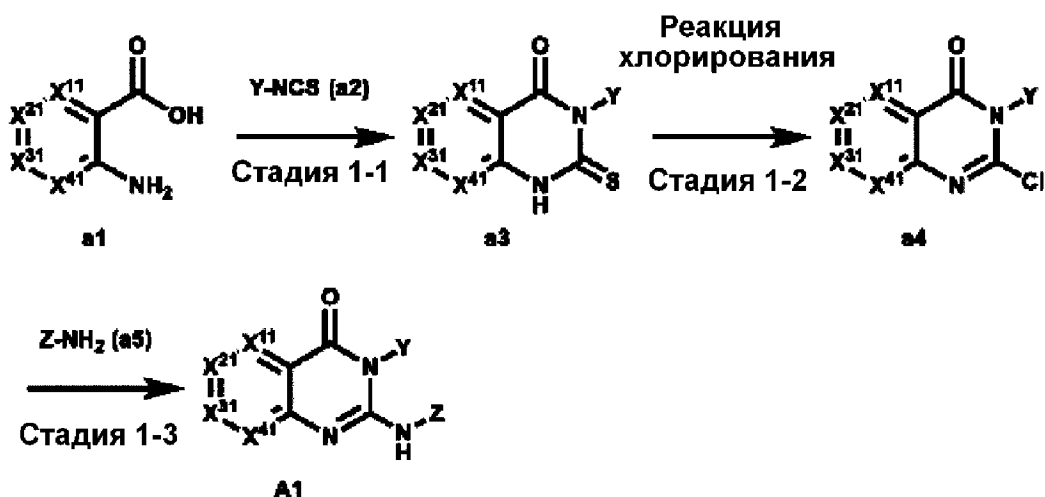
Инертный растворитель в описанных ниже способах производства относится к растворителю, который не реагирует с сырьем, реагентами, основаниями, кислотами, катализаторами, лигандами или подобными, используемыми в реакции (далее также называемыми «сырье или подобное, используемое в реакции»). Растворитель, используемый на каждой стадии, можно использовать в качестве инертного растворителя, даже если растворитель реагирует с исходными материалами или подобными, используемыми в реакции, до тех пор, пока представляющая интерес реакция протекает с образованием представляющего интерес соединения.

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), может быть получено, например, с помощью следующих способов производства 1-4.

Способ производства 1

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

[Химическая формула 46]



где X^{11} представляет собой CR^1 , X^{21} представляет собой CR^2 , X^{31} представляет собой CR^3 , X^{41} представляет собой CR^4 и R^1, R^2, R^3, R^4, Y и Z определены так же, как в пункте 1.

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

В качестве соединения a2 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно произвести в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в Synthetic Communications (2013), 43(24), 3342-3351, Journal of Organic Chemistry (1986), 51(13), 2613-15 или подобных.

[Стадия 1-1: Реакция циклизации]

Соединение a3 можно получить путем взаимодействия соединения a1 с соединением a2 в присутствии подходящего основания, без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель может быть соответствующим образом выбран из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или 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 , предпочтительно, от 25°C до 150°C .

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 подобных.

[Стадия 1-2: Реакция хлорирования]

Соединение a4 можно получить путем взаимодействия соединения a3 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 подобных. Их предпочтительные примеры

включают толуол и хлороформ. Хлорирующий реагент должен быть соответствующим образом выбран в соответствии с типом исходного соединения или подобных. Их примеры включают фосфорилхлорид, пентахлорид фосфора, тионилхлорид, сульфурилхлорид и подобные. Такие реагенты для хлорирования используют сами по себе или в виде смеси двух или нескольких 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 , предпочтительно, от 25°C до 150°C .

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 подобных.

[Стадия 1-3: Реакция замещения]

Соединение A1 можно получить путем взаимодействия соединения a4 с соединением a5 без растворителя или в подходящем растворителе при нормальном давлении или под давлением. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их примеры включают N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или подобные. 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 , предпочтительно, от 25°C до 200°C . При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии основания. Основание соответствующим образом выбирают из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают бис(триметилсилил)амид лития и фторид калия.

В качестве соединения a5 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, Organometalics 2017, 36(2), 251-254 или подобных.

Способ получения 2

Соединение , представленное формулой (1), которое может быть представлено формулой [A1], может быть получено, например, с помощью следующего способа производства.

[Химическая формула 47]



где X^{11} представляет собой CR^1 , X^{21} представляет собой CR^2 , X^{31} представляет собой CR^3 , X^{41} представляет собой CR^4 и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, Y и Z определены так же, как в пункте 1.

[Стадия 2-1: Реакция сочетания]

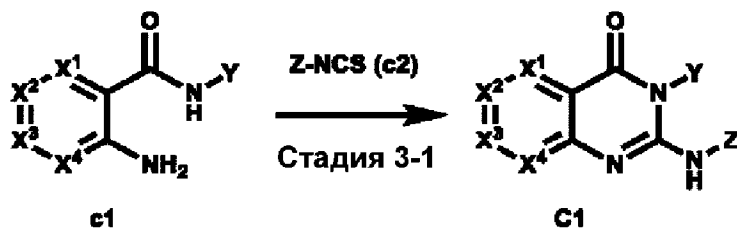
Соединение A1 можно получить сочетанием соединения a4 с соединением a5 в подходящем растворителе в присутствии катализатора и основания. Примеры катализаторов включают переходные металлы, такие как палладий, его соли, их комплексы и катализаторы, нанесенные на носитель, такой как полимер. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают карбонат цезия, карбонат калия и трет-бутоксид натрия. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают толуол, ксилол, диоксан и N,N-диметилформамид. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно, от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, предпочтительно, от 20°C до 160°C.

Эту реакцию можно проводить в соответствии со способом, описанным в международной публикации № WO 2016/105564.

Способ производства 3

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

[Химическая формула 48]



где X¹, X², X³, X⁴, Y и Z определены так же, как в пункте 1.

[Стадия 3-1: реакция циклизации]

Соединение C1 может быть получено взаимодействием соединения c1 с соединением c2 в присутствии бромид меди и основания, без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением в соответствии с методом, описанным в Helvetica Chimica Acta (2016), 99(5), 378-383. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают N,N-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, предпочтительно, от 25°C до 100°C.

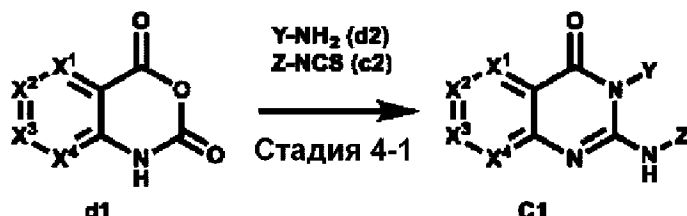
В качестве соединения c1 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в международной публикации № WO 2001/018536, международной публикации № WO 2001/19788, Journal of Medicinal Chemistry 1986, 29(8), 1534-1537 или подобных.

В качестве соединения с2 может быть использован коммерчески доступный продукт, или соединение может быть получено из соединения а5 в соответствии со способом получения соединения а2 в Способе получения 1.

Способ производства 4

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

[Химическая формула 49]



где X¹, X², X³, X⁴, Y и Z определены так же, как в пункте 1.

[Стадия 4-1: Реакция в одном реакторе]

Соединение C1 может быть получено путем взаимодействия раствора, полученного путем взаимодействия соединения d1 с соединением d2 в подходящем растворителе при нормальном давлении или под давлением, с соединением с2 в присутствии бромида меди и основания при нормальном давлении или под давлением. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают N,N-диметилформамид. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно, от 1 часа до 24 часов как для реакции с соединением d2, так и для реакции с соединением с2. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 150°C и предпочтительно, от 25°C до 100°C как для реакции с соединением d2, так и для реакции с соединением с2.

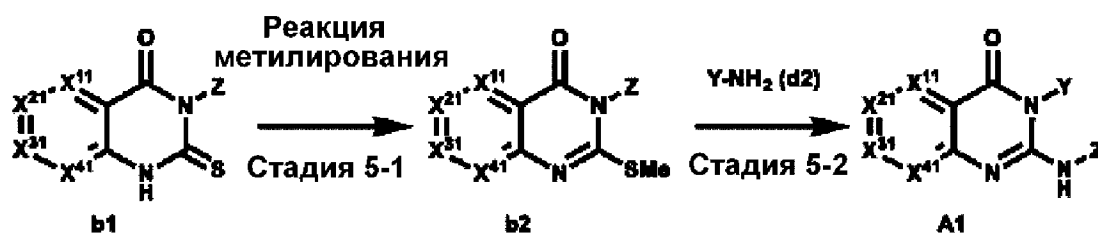
В качестве соединения d1 можно использовать коммерчески доступный продукт, или соединение можно получить в соответствии с известным способом, например, способом, описанным в Journal of Medicinal Chemistry 2019, 62(3), 1468-1483, или подобных.

В качестве соединения d2 может быть использован коммерчески доступный продукт, или соединение может быть получено в соответствии со способом получения соединения а5 в способе производства 1.

Способ производства 5

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

[Химическая формула 50]



где X^{11} представляет собой CR^1 , X^{21} представляет собой CR^2 , X^{31} представляет собой CR^3 , X^{41} представляет собой CR^4 и R^1, R^2, R^3, R^4, Y и Z определены так же, как в пункте 1.

Соединение b1 может быть получено в соответствии со способом получения соединения a3 в способе производства 1.

[Стадия 5-1: Реакция метилирования]

Соединение b2 можно получить путем взаимодействия соединения b1 с подходящим реагентом метилирования в присутствии подходящего основания, без растворителя или в подходящем растворителе. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или им подобных. Их предпочтительные примеры включают N,N-диметилформамид. Метилирующий реагент должен быть соответствующим образом выбран в соответствии с типом исходного соединения или подобного. Их примеры включают йодметан, диметилсульфат и подобные. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Его предпочтительные примеры включают карбонат калия. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, предпочтительно, от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 150°C , предпочтительно, от 0°C до 100°C .

Эту реакцию можно проводить в соответствии со способом, описанным в ChemMedChem 2009, 4(5), 866-876 или подобных.

[Стадия 5-2: Реакция замещения]

Соединение A 1 можно получить путем взаимодействия соединения b2 с соединением d2 в присутствии подходящего основания, без растворителя или в подходящем растворителе, при нормальном давлении или под давлением. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Его примеры включают тетрагидрофуран и подобные. Основание может быть надлежащим образом выбрано из оснований, приведенных в качестве примеров ниже, или подобных. Их предпочтительные примеры включают трет-бутоксид калия. 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 , предпочтительно, от 0°C до 100°C .

Основание, используемое на каждой стадии каждого из способов производства, описанных выше, должно быть соответствующим образом выбрано в зависимости от типа реакции или исходного соединения или подобных. Их примеры включают бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия и бикарбонат калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия, 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, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид калия, органические основания металлов, такие как бутиллитий, диизопропиламид лития и бис(триметилсилил)амид лития, и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен (DBU) и 1,4-диазабицикло[2,2,2]онтан (DABCO).

Растворитель, используемый на каждой стадии каждого из способов производства, описанных выше, должен быть соответствующим образом выбран в зависимости от типа реакции или соединения исходного материала или подобных. 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 (ТГФ) и диоксан, ароматические углеводороды, такие как толуол, бензол и ксилол, алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан, сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат, амиды, такие как N,N-диметилформамид (ДМФ) и N-метил-2-пирролидон, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), и нитрилы, такие как ацетонитрил. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси двух или нескольких растворителей. Органическое основание также можно использовать в качестве растворителя в зависимости от типа реакции.

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение можно выделить или очистить способом, известным специалистам в данной области техники. Его примеры включают экстракцию, распределение, переосаждение, колоночную хроматографию (например, колоночную хроматографию на силикагеле, ионообменную колоночную хроматографию и препаративную жидкостную хроматографию), перекристаллизацию и подобные.

Примеры растворителей для перекристаллизации, 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, галогенные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, углеводородные растворители, такие как гексан, апротонные растворители, такие как диметилформамид и ацетонитрил, воду, их смеси и подобные. Способы, описанные в Jikken Kagaku Koza [*Experimental Chemistry*] (Ed. by The Chemical Society of Japan, Maruzen) Vol. 1 и подобные можно использовать в качестве других способов очистки. Молекулярную структуру соединения по настоящему изобретению можно легко определить спектроскопическим способом, таким как ядерно-магнитный резонанс, инфракрасная спектроскопия или спектроскопия кругового дихроизма, или масс-спектрометрия, обращаясь к структуре, полученной из каждого исходного соединения.

Промежуточный или конечный продукт в способе получения, описанном выше, может привести к другому соединению, охватываемому настоящим изобретением, путем

соответствующего превращения его функциональной группы, удлинения различных боковых цепей, особенно от аминогруппы, гидроксильной группы, карбонила, галогена или подобных, и при этом применяя защиту и снятие защиты, описанные ниже, по мере необходимости. Превращение 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 подобные).

Примеры защитных групп амина, 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.

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).

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).

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

Соединение по настоящему описанию, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль могут иметь асимметрию или заместитель, содержащий асимметричный углерод. Такое соединение имеет энантиомер. Соединение по настоящему изобретению также включает смеси каждого изомера и выделенных изомеров, которые могут быть получены в соответствии с обычным способом.

Примеры способа производства включают способ с использованием сырья, имеющего точку асимметрии, и способ внесения асимметрии во время процесса. Энантиомеры, например, могут быть получены с использованием оптически активного исходного материала или проведения оптического разделения, или подобного, на подходящей стадии производственного этапа. Примеры способов оптического разделения включают диастереомерный способ образования соли, когда соединение, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение имеет основную функциональную группу, в инертном растворителе (например, в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или 2-пропанол; эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или смеси двух или

нескольких из них) с использованием оптически активной кислоты (например, монокарбоновой кислоты, такой как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин или молочная кислота, дикарбоновой кислоты, такой как винная кислота, орто-диизопропилиденвинная кислота или яблочная кислота, или сульфоновой кислоты, такой как камфорсульфоновая кислота или бромкамфорсульфоновая кислота).

Когда соединение по настоящему 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).

Температуру образования соли выбирают из диапазона от -50°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, из диапазона от 0°C до температуры кипения, и более предпочтительно, из диапазона от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Для улучшения оптической чистоты, желательно сначала поднять температуру до температуры, близкой к температуре кипения растворителя. При фильтровании выпавшей в осадок соли, температуру можно снизить по мере необходимости, чтобы улучшить выход. Подходящим является количество используемой оптически активной кислоты или амина в диапазоне от около 0,5 до около 2,0 эквивалентов и, предпочтительно, около 1 эквивалента по отношению к субстрату. Кристалл можно перекристаллизовать в инертном растворителе (например, в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или 2-пропанол, в эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир, в сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат, в углеводородном растворителе, таком как толуол, в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил или смесь двух или нескольких из них), если это необходимо для получения оптически активной соли высокой чистоты. Оптически разделенная соль также может быть обработана кислотой или основанием обычным способом для получения, при необходимости, ее свободной формы.

Исходные материалы и промежуточные продукты в каждом из способов производства, описанных выше, без конкретного описания способа производства, представляют собой коммерчески доступные соединения или соединения, которые могут быть синтезированы из коммерчески доступного соединения способом, известным специалистам в данной области техники, или способом в соответствии с ним.

Настоящее описание предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов. «Нарушение или заболевание, связанное с аномальным возбуждением нервов» относится к нарушению или заболеванию центральной нервной системы, возникающему в результате нарушения баланса между сигналами возбуждения и сигналами торможения нервной цепи. Их примеры включают эпилепсию, нарушения развития (расстройство аутистического спектра, синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром ломкой X-хромосомы, синдром дефицита внимания с

гиперактивностью и т. д.), психические расстройства (шизофрению, биполярное расстройство, депрессию, тревогу, обсессивно-компульсивное расстройство и т. д.) и когнитивные нарушения (болезнь Альцгеймера, другие деменции, болезнь Паркинсона и т. д.). «Эпилепсия» включает эпилептические припадки, эпилептический статус, эпилептические синдромы (синдром Драве, синдром Отахара, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию, мезиальную височную эпилепсию со склерозом гиппокампа, синдром Расмуссена и т. д.), эпилепсию структурно-метаболической этиологии (корковую дисплазию, нейрокожный синдром (туберозно-склеротический комплекс, синдром Стерджа-Вебера и т. д.) и т. д.) и т. д., нарушение развития, психическое расстройство или когнитивное нарушение, проявляющееся как их осложнение, и подобные. «Эпилептический припадок» представляет собой «временное появление признаков или симптомов из-за аномальной чрезмерной или синхронной активности нейронов в головном мозге» (Оперативная классификация типов судорог Международной лиги по борьбе с эпилепсией: официальное заявление Комиссии по классификации и терминологии ILAE (Operational Classification of Seizure Types, Fisher, 2017), которая включает, например, генерализованные судороги, включая тонические, клонические, абсансы, миоклонические и атонические судороги, фокальные судороги и неуточненные судороги. «Нарушение или заболевание, ассоциированное с аномальным возбуждением нервов» предпочтительно представляет собой эпилепсию или нарушение развития.

Влияние соединения по настоящему изобретению на эпилепсию можно оценить, используя, например, активность по подавлению гипервозбуждения культивируемых нейронов или активность по подавлению судорог или аномальных мозговых волн (пика, комплекса пик-волна и т. д.) в животной модели эпилепсии в качестве индикатора Влияние на нарушение развития, психическое расстройство или когнитивное нарушение может быть оценено, например, с помощью трехкамерного теста, использующего в качестве индикатора коммуникабельность животных моделей, теста на повторяющийся уход за телом, с использованием повторяющегося стереотипного поведения в качестве индикатора, теста закапывания мрамора, теста спонтанной двигательной активности с использованием гиперкинетического поведения в качестве индикатора, теста принудительного плавания с использованием депрессивного поведения в качестве индикатора, нового теста распознавания объектов с использованием когнитивной функции в качестве индикатора, теста Y-образного лабиринта или подобных, описанных в Buccafusco, Jerry J. "Methods of behavior analysis in neuroscience" Crc Press, 2008., или Silverman, Jill L., et al. "Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism." Nature Reviews Neuroscience 11,7 (2010): 490-502.

Используемый в настоящем документе термин «предотвращение (профилактика)» представляет собой действие по введению активного ингредиента по настоящему описанию здоровому индивидууму, у которого не развилось заболевание, чтобы, например, подавить начало заболевания. «Лечение (терапия)» представляет собой действие по введению

активного ингредиента по настоящему описанию человеку (пациенту), у которого врач диагностировал развившееся заболевание.

Способ введения соединения по настоящему 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 подобных. 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 0,01 мг до 100 мг на 1 кг массы тела человека или млекопитающего.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить непосредственно или после приготовления в виде подходящей дозированной формы путем парентерального или перорального введения. Примеры дозированной формы включают, но не ограничены ими, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкое средство, суспензию, инъекцию, пластырь, припарку и подобные. Композиция может быть изготовлена известным способом с использованием фармацевтически приемлемой добавки. Эксципиент, разрыхлитель, связующий агент, флюидизатор, смазывающее вещество, покрывающий агент, солюбилизующий агент, солюбилизующий адъювант, загуститель, диспергатор, стабилизатор, подсластитель, ароматизатор и подобные могут быть использованы в качестве добавки в соответствии с целью. Их конкретные примеры 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 подобные.

Соединение по настоящему изобретению можно применять одновременно, по меньшей мере, с одним другим агентом, классифицируемым как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство. Комбинацию можно вводить для лечения или профилактики. Примеры агентов, классифицируемых как противоэпилептическое лекарственное средство, включают фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, ацетат эсикарбазепина, ретигабин, ламотриджин, зонисамид, топирамат, вальпроат натрия, габапентин, вигабатрин, прегабалин, фенобарбитал, клоназепам, клобазам, диазепам, фелбамат, руфинамид, этосвестирацемид, бриварацетам, перампанел, стирипентол, каннабидиол, фенфлурамин и подобные. Предпочтительные примеры включают карбамазепин, ламотриджин, топирамат, вальпроат натрия, клоназепам, клобазам, этосуксимид, леветирацетам, стирипентол, каннабидиол и фенфлурамин. Примеры агентов, классифицируемых как антидепрессанты, включают флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и подобные, известные как SSRI, дулоксетин, милнаципран и подобные, известные как SNRI, и

имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, амоксапин и подобные, известные как трициклический антидепрессант. Примеры агентов, классифицируемых как анксиолитик, включают этизам, лоразепам и подобные, известные как бензодиазепиновый анксиолитик, и тандоспирон и подобные, известные как азапириновый анксиолитик. Примеры агентов, классифицируемых как антипсихотические лекарственные средства, включают галоперидол, спиперон, хлорпромазин и подобные, известные как типичные антипсихотические лекарственные средства, и рисперидон, кветиапин, оланзапин, клозапин, пероспирон, арипипразол и подобные, известные как SDA. Агент, который можно применять одновременно с соединением по настоящему описанию, далее обозначается сокращенно как совместно используемый агент.

Период дозирования соединения по изобретению и совместно используемого агента не ограничен, их можно вводить одновременно субъекту введения или вводить с задержкой во времени. Соединение по изобретению и совместно используемый агент могут быть приготовлены в виде комбинированного агента. Дозировка одновременно используемого агента может быть соответствующим образом выбрана на основе клинически используемой дозы. Соотношение соединения по изобретению и совместно используемого агента может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания-мишени, симптома, комбинации или подобного. Если субъектом введения является, например, человек, можно использовать от 0,01 до 100 частей по массе одновременно используемого агента на 1 часть по массе соединения по изобретению. Агент, такой как противорвотное средство, снотворное средство или противосудорожное лекарственное средство (совместно используемый агент), можно использовать в комбинации для подавления побочных эффектов.

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

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

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

[Примеры]

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано более конкретно с помощью

эталонных примеров, примеров и экспериментальных примеров в дальнейшем, настоящее описание ими не ограничивается. Названия соединений, указанные в следующих эталонных примерах и примерах, не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

Следующие сокращения могут быть использованы в эталонных примерах, примерах и таблицах в примерах для упрощения описаний в настоящем документе. В качестве сокращения, используемого для заместителя, Ph относится к фенилу. В качестве сокращений, используемых для реагента, ТФК относится к трифторуксусной кислоте, ДМФ относится к N,N-диметилформамиду, и НАТУ относится к гексафторфосфату 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксида. В качестве символов, используемых для ЯМР, с относится к синглету, д относится к дублету, дд относится к двойному дублету, дт относится к двойному триплету, тд относится к тройному дублету, т относится к триплету, кв относится к квартету, м относится к мультиплету, ш относится к широкому, шс относится к широкому синглету, и J относится к константе сочетания.

Высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; условия измерения ЖХМС следующие. Наблюдаемое значение масс-спектрометрии [МС (m/z)] указано как MH^+ , и время удерживания указано как R_t (мин). Условия измерения, используемые для измерения, описаны для каждого из фактических значений измерения.

Условия измерения А

Датчик: ACQUITY® SQ датчик (Waters)

ВЭЖХ: ACQUITY UPLC® SYSTEM

Колонка: Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 30 мм)

Растворитель:

Раствор А; 0,05% муравьиная кислота/ H_2O , раствор В; ацетонитрил

Условия градиента:

0,0-1,3 минуты (линейный градиент от В 10% до 95%)

1,3-1,5 минуты (В 10%)

Скорость потока: 0,8 мл/минуту

УФ: 220 нм и 254 нм

Температура колонки: 40°C

Условия измерения В

Датчик: ACQUITY® SQ датчик (Waters)

ВЭЖХ: ACQUITY UPLC® SYSTEM

Колонка: Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 30 мм)

Растворитель:

Раствор А; 0,06% муравьиная кислота/ H_2O , раствор В; 0,06% муравьиная кислота/ацетонитрил

Условия градиента:

0,0-1,3 минуты (линейный градиент от В 2% до 96%)

1,3-1,5 минуты (В 96%)

1,5-2,2 минуты (В 2%)

Скорость потока: 0,8 мл/минуту

УФ: 220 нм и 254 нм

Температура колонки: 40°C

Условия измерения С

Датчик: Shimadzu LCMS-2020

Колонка: Phenomenex Kinetex (1,7 мкм C18, 50 мм × 2,10 мм)

Растворитель:

Раствор А: 0,05% ТФК/Н₂О, раствор В: 0,05% ТФК/ацетонитрил

Условия градиента:

0,0-1,7 минуты (линейный градиент от В 1% до 99%)

1,7-1,9 минуты (В 99%)

1,9-3,0 минуты (В 1%)

Скорость потока: 0,5 мл/минуту

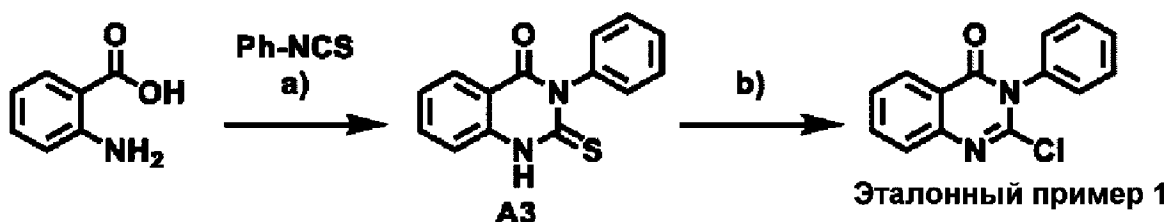
УФ: 254 нм

Температура колонки: 40°C

Эталонный пример 1

2-хлор-3-фенилхиназолин-4(3Н)-он

[Химическая формула 51]



а) Получение 3-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-он (соединение А3)

Фенилизотиоцианат (2,6 мл) добавляют к этанольному (70 мл) раствору антраниловой кислоты (2,0 г) и N,N-диизопропилэтиламина (6,4 мл) и смесь перемешивают в течение 16 часов, при нагревании при кипении с обратным холодильником. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры, полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают этилацетатом и гексаном. Твердое вещество сушат при пониженном давлении при комнатной температуре с получением соединения А3 (3,2 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,24-7,30 (2H, м), 7,32-7,52 (5H, м), 7,76-7,82 (1H, м), 7,96 (1H, дд, J=8,0, 1,4 Гц), 13,05 (1H, с).

б) Получение 2-хлор-3-фенилхиназолин-4(3Н)-она (Эталонный пример 1)

Смесь соединения А3 (2,8 г), пентахлорида фосфора (3,7 г) и оксихлорида фосфора (21 мл) перемешивают в течение 16 часов при 130°C. Реакционный раствор выливают в ледяную воду. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате и промывают насыщенным раствором соли и затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический раствор

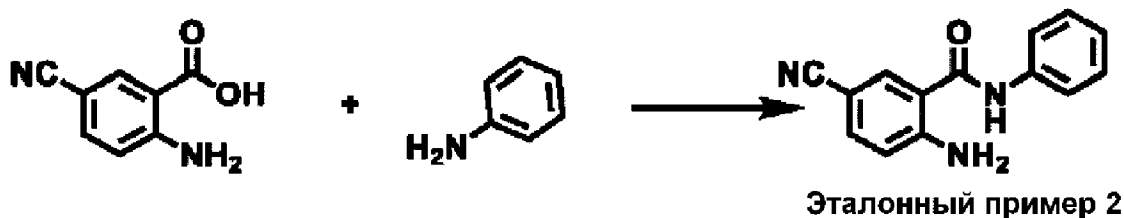
сушат с безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением Эталонного примера 1 (2,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,30-7,35 (2H, м), 7,50-7,64 (4H, м), 7,79-7,92 (2H, м), 8,30 (1H, дд, $J=7,9, 1,4$ Гц).

Эталонный пример 2

2-амино-5-циано-N-фенилбензамид

[Химическая формула 52]



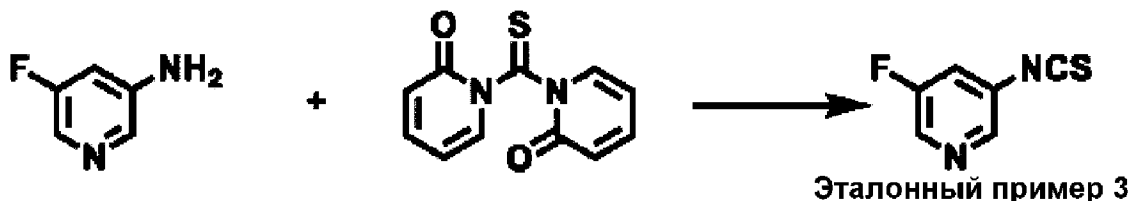
Анилин (1,15 г), N,N-диизопропилэтиламин (1,75 г) и НАТУ (4,69 г) добавляют к ДМФ (12 мл) раствору 2-амино-5-цианобензойной кислоты (2,00 г). Смесь перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре. Воду добавляют к реакционному раствору и элюированное твердое вещество отфильтровывают с получением Эталонного примера 2 (2,78 г).

ЖХ-МС (условия измерения А), m/z ; 238 ($M+H$)+ ИЭР, R_t ; 0,76.

Эталонный пример 3

3-фтор-5-изотиоцианатопиридин

[Химическая формула 53]



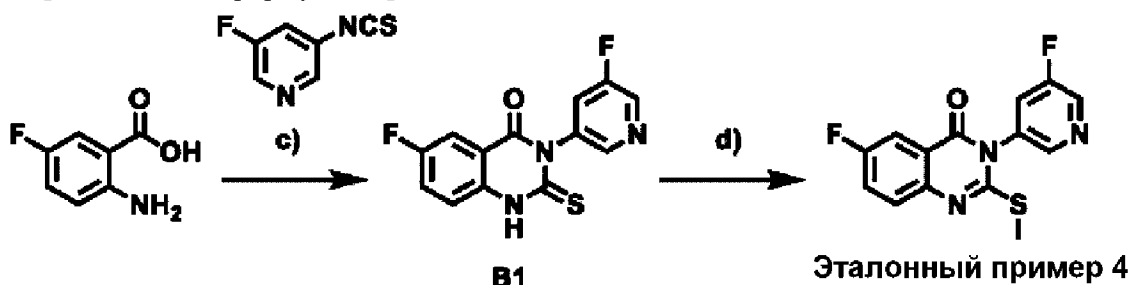
1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-он) (1,15 г) добавляют к дихлорметановому (10 мл) раствору 5-фторпиридин-3-амин (0,56 г). Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан:этилацетат) с получением Эталонного примера 3 (0,5 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,60-8,61 (2H, м), 8,03 (1H, д, $J=9,6$ Гц).

Эталонный пример 4

6-фтор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 54]



с) Получение 6-фтор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (соединение В1)

3-фтор-5-изотиоцианатопиридин (5,8 г) и триэтиламин (5,4 мл) добавляют к диоксановому (80 мл) раствору 2-амино-5-фторбензойной кислоты (4,0 г). Смесь перемешивают в течение 2 часов при 85°C. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры, полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают толуолом. Твердое вещество сушат при пониженном давлении при комнатной температуре с получением соединения В1 (6,5 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,51 (1H, дд, J=9,2, 4,3 Гц), 7,69-7,76 (2H, м), 7,87-7,91 (1H, м), 8,43-8,44 (1H, м), 8,65-8,66 (1H, м), 13,29 (1H, с).

б) Получение 6-фтор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (Эталонный пример 4)

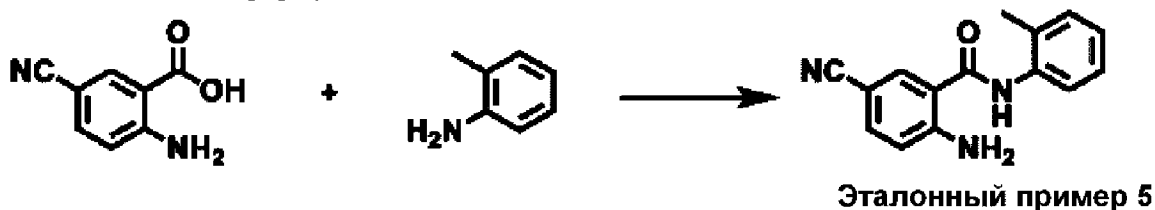
Карбонат калия (2,8 г) добавляют к ДМФ (30 мл) раствору соединения В1 (4,3 г). Йодметан (1,0 мл) добавляют по каплям при 8-15°C. Смесь перемешивают в течение 1,5 часов при той же температуре. После добавления воды к реакционному раствору и перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Твердое вещество сушат при пониженном давлении при комнатной температуре с получением Эталонного примера 4 (4,3 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,53 (3H, с), 7,70-7,79 (3H, м), 8,16-8,19 (1H, м), 8,64-8,65 (1H, м), 8,82 (1H, д, J=3,1 Гц).

Эталонный пример 5

2-амино-5-циано-N-(о-толил)бензамид

[Химическая формула 55]



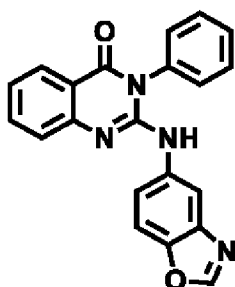
Его синтезируют по способу Эталонного примера 2.

ЖХ-МС (условия измерения А), m/z; 252 (M+H)⁺ ИЭР, Rt; 0,76.

Пример 1

2-(бензо[d]оксазол-5-иламино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 56]



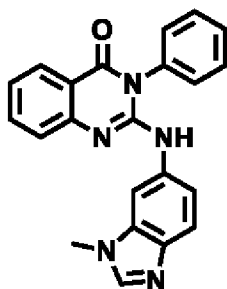
ДМФ (2 мл) раствор Эталонного примера 1 (100 мг), N,N-диметил-4-аминопиридин (14 мг) и 1,3-бензоксазол-5-амин (104 мг) перемешивают в течение 24 часов при 130°C. После концентрации реакционного раствора, неочищенный продукт очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией (элюент; вода:ацетонитрил) с получением Примера 1 (10 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 6,16 (1H, шс), 7,25-7,33 (2H, м), 7,44-7,59 (4H, м), 7,64-7,74 (4H, м), 8,12 (1H, с), 8,21 (1H, дд, $J=7,9$, 1,6 Гц), 8,25 (1H, д, $J=2,1$ Гц).

Пример 2

2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 57]



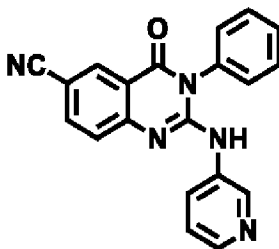
4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (23 мг) и ацетат палладия (9 мг) добавляют к диоксан/ДМФ (1,2/0,4 мл) раствору Эталонного примера 1 (100 мг), 1-метил-1H-бензимидазол-6-амин (63 мг) и карбоната цезия (250 мг). Смесь перемешивают в течение 40 минут при 160°C. Реакционный раствор фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют. Полученный неочищенный продукт очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией (элюент; вода:ацетонитрил) с получением Примера 2 (13,0 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3,90 (3H, с), 6,13 (1H, шс), 6,87 (1H, дд, $J=9,0$, 3,0 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,46-7,55 (3H, м), 7,62-7,74 (5H, м), 7,89 (1H, с), 8,20-8,25 (2H, м).

Пример 3

4-оксо-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил

[Химическая формула 58]



N,N-диизопропилэтиламин (4,3 мл), 3-изотиоцианатопиридин (2,26 мл) и бромид меди (2,9 г) добавляют к ДМФ (17 мл) раствору Эталонного примера 2 (4,0 г). Смесь перемешивают в течение 3 часов при 85°C. Аммониевую воду добавляют к реакционному раствору. Смесь фильтруют через Целит. Фильтрат экстрагируют с хлороформом и затем промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, насыщенным водным

раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. Органический раствор сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением Примера 3 (1,52 г) в виде кристалла (кристалл I типа).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,33-7,36 (2H, м), 7,51-7,63 (5H, м), 7,85 (1H, шс), 7,95 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 8,19 (1H, шс), 8,29-8,30 (2H, м), 8,59 (1H, шс).

[Кристалл I типа] Порошковая рентгенограмма показана на фигуре 1.

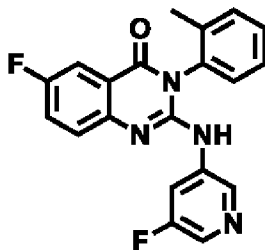
Основные пики дифференциации: $2\theta(^{\circ})=7,75, 10,32, 13,91, 15,50, 16,35, 21,23, 23,36, 23,87, 25,11, 25,93$

Характеристические пики дифракции: $2\theta(^{\circ})=7,75, 10,32, 15,50, 23,36$

Пример 4

6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-(о-толил)хиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 59]



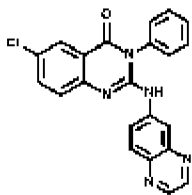
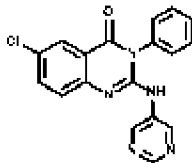
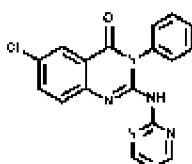
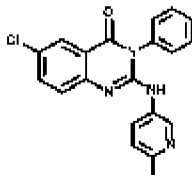
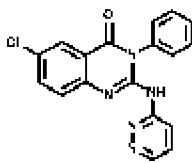
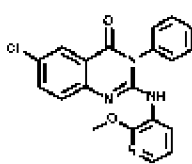
ДМФ (1 мл) раствор 6-фтор-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (181 мг) и о-толуидин (113 мг) перемешивают в течение 6 часов при 85°C и затем N,N-диизопропилэтиламин (0,27 мл), Эталонный пример 3 (200 мг) и бромид меди (186 мг) добавляют к реакционному раствору при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 85°C . Реакционный раствор фильтруют через Целит. Фильтрат экстрагируют с хлороформом и затем промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным раствором соли. Органический раствор сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением Примера 4 (83 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,10 (3H, с), 7,41-7,48 (5H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 8,02 (2H, м), 8,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,54 (1H, шс).

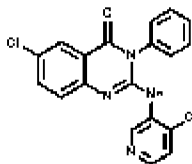
Примеры 5-232

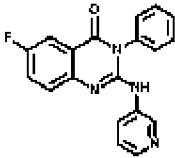
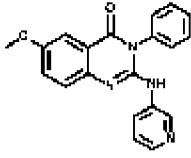
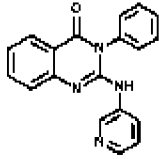
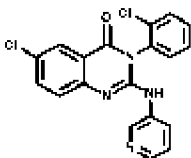
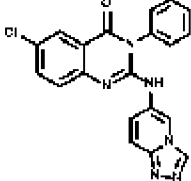
Соединения, показанные в таблицах 1-1-1-35 получают тем же способом, как в примерах 1-4 с применением соответствующих исходных соединений.

[Таблица 1-1]

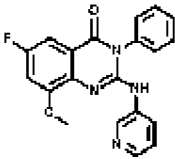
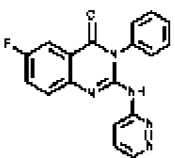
Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,43 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,54-7,64 (5H, м), 7,71-7,74 (1H, м), 7,93-7,99 (3H, м), 8,19 (1H, с), 8,32 (1H, с), 8,81-8,86 (2H, м).
6		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,38 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,51-7,54 (2H, м), 7,58-7,64 (3H, м), 7,69-7,72 (1H, м), 7,91 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,11 (1H, с), 8,87 (1H, с), 8,92 (2H, с).
7		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,31 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,34-7,37 (1H, м), 7,43 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,47-7,52 (1H, м), 7,53-7,55 (4H, м), 7,79 (1H, дд, $J=2,8, 8,8$ Гц), 7,92-7,97 (1H, м), 8,05 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,31-8,33 (1H, м).
8		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,43 (3H, с), 7,20 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,50-7,68 (6H, м), 7,74-7,79 (2H, м), 7,88 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,47 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
9		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,33-7,70 (9H, м), 7,77 (1H, дд, $J=2,0, 8,4$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,58 (1H, с).
10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,81 (3H, с), 5,78 (1H, с), 6,95-7,02 (2H, м), 7,16-7,20 (2H, м), 7,28-7,35 (3H, м), 7,43 (1H, дд, $J=3,0, 9,1$ Гц), 7,55 (1H, дд, $J=1,8, 7,3$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,26 (1H, дд, $J=1,8, 4,9$ Гц).

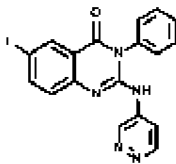
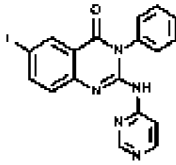
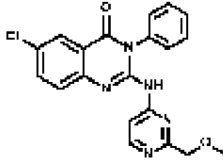
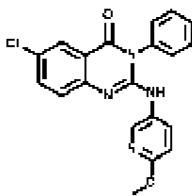
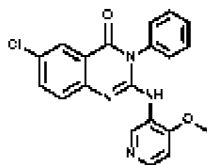
[Таблица 1-2]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,29 (1H, с), 7,34-7,40 (4H, м), 7,54-7,64 (4H, м), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 9,77 (1H, с).

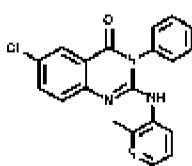
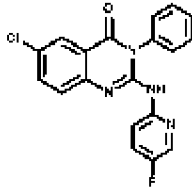
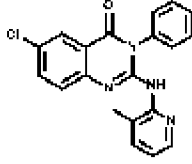
12		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,31-7,40 (2H, м), 7,49-7,65 (7H, м), 7,76 (1H, с), 7,90-7,92 (1H, м), 8,24-8,26 (1H, м), 8,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц).
13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,90 (3H, с), 5,91 (1H, с), 7,29-7,34 (2H, м), 7,43-7,51 (3H, м), 7,59 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,63-7,72 (3H, м), 8,21-8,23 (1H, м), 8,32 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 8,50 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
14		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,98 (1H, с), 7,29-7,35 (2H, м), 7,44-7,46 (2H, м), 7,53-7,56 (1H, м), 7,63-7,73 (4H, м), 8,20-8,25 (2H, м), 8,34 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 8,53 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
15		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,45 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,62 (2H, с), 7,71-7,80 (4H, м), 7,95 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 8,37 (1H, с), 8,50 (1H, д, $J=5,2$ Гц), 8,62 (1H, с), 8,95 (1H, с).
16		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,95 (1H, шс), 6,71 (1H, дд, $J=9,8, 1,8$ Гц), 7,40-7,42 (2H, м), 7,52 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,62-7,71 (5H, м), 8,14 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,82 (1H, с), 9,37 (1H, с).

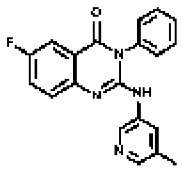
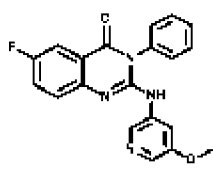
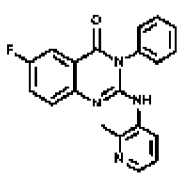
[Таблица 1-3]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
17		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,89 (3H, с), 7,19-7,25 (2H, м), 7,31 (1H, дд, $J=8,6, 4,3$ Гц), 7,48-7,50 (2H, м), 7,55-7,63 (3H, м), 7,71 (1H, шс), 8,08 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 8,79 (1H, шс).
18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,09 (1H, т, $J=6,7$ Гц), 7,26-7,32 (2H, м), 7,37-7,46 (3H, м), 7,49-7,58 (2H, м), 7,64-7,72 (2H, м), 7,80 (1H, дд, $J=7,9, 3,0$ Гц), 9,26 (1H, дд, $J=4,9, 1,8$ Гц).

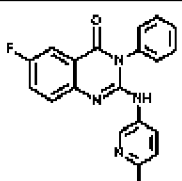
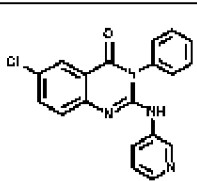
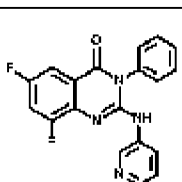
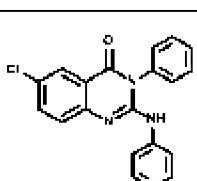
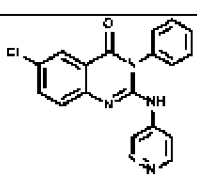
19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,37-7,39 (2H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,64-7,67 (4H, м), 7,84 (1H, дд, $J=7,9$, 3,0 Гц), 8,12 (1H, шс), 8,93 (2H, шс).
20		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,26-7,29 (2H, м), 7,48-7,69 (6H, м), 7,88-7,91 (1H, м), 8,33 (1H, шс), 8,96 (1H, шс).
21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,38 (3H, шс), 4,45 (2H, шс), 7,46-7,56 (7H, м), 7,86 (1H, дд, $J=8,7$, 2,3 Гц), 7,97 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,48 (1H, шс).
22		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,85 (3H, с), 5,69 (1H, шс), 6,67 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,31-7,37 (3H, м), 7,50 (1H, дд, $J=8,6$, 2,4 Гц), 7,53-7,63 (3H, м), 7,67 (1H, дд, $J=9,2$, 3,1 Гц), 8,04 (1H, д, 2,4 Гц), 8,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
23		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,83 (3H, с), 5,90 (1H, шс), 7,02-7,08 (2H, м), 7,23-7,28 (2H, м), 7,38-7,43 (3H, м), 7,52 (1H, дд, $J=8,6$, 2,4 Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,44 (1H, с), 8,65 (1H, д, $J=5,5$ Гц).

[Таблица 1-4]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
24		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,07 (3H, с), 5,89 (1H, шс), 7,19 (1H, дд, $J=8,6$, 4,9 Гц), 7,41-7,45 (3H, м), 7,57-7,71 (4H, м), 8,13 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,23 (1H, дд, $J=4,9$, 1,8 Гц), 8,58 (1H, дд, $J=7,9$, 1,2 Гц).
25		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,08-7,12 (2H, м), 7,28-7,34 (2H, м), 7,41-7,47 (3H, м), 7,55-7,59 (2H, м), 7,69-7,73 (1H, м), 8,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,58 (1H, д, $J=3,1$ Гц).
26		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,18 (3H, с), 6,29 (1H, шс), 7,04 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 7,23-7,27 (2H, м), 7,37-7,42 (4H, м), 7,53 (1H, дд, $J=9,2$, 2,4 Гц), 7,77-7,79 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,55 (1H, дд, $J=4,9$, 1,8 Гц).

27		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,29 (3H, с), 5,88 (1H, шс), 7,32-7,39 (3H, м), 7,46 (1H, дд, 9,1, 4,9 Гц), 7,54-7,63 (3H, м), 7,75 (1H, дд, $J=8,5$, 3,0 Гц), 7,81 (1H, шс), 8,10 (1H, шс), 8,38 (1H, шс).
28		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,87 (3H, с), 6,17 (1H, шс), 7,34-7,40 (3H, м), 7,49 (1H, дд, 8,6, 4,9 Гц), 7,58-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, дд, $J=8,6$, 3,1 Гц), 7,95 (1H, шс), 8,08 (1H, шс), 8,18 (1H, шс).
29		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03 (3H, с), 5,83 (1H, с), 7,16-7,19 (1H, м), 7,31-7,48 (4H, м), 7,56-7,66 (3H, м), 7,77 (1H, дд, $J=8,6$, 3,1 Гц), 8,17 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 8,60 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

[Таблица 1-5]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
30		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,50 (3H, с), 5,87 (1H, с), 7,11 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,31-7,45 (4H, м), 7,55-7,64 (3H, м), 7,74 (1H, дд, $J=8,5$, 3,1 Гц), 7,92 (1H, дд, $J=8,5$, 1,8 Гц), 8,44 (1H, д, $J=1,8$ Гц).
31		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,33-7,36 (2H, м), 7,50-7,56 (2H, м), 7,56-7,63 (3H, м), 7,67 (1H, дд, $J=2,4$, 8,4 Гц), 7,87-7,92 (3H, м), 8,28 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,62 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
32		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,39 (1H, шс), 7,52-7,73 (7H, м), 7,94-7,98 (2H, м), 8,33 (1H, шс), 8,76 (1H, шс).
33		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,16 (1H, с), 7,41-7,43 (2H, м), 7,52 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,66-7,73 (4H, м), 8,18 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 8,49 (2H, д, $J=0,4$ Гц).
34		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,45-7,48 (2H, м), 7,61-7,67 (4H, м), 7,75-7,78 (1H, м), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, с), 8,95 (1H, с), 9,35 (1H, с).

[Таблица 1-6]

Пример	Структурная формула	¹ H ЯМР, ЖХ-МС
35		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,34-7,38 (1H, м), 7,41 (1H, дд, J=9,1, 4,9 Гц), 7,57-7,68 (3H, м), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,00-8,03 (1H, м), 8,09 (1H, с), 8,28 (1H, шс), 8,66 (1H, шс), 8,73-8,76 (2H, м).
36		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,51 (3H, с), 6,85 (1H, с), 7,39-7,40 (2H, м), 7,57 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,66-7,71 (4H, м), 8,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,56 (1H, д, J=6,0 Гц).
37		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 3,34 (3H, шс), 4,41 (2H, шс), 7,47-7,56 (6H, м), 7,70-7,75 (3H, м), 8,48 (1H, шс).
38		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,48-7,64 (7H, м), 7,80 (1H, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,25-8,29 (2H, м), 8,50-9,50 (1H, шс).
39		ЖХ-МС (условия измерения В), m/z; 334 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,86
40		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,53-7,59 (3H, м), 7,65-7,75 (5H, м), 8,07-8,11 (2H, м), 8,32 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,62 (1H, шс).

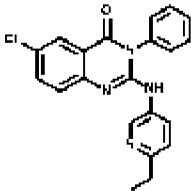
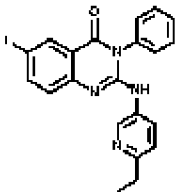
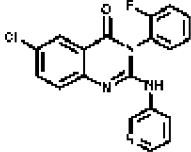
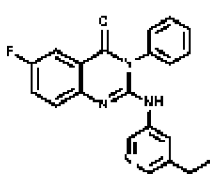
[Таблица 1-7]

Пример	Структурная формула	¹ H ЯМР, ЖХ-МС
41		ЖХ-МС (условия измерения В), m/z; 374 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,91

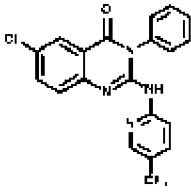
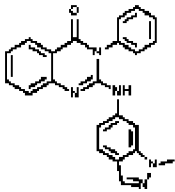
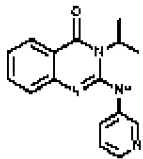
42		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,46 (3H, с), 5,93 (1H, с), 7,26-7,31 (1H, м), 7,43-7,46 (3H, м), 7,52-7,54 (1H, м), 7,63-7,72 (3H, м), 7,99 (1H, с), 8,22-8,25 (1H, м), 8,32-8,34 (1H, м), 8,51 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
43		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,37 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,02-7,06 (1H, м), 7,18 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,34-7,36 (2H, м), 7,45-7,48 (1H, м), 7,51-7,56 (2H, м), 7,58-7,62 (2H, м), 8,17 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,43-8,44 (1H, м), 14,74 (1H, с).
44		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,22 (6H, д, $J=6,7$ Гц), 2,95-3,05 (1H, м), 5,86 (1H, с), 7,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,33-7,38 (3H, м), 7,52-7,67 (4H, м), 7,89 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 8,06 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
45		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,14 (1H, шс), 7,39-7,45 (3H, м), 7,57 (1H, дд, $J=9,1, 4,9$ Гц), 7,62-7,70 (3H, м), 7,82 (1H, дд, $J=8,5, 3,0$ Гц), 8,26 (1H, шс), 8,41 (2H, шс).
46		ЖХ-МС (условия измерения В), m/z ; 364 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ ИЭР, R_t ; 1,00

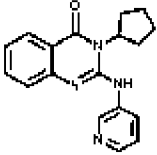
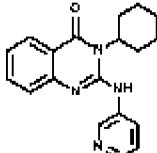
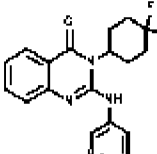
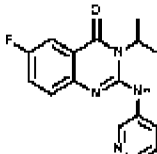
[Таблица 1-8]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
47		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,90 (3H, с), 5,70 (1H, шс), 7,07 (1H, шс), 7,30-7,45 (4H, м), 7,55-7,65 (3H, м), 7,75 (1H, дд, $J=8,6, 3,1$ Гц), 8,23 (1H, шс), 9,23 (1H, шс).
48		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,21 (1H, шс), 7,40-7,46 (3H, м), 7,49-7,55 (1H, м), 7,63-7,71 (3H, м), 7,81-7,84 (1H, м), 8,56-8,59 (2H, м), 8,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

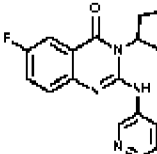
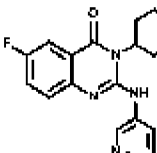
49		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,23 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,77 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 5,89 (1H, шс), 7,12 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,34-7,39 (3H, м), 7,52-7,65 (4H, м), 7,94 (1H, дд, $J=8,6$, 2,4 Гц), 8,06 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
50		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,22 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,74 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 5,83 (1H, шс), 7,10 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,31-7,44 (4H, м), 7,55-7,63 (3H, м), 7,74 (1H, дд, $J=8,5$, 3,0 Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,5$, 2,4 Гц), 8,43 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
51		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,35-7,39 (2H, м), 7,44 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,52 (1H, т, $J=9,6$ Гц), 7,63-7,73 (3H, м), 7,91-7,92 (2H, м), 8,31 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,38 (1H, с), 8,64 (1H, д, $J=2,0$ Гц).
52		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,21 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,61 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 5,89 (1H, шс), 7,32-7,36 (3H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,55-7,64 (3H, м), 7,75 (1H, дд, $J=7,9$, 2,4 Гц), 7,85 (1H, шс), 8,12 (1H, шс), 8,37 (1H, шс).

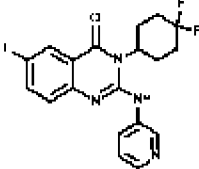
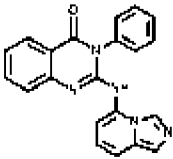
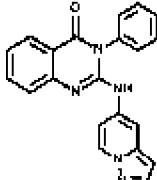
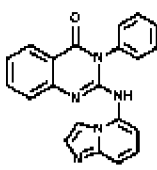
[Таблица 1-9]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
53		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,09-7,13 (1H, м), 7,29-7,33 (2H, м), 7,39-7,45 (3H, м), 7,60 (1H, дд, $J=8,6$, 2,4 Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,12 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,18 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 8,97 (1H, шс).
54		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4,12 (3H, с), 6,18 (1H, с), 6,69 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,55-7,62 (2H, м), 7,63-7,76 (4H, м), 7,92 (1H, д, $J=1,0$ Гц), 8,22-8,25 (1H, м), 8,35 (1H, м).
55		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,52-1,61 (6H, м), 4,90 (0,5H, с), 5,50 (0,5H, с), 7,08 (0,5H, с), 7,18-7,42 (3H, м), 7,49-7,59 (1H, м), 7,86 (0,5H, с), 7,96 (1H, с), 8,13 (0,5H, с), 8,23-8,33 (1H, м), 8,69-8,82 (1H, м), 9,76 (0,5H, с).

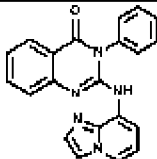
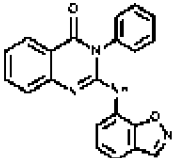
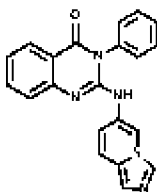
56		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,53-1,63 (2H, м), 1,77-1,85 (1H, м), 1,92-2,04 (3H, м), 2,21-2,27 (2H, м), 4,96 (0,5H, с), 5,67 (0,5H, с), 7,10 (0,5H, с), 7,23-7,38 (3H, м), 7,52-7,63 (1H, м), 7,89 (0,5H, с), 7,96-7,99 (1H, м), 8,18 (0,5H, с), 8,28 (1H, м), 8,74 (0,5, с), 8,94 (0,5H, с), 9,83 (0,5H, с).
57		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,11-1,50 (3H, м), 1,58-1,71 (2H, м), 1,75-1,86 (3H, м), 2,53-2,69 (2H, м), 4,40-4,45 (0,5H, м), 5,10-5,15 (0,5H, м), 7,08 (0,5H, т, $J=7,4$ Гц), 7,18-7,41 (3H, м), 7,49-7,53 (0,5H, м), 7,57-7,62 (0,5H, м), 7,83-7,96 (1,5H, м), 8,15 (0,5H, с), 8,24-8,30 (1H, м), 8,68 (0,5H, с), 8,82 (0,5H, с), 9,73 (0,5H, с).
58		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,75-2,11 (6H, м), 2,85-2,93 (2H, м), 4,55 (0,5H, с), 5,30 (0,5H, с), 7,10 (0,5H, м), 7,21-7,41 (3H, м), 7,51-7,62 (1H, м), 7,86-7,94 (1,5H, м), 8,17 (0,5H, с), 8,24-8,31 (1H, м), 8,71 (0,5H, с), 8,90 (0,5H, с), 9,79 (0,5H, с).
59		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,49-1,65 (6H, м), 4,86-4,93 (0,7H, м), 5,47-5,54 (0,3H, м), 7,27-7,31 (1,3H, м), 7,33-7,41 (1H, м), 7,42-7,52 (1H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 7,95-7,98 (0,7H, м), 8,17 (0,3H, д, $J=1,6$ Гц), 8,24-8,29 (1H, м), 8,73 (0,7H, д, $J=2,8$ Гц), 8,85 (0,7H, с), 9,81 (0,3H, с).

[Таблица 1-10]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
60		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,60 (2H, с), 1,99 (4H, шс), 2,19-2,26 (2H, м), 4,96 (0,8H, с), 5,65 (0,2H, с), 7,29 (1H, дд, $J=9,0$, 4,8 Гц), 7,38 (1H, шс), 7,49 (1H, м), 7,63 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 7,96 (1H, с), 8,28 (1H, с), 8,72 (0,8H, с), 8,96 (1H, с), 9,88 (0,2H, с).
61		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 1,18-1,45 (3H, м), 1,64-1,83 (5H, м), 2,60-2,67 (2H, м), 4,43 (0,7H, с), 5,13 (0,3H, с), 7,23-7,28 (1,3H, м), 7,38-7,60 (3H, м), 7,89 (0,7H, с), 8,15 (0,3H, с), 8,29 (1H, с), 8,67 (0,7H, с),

		8,85 (0,7H, c), 9,78 (0,3H, c).
62		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 1,80-2,13 (6H, м), 2,88 (2H, м), 4,56 (0,7H, c), 5,27 (0,3H, c), 7,27-7,30 (1,3H, м), 7,39-7,61 (3H, м), 7,92 (0,7H, c), 8,19 (0,3H, c), 8,29 (1H, c), 8,69 (0,7H, c), 8,91 (0,7H, c), 9,85 (0,3H, c).
63		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ : 6,64 (1H, c), 7,02 (1H, м), 7,11 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, c), 7,24-7,35 (3H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,60-7,68 (3H, м), 8,21 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц).
64		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ : 6,69-6,81 (2H, м), 7,13 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,30-7,38 (3H, м), 7,47-7,61 (3H, м), 7,66-7,75 (2H, м), 8,13 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,20-8,22 (1H, м), 8,70 (1H, д, J=7,3 Гц).
65		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ : 6,56 (1H, c), 6,93-7,11 (2H, м), 7,15-7,19 (1H, м), 7,23-7,33 (2H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,50-7,57 (2H, м), 7,58-7,67 (3H, м), 8,21 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц).

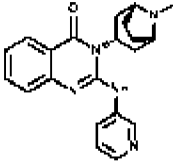
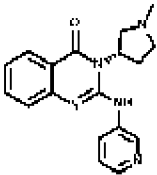
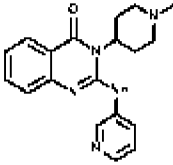
[Таблица 1-11]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
66		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ : 6,86 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,30-7,39 (2H, м), 7,48-7,51 (3H, м), 7,64-7,82 (6H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,2, 1,4 Гц), 8,56-8,59 (1H, м).
67		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ : 6,79-6,84 (2H, м), 7,33-7,51 (5H, м), 7,59-7,76 (5H, м), 8,21 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц).
68		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ : 5,77 (1H, c), 6,23 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,31-7,39 (2H, м), 7,40-7,49 (3H, м), 7,59-7,79 (5H, м), 8,20 (1H, c), 8,23 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц), 9,21 (1H, c).

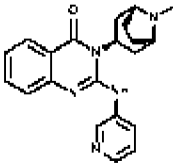
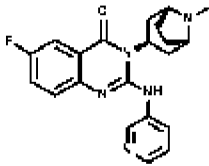
69		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6,91 (1H, т, $J=7,0$ Гц), 7,11-7,18 (2H, м), 7,25-7,37 (4H, м), 7,41-7,50 (3H, м), 7,68-7,75 (1H, м), 8,07-8,12 (1H, м), 8,46 (1H, д, $J=7,2$ Гц), 8,51 (1H, с).
70		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,23 (1H, с), 6,84-6,90 (1H, м), 7,09-7,18 (1H, м), 7,30-7,39 (3H, м), 7,50-7,60 (3H, м), 7,67-7,75 (1H, м), 7,76-7,87 (3H, м), 8,17-8,24 (1H, м), 8,41 (1H, д, $J=7,1$ Гц).
71		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,66-1,76 (1H, м), 1,95-2,07 (3H, м), 2,43 (1H, м), 2,48 (3H, с), 2,88 (1H, дд, $J=7,0, 1,4$ Гц), 3,07 (1H, д, $J=14,0$ Гц), 3,17 (1H, м), 5,97 (1H, с), 7,20-7,23 (1H, м), 7,33 (1H, дд, $J=8,5, 4,5$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,60-7,64 (1H, м), 8,16 (1H, дд, $J=8,0, 1,3$ Гц), 8,31 (1H, дд, $J=4,5, 1,0$ Гц), 8,54 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,69 (1H, д, $J=2,3$ Гц).

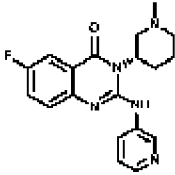
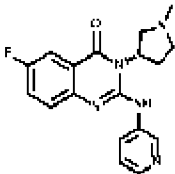
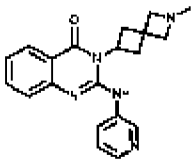
[Таблица 1-12]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
72		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,44 (6H, шс), 2,95 (6H, т, $J=7,4$ Гц), 7,07 (1H, шс), 7,21 (1H, шс), 7,33 (1H, дд, $J=8,0, 4,8$ Гц), 7,48 (2H, дд, $J=8,6, 2,8$ Гц), 8,13 (2H, дд, $J=4,8, 1,2$ Гц).
73		^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 1,23 (3H, с), 1,62-1,69 (2H, м), 1,74-1,77 (4H, м), 2,87 (2H, м), 4,83 (1H, м), 7,20 (2H, м), 7,44-7,58 (3H, м), 8,03 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,28 (2H, м).
74		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,24 (3H, с), 1,47-1,54 (2H, м), 1,59-1,67 (4H, м), 2,81-2,89 (2H, м), 4,88 (1H, шс), 7,05-7,08 (2H, м), 7,32-7,35 (1H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,52 (1H, шс), 7,88 (1H, дд, $J=8,0, 1,2$ Гц), 8,14 (1H, дд, $J=8,4, 1,2$ Гц), 8,24 (1H, с).
75		ЖХ-МС (условия измерения А), m/z ; 336 ($M+H$) ⁺ ИЭР, R_t ; 0,29

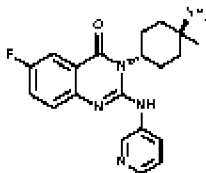
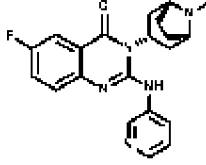
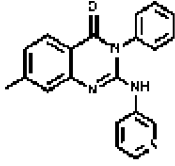
76		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,66 (1H, c), 1,77 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 2,02-2,26 (8H, м), 2,39-2,46 (1H, м), 3,25 (2H, c), 4,75-4,83 (0,5H, м), 5,51-5,59 (0,5H, м), 7,08 (0,5H, т, $J=7,3$ Гц), 7,17-7,24 (1,5H, м), 7,29-7,39 (1,5H, м), 7,50 (0,5H, т, $J=7,7$ Гц), 7,59 (0,5H, т, $J=7,0$ Гц), 7,86 (0,5H, д, $J=8,5$ Гц), 7,89-7,93 (0,5H, м), 7,96 (0,5H, д, $J=8,5$ Гц), 8,17 (0,5H, c), 8,23-8,28 (1H, м), 8,71 (0,5H, c), 9,07 (0,5H, c), 9,80 (0,5H, c).
77		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,10 (1H, м), 2,30 (1H, м), 2,37-2,42 (1H, м), 2,53 (3H, c), 2,61-2,64 (1H, м), 3,26-3,32 (1H, м), 3,39 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 6,25 (1H, м), 7,22 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,42 (1H, дд, $J=8,2, 4,5$ Гц), 7,65 (1H, т, $J=7,0$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,27 (1H, м), 8,38 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,84 (1H, c), 12,50 (1H, c).
78		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,59-1,75 (2H, м), 2,04-2,12 (2H, м), 2,23 (3H, c), 2,90-2,92 (4H, м), 4,39 (0,5H, c), 5,13 (0,5H, c), 7,06-7,10 (0,5H, м), 7,22-7,37 (3H, м), 7,50-7,60 (1H, м), 7,86-7,97 (1,5H, м), 8,17 (0,5H, c), 8,25-8,29 (1H, м), 8,69 (0,5H, c), 8,87 (0,5H, c), 9,77 (0,5H, c).

[Таблица 1-13]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
79		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,43-1,70 (2H, м), 1,84-1,93 (2H, м), 2,09-2,25 (2H, м), 3,00 (3H, c), 3,09-3,18 (2H, м), 3,42 (2H, шс), 5,76 (1H, шс), 7,17 (2H, м), 7,39-7,67 (3H, м), 8,02 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,15-8,49 (2H, м).
80		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,66 (2H, шс), 1,84-1,93 (2H, м), 2,18 (2H, шс), 2,55 (3H, c), 2,94 (2H, шс), 3,43 (2H, c), 5,71 (1H, шс), 7,25 (1H, шс), 7,32-7,41 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,66-7,95 (2H, м), 8,24-8,76 (2H, м).

81		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,74 (1H, м), 1,96-2,08 (3H, м), 2,39 (1H, с), 2,48 (3H, с), 2,87-2,89 (1H, м), 3,06 (1H, д, $J=14,0$ Гц), 3,19-3,20 (1H, м), 5,94 (1H, с), 7,30-7,38 (2H, м), 7,41 (1H, дд, $J=8,9, 4,9$ Гц), 7,79 (1H, дд, $J=8,7, 2,9$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=4,1$ Гц), 8,47 (1H, д, $J=7,2$ Гц), 8,69 (1H, с), 13,16 (1H, с).
82		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 2,19-2,26 (1H, м), 2,34-2,40 (1H, м), 2,49-2,55 (1H, м), 2,60 (3H, с), 2,68 (1H, дд, $J=9,0, 10,0$ Гц), 3,22 (1H, д, $J=11,0$ Гц), 3,42 (1H, т, $J=8,9$ Гц), 6,42-6,44 (1H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 7,41-7,44 (1H, м), 7,80 (1H, дд, $J=8,5, 3,0$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=3,9$ Гц), 8,50-8,53 (1H, м), 8,74 (1H, с), 12,08 (1H, с).
83		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z ; 348 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 0,32

[Таблица 1-14]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
84		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z ; 368 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 0,36
85		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z ; 380 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 0,38
86		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,40 (3H, с), 7,09 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,17 (1H, с), 7,34 (1H, дд, $J=8,2, 4,7$ Гц), 7,49 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 7,55-7,63 (3H, м), 7,72 (1H, с), 7,86 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 8,65 (1H, д, $J=2,2$ Гц).

87		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z; 333 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,78
88		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z; 340 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,80
89		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z; 368 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,40
90		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 2,34 (3H, с), 2,65-2,91 (4H, м), 3,28 (2H, с), 3,45 (2H, с), 4,76-4,80 (1H, м), 7,35-7,47 (3H, м), 7,67 (1H, дд, J=8,8, 2,8 Гц), 8,07 (1H, шс), 8,27 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,70 (1H, шс).

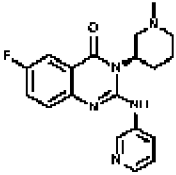
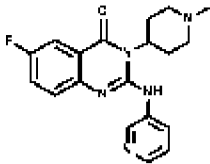
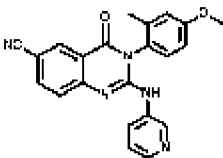
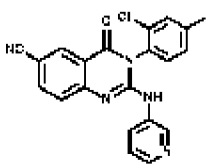
[Таблица 1-15]

Пример	Структурная формула	¹ H ЯМР
91		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 6,95-6,99 (1H, м), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,34-7,37 (1H, м), 7,51 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,55-7,66 (4H, м), 7,87 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,28 (1H, д, J=4,0 Гц), 8,63 (1H, м).
92		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 3,79 (3H, с), 6,76 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (1H, дд, J=8,2, 4,6 Гц), 7,44 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,53-7,62 (4H, м), 7,67 (1H, с), 7,93 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,25 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4 Гц).
93		¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 3,81 (3H, с), 7,08 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,29-7,43 (2H, м), 7,45-7,56 (3H, м), 7,62-7,80 (6H, м), 8,24 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,63 (1H, д, J=8,0 Гц).

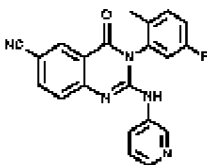
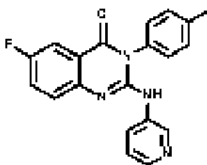
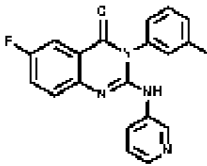
94		^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6,39-6,48 (2H, м), 6,49-6,56 (2H, м), 7,41-7,65 (8H, м), 7,76-7,82 (1H, м), 8,09-8,16 (1H, м).
95		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,20 (3H, с), 6,14 (1H, шс), 7,05-7,14 (1H, м), 7,26-7,36 (4H, м), 7,45 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 7,57-7,76 (4H, м), 7,91 (1H, с), 8,23 (1H, дд, $J=7,9, 1,5$ Гц).
96		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 2,14-2,25 (1H, м), 2,30-2,38 (1H, м), 2,45-2,54 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,66 (1H, дд, $J=11,5, 9,0$ Гц), 3,21 (1H, д, $J=11,5$ Гц), 3,39 (1H, т, $J=9,0$ Гц), 6,43-6,46 (1H, м), 7,20 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=8,5, 4,5$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,58-7,62 (1H, м), 8,15 (1H, дд, $J=8,0, 1,0$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,55 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,71 (1H, с), 12,05 (1H, с).

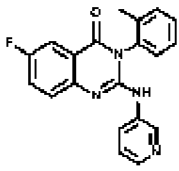
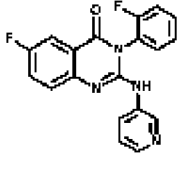
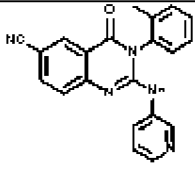
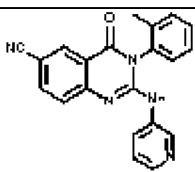
[Таблица 1-16]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
97		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 2,17-2,23 (1H, м), 2,31-2,38 (1H, м), 2,46-2,53 (1H, м), 2,57 (3H, с), 2,66 (1H, дд, $J=11,4, 9,4$ Гц), 3,20 (1H, д, $J=11,6$ Гц), 3,39 (1H, т, $J=8,8$ Гц), 6,39-6,45 (1H, м), 7,29-7,41 (3H, м), 7,78 (1H, дд, $J=8,4, 2,8$ Гц), 8,30 (1H, с), 8,49 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,72 (1H, с), 12,06 (1H, с)
98		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 6,24 (1H, м), 6,98 (1H, дд, $J=8,6, 2,1$ Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,39-7,51 (2H, м), 7,59-7,77 (6H, м), 8,10 (1H, с), 8,23 (1H, дд, $J=7,9, 1,5$ Гц), 8,47-8,52 (1H, м).
99		^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,00-7,06 (1H, м), 7,15-7,28 (2H, м), 7,41-7,73 (8H, м), 8,09-8,33 (2H, м), 12,69 (1H, с).

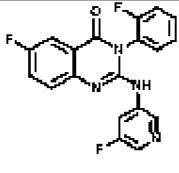
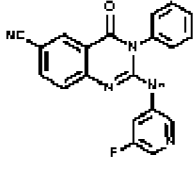
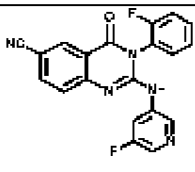
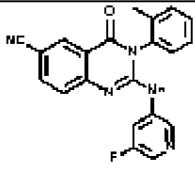
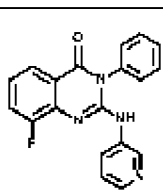
100		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,65-1,74 (1H, м), 1,93-2,04 (3H, м), 2,35-2,39 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,82-2,87 (1H, м), 3,05 (1H, д, $J=13,2$ Гц), 3,14-3,17 (1H, м), 5,91 (1H, шс), 7,30-7,40 (3H, м), 7,77 (1H, дд, $J=8,8, 2,8$ Гц), 8,30 (1H, с), 8,46 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,68 (1H, шс), 13,15 (1H, с).
101		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,60-1,72 (2H, м), 2,02-2,13 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,88-2,91 (4H, м), 4,40 (0,5H, с), 5,11 (0,5H, с), 7,27-7,38 (2,5H, м), 7,47-7,64 (2H, м), 7,89 (0,5H, д, $J=6,8$ Гц), 8,16 (0,5H, с), 8,29 (1H, м), 8,67 (0,5H, с), 8,89 (0,5H, с), 9,81 (0,5H, с).
102		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z ; 384 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,45
103		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,43 (3H, с), 7,36-7,41 (3H, м), 7,58-7,60 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,98 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 8,30-8,33 (2H, м), 8,50 (1H, шс), 8,60 (1H, шс).

[Таблица 1-17]

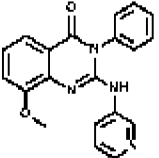
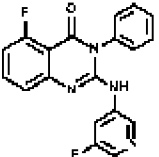
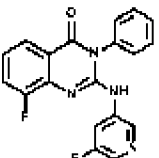
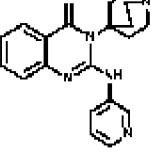
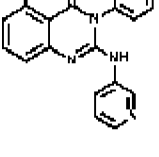
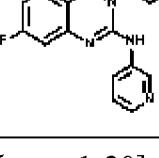
Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
104		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,09 (3H, с), 7,33-7,40 (3H, м), 7,46-7,55 (2H, м), 7,86-7,88 (1H, м), 7,97 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 8,30-8,38 (3H, м), 8,61 (1H, д, $J=1,8$ Гц).
105		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,42 (3H, с), 7,31-7,42 (6H, м), 7,53-7,58 (1H, м), 7,63 (1H, дд, $J=8,5, 3,1$ Гц), 7,75 (1H, с), 7,90-7,93 (1H, м), 8,24-8,26 (1H, м), 8,64 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
106		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z ; 347 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 0,68

107		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,11 (3H, c), 7,32-7,48 (6H, м), 7,54-7,59 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=8,5, 3,1 Гц), 7,83 (1H, c), 7,89-7,91 (1H, м), 8,26-8,28 (1H, м), 8,62 (1H, д, J=1,8 Гц).
108		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,33-7,44 (3H, м), 7,50 (1H, т, J=9,2 Гц), 7,56-7,67 (4H, м), 7,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,25-8,28 (2H, м), 8,64 (1H, шс).
109		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,13 (3H, c), 7,34-7,48 (6H, м), 7,85 (1H, м), 7,95 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,26 (1H, шс), 8,30-8,32 (2H, м), 8,58 (1H, шс).
110		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,35-7,53 (4H, м), 7,62-7,70 (2H, м), 7,87 (1H, шс), 7,98 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,30-8,33 (2H, м), 8,60-8,64 (2H, м).

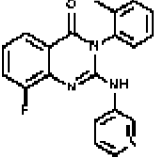
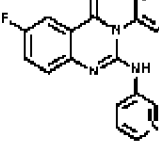
[Таблица 1-18]

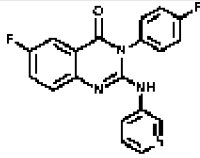
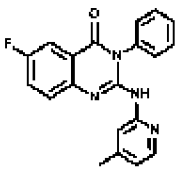
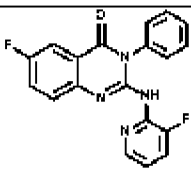
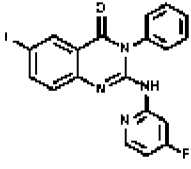
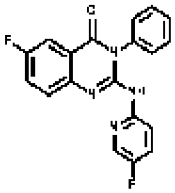
Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
111		ЖХ-МС (условия измерения С), m/z; 369 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 1,71
112		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,45-7,62 (6H, м), 7,96 (1H, шс), 8,00 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,31-8,33 (3H, м), 8,54 (1H, шс).
113		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,43-7,53 (3H, м), 7,66 (2H, м), 7,99 (1H, м), 8,03 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,32-8,36 (2H, м), 8,54 (1H, шс), 8,79 (1H, шс).
114		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,12 (3H, c), 7,44-7,48 (5H, м), 7,96 (1H, шс), 8,00 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,32-8,40 (3H, м), 8,53 (1H, шс).
115		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,20-7,25 (1H, м), 7,36 (1H, дд, J=8,6, 4,7 Гц), 7,52-7,58 (3H, м), 7,59-7,65 (3H, м), 7,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,94 (1H, c), 7,99 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,28 (1H, д, J=4,5 Гц), 8,72 (1H, c).

[Таблица 1-19]

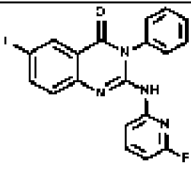
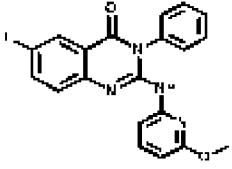
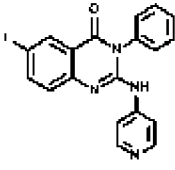
Пример	Структурная формула	^1H ЯМР
116		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,86 (3H, с), 7,18-7,33 (3H, м), 7,50 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 7,54-7,63 (4H, м), 7,70 (1H, с), 8,11 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,23 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,81 (1H, с).
117		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,02 (1H, дд, $J=10,5$, 8,5 Гц), 7,20 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,51 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 7,56-7,69 (4H, м), 8,01 (1H, д, $J=11,3$ Гц), 8,06 (1H, с), 8,28 (1H, с), 8,56 (1H, с).
118		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,24-7,29 (1H, м), 7,52-7,54 (2H, м), 7,57-7,66 (5H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,15-8,21 (1H, м), 8,27 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,63 (1H, м).
119		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,65 (6H, шс), 3,11 (6H, шс), 7,02-7,18 (2H, м), 7,38-7,62 (3H, м), 7,92 (1H, д, $J=6,8$ Гц), 8,26-8,40 (2H, м).
120		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,23 (3H, с), 6,94-6,99 (1H, м), 7,24 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,40-7,55 (5H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 8,06-8,08 (1H, м), 8,30 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,66 (1H, с).
121		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,22 (3H, с), 7,05-7,12 (2H, м), 7,39-7,55 (5H, м), 8,08 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,13-8,16 (1H, м), 8,31 (1H, д, $J=4,1$ Гц), 8,64 (1H, с).

[Таблица 1-20]

Пример	Структурная формула	^1H ЯМР, ЖХ-МС
122		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,21 (3H, с), 7,25-7,30 (1H, м), 7,41-7,57 (6H, м), 7,91 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,20 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,79 (1H, д, $J=2,0$ Гц).
123		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,35-7,46 (4H, м), 7,53-7,60 (2H, м), 7,63-7,68 (2H, м), 7,92-7,96 (2H, м), 8,29 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,67 (1H, д, $J=1,5$ Гц).

124		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ : 7,34-7,47 (4H, м), 7,53-7,62 (4H, м), 7,65 (1H, дд, J=8,0, 3,0 Гц), 7,90 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,57 (1H, м).
125		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 2,21 (1H, с), 2,39 (2H, с), 6,44 (0,4H, с), 6,74 (0,4H, д, J=6,0 Гц), 6,87 (0,6H, с), 6,92 (0,6H, д, J=4,8 Гц), 7,28 (0,6H, д, J=7,2 Гц), 7,39-7,50 (1H, м), 7,59-7,73 (6,4H, м), 8,00 (0,6H, д, J=5,2 Гц), 8,08 (0,4H, д, J=5,6 Гц), 8,33 (0,6H, с), 15,10 (0,4H, с).
126		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 7,00-7,04 (1H, м), 7,28-7,70 (9H, м), 8,16 (1H, дд, J=4,8, 0,8 Гц), 13,8 (1H, с).
127		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z; 351 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 1,0
128		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 6,65 (0,2H, м), 7,11 (0,8H, с), 7,34-7,83 (9H, м), 8,19 (0,8H, д, J=2,4 Гц), 8,31 (0,2H, шс), 8,46 (0,8H, дд, J=9,2, 4,0 Гц), 13,60 (0,2H, шс).

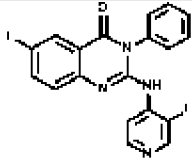
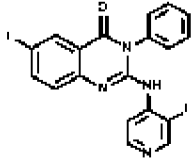
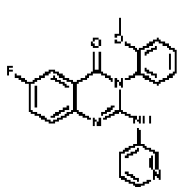
[Таблица 1-21]

Приме р	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
129		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 6,81-6,83 (1H, дд, J=8,4, 2,0 Гц), 7,27 (1H, с), 7,57-7,78 (7H, м), 8,00 (1H, дд, J=16,4, 8,0 Гц), 8,28 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц).
130		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 3,63 (3H, с), 6,49 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,75 (1H, с), 7,61-7,77 (8H, м), 8,04 (1H, д, J=8,0 Гц).
131		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ : 7,45-7,53 (2H, м), 7,54-7,72 (8H, м), 7,91 (1H, шс), 8,37 (2H, шс).

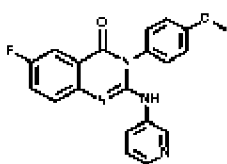
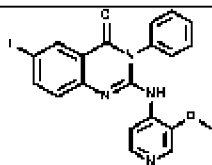
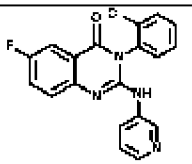
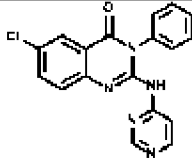
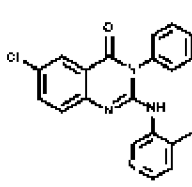
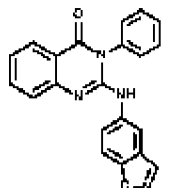
132		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 1,79 (3H, c), 6,78-6,92 (3H, м), 7,44-7,69 (7H, м), 8,05-8,29 (2H, м).
133		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 3,82 (3H, c), 7,06-7,07 (1H, м), 7,09-7,16 (2H, м), 7,34-7,41 (2H, м), 7,50-7,60 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=8,4, 2,8 Гц), 7,81 (1H, c), 7,93-7,95 (1H, м), 8,28 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц).
134		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,34-7,41 (2H, м), 7,50-7,67 (5H, м), 7,73 (1H, м), 7,91-7,94 (1H, м), 7,98 (1H, c), 8,29 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,4 Гц).
135		ЖХ-МС(условия измерения А), m/z; 367 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 0,72

[Таблица 1-22]

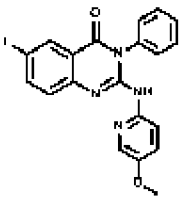
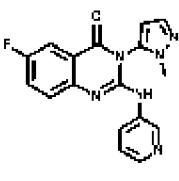
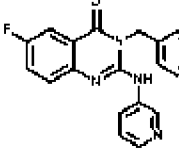
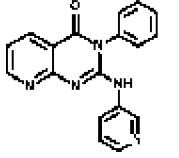
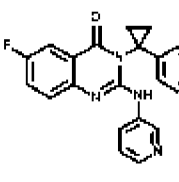
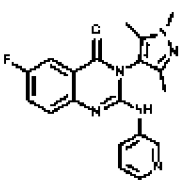
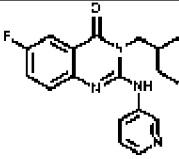
Пример	Структура	^1H ЯМР
136		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 1,65 (3H, c), 6,78 (1H, т, J=2,4 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,38-7,52 (4H, м), 7,62-7,75 (2H, м), 7,67-7,78 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=5,2 Гц), 15,10 (1H, c).
137		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 4,23 (3H, c), 6,85 (1H, c), 7,55-7,67 (8H, м), 8,00 (1H, c), 8,38 (1H, д, J=8,0 Гц).
138		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,28 (3H, c), 6,83 (1H, c), 6,93 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,76 (8H, м), 8,32 (1H, д, J=7,6 Гц).
139		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,38 (3H, c), 7,35-7,80 (11H, м), 8,24 (1H, шс).

140		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,35-7,45 (2H, м), 7,55-7,75 (7H, м), 8,20 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 8,37 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 8,45-8,47 (1H, м).
141		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,51-7,73 (10H, м), 8,01 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 8,29 (1H, с).
142		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,78 (3H, с), 7,17 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,34-7,47 (3H, м), 7,55-7,65 (3H, м), 7,92 (1H, м), 7,97 (1H, с), 8,28 (1H, дд, $J=4,8, 1,2$ Гц), 8,63 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

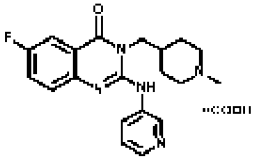
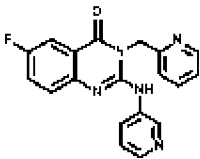
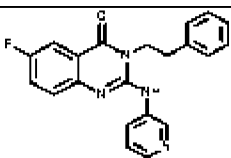
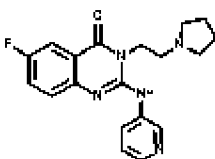
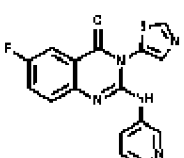
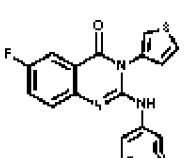
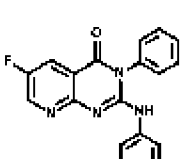
[Таблица 1-23]

Пример	Структура	^1H ЯМР
143		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,86 (3H, с), 7,15 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,33-7,44 (4H, м), 7,57 (1H, м), 7,64 (1H, дд, $J=8,8, 2,8$ Гц), 7,83 (1H, с), 7,92-7,96 (1H, м), 8,27 (1H, дд, $J=4,8, 1,2$ Гц), 8,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
144		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,64 (3H, с), 7,05 (1H, с), 7,63 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 7,68-7,74 (6H, м), 8,19 (1H, с), 8,21 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,68 (1H, д, $J=4,4$ Гц).
145		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,34-7,42 (2H, м), 7,58-7,78 (6H, м), 7,88-7,90 (1H, м), 8,13 (1H, с), 8,30 (1H, дд, $J=4,8, 1,2$ Гц), 8,63 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
146		ЖХ-МС(условия измерения В), m/z ; 350 ($M+H$) $^+$ ИЭР, R_t ; 0,88
147		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,95 (3H, с), 5,72 (1H, с), 7,08 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,38 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,42-7,45 (2H, м), 7,55-7,70 (4H, м), 8,12 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 9,15 (1H, с).
148		^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5,64 (2H, м), 6,83-6,96 (2H, м), 7,13-7,23 (1H, м), 7,38-7,65 (7H, м), 7,75-7,81 (1H, м), 8,11 (1H, дд, $J=8,1, 1,5$ Гц).

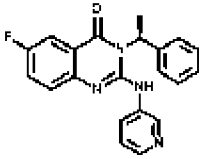
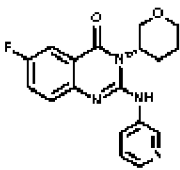
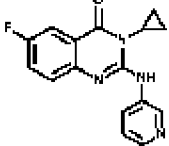
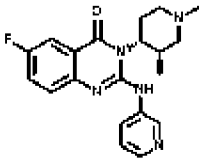
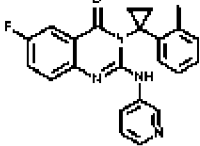
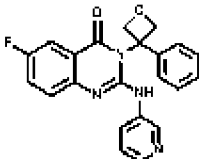
[Таблица 1-24]

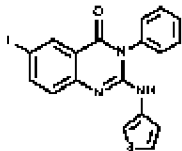
Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
149		^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 3,86 (3H, с), 6,67 (1H, с), 7,35 (1H, дд, $J=9,0, 3,0$ Гц), 7,42-7,46 (3H, м), 7,57 (1H, дд, $J=8,5, 5,0$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,67-7,70 (2H, м), 7,85 (1H, дд, $J=8,3, 2,7$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,55 (1H, д, $J=9,5$ Гц).
150		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,70 (3H, с), 6,52 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,36-7,43 (2H, м), 7,62 (1H, тд, $J=8,7, 3,1$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,69 (1H, дд, $J=8,6, 3,0$ Гц), 7,97-8,00 (1H, м), 8,29 (1H, дд, $J=4,6, 1,2$ Гц), 8,42 (1H, с), 8,72 (1H, д, $J=2,3$ Гц).
151		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 5,53 (2H, с), 7,23-7,26 (1H, м), 7,31-7,36 (6H, м), 7,50-7,55 (1H, м), 7,65 (1H, дд, $J=8,8, 2,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,60 (1H, с).
152		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,25 (1H, дд, $J=7,8, 4,6$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=7,9, 4,7$ Гц), 7,54-7,56 (2H, м), 7,58-7,65 (3H, м), 7,92 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 8,08 (1H, с), 8,30-8,33 (2H, м), 8,64 (1H, с), 8,74 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
153		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,62-1,67 (1H, м), 1,76-1,85 (2H, м), 2,05-2,09 (1H, м), 7,05 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 7,22 (1H, т, $J=7,2$ Гц), 7,31-7,35 (3H, м), 7,39 (1H, дд, $J=8,4, 4,8$ Гц), 7,51-7,56 (1H, м), 7,64 (1H, дд, $J=8,6, 3,2$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,32-8,33 (2H, м), 8,69 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
154		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,96 (3H, с), 2,08 (3H, с), 3,75 (3H, с), 7,36-7,40 (2H, м), 7,57 (1H, тд, $J=8,7, 3,1$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=8,7, 3,0$ Гц), 7,98-8,01 (1H, м), 8,28-8,34 (2H, м), 8,71 (1H, д, $J=2,0$ Гц).
155		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z ; 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,66.

[Таблица 1-25]

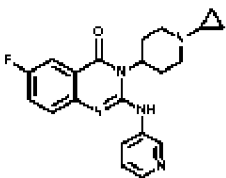
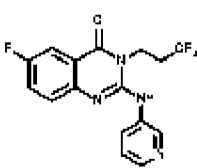
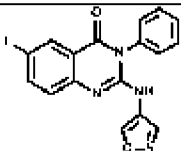
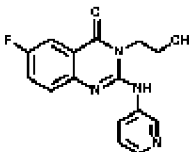
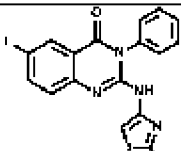
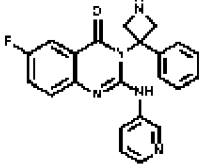
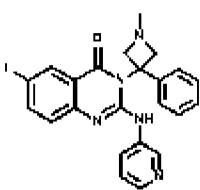
Пример	Структура	¹ H ЯМР, ЖХ-МС
156		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,38 (2H, кв, J=10,8 Гц), 1,61 (2H, д, J=12,0 Гц), 1,86 (1H, с), 2,01 (2H, с), 2,23 (3H, с), 2,87 (2H, д, J=10,0 Гц), 4,21 (2H, с), 7,33 (1H, дд, J=9,0, 5,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,0, 4,8 Гц), 7,49-7,54 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=8,8, 2,8 Гц), 8,02 (1H, шс), 8,27-8,32 (3H, м), 8,77 (1H, шс), 8,87 (1H, шс).
157		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 5,58 (2H, с), 7,34-7,44 (3H, м), 7,52 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,55-7,60 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=8,8, 3,2 Гц), 7,83-7,88 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,57 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,8 Гц), 9,57 (1H, с).
158		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z; 361 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 1,60.
159		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,79 (4H, с), 2,73 (4H, м), 2,94 (2H, с), 4,33 (2H, с), 7,37-7,43 (2H, м), 7,51-7,56 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=8,8, 2,8 Гц), 8,02 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,27 (1H, дд, J=4,6, 1,2 Гц), 8,65 (1H, с), 11,49 (1H, с).
160		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,38-7,40 (2H, м), 7,56-7,60 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=8,6, 3,0 Гц), 7,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,11 (1H, с), 8,30 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,42 (1H, с), 8,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,35 (1H, с).
161		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,22 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,37-7,41 (2H, м), 7,54-7,60 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=8,7, 3,0 Гц), 7,78 (1H, дд, J=5,1, 3,2 Гц), 7,88-7,90 (1H, м), 7,96-7,99 (2H, м), 8,35 (1H, шс), 8,74 (1H, шс).
162		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,38 (1H, дд, J=8,2, 4,7 Гц), 7,54-7,56 (2H, м), 7,58-7,69 (3H, м), 7,91 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,09 (1H, шс), 8,13 (1H, дд, J=7,8, 3,2 Гц), 8,32 (1H, д, J=4,2 Гц), 8,63 (1H, с), 8,78 (1H, д, J=3,1 Гц).

[Таблица 1-26]

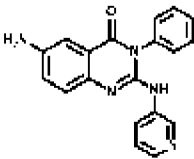
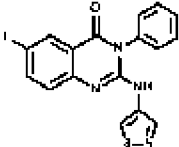
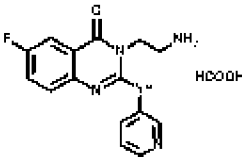
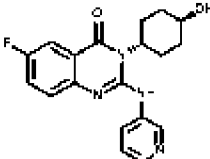
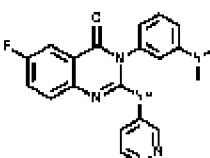
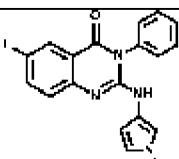
Пример	Структура	^1H ЯМР
163		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,93 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 6,34 (1H, с), 7,11-7,18 (1H, м), 7,20 (1H, дд, $J=8,2, 4,4$ Гц), 7,38-7,44 (2H, м), 7,47-7,55 (5H, м), 7,82 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,2, 2,8$ Гц), 8,05 (1H, с), 8,25 (1H, д, $J=4,8$ Гц).
164		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,80-1,93 (2,5H, м), 2,01-2,05 (0,5H, м), 2,75-2,88 (1H, м), 3,41-3,65 (1H, м), 3,86-4,04 (2H, м), 4,48-4,57 (1H, м), 4,74-4,83 (0,5H, м), 5,37-5,46 (0,5H, м), 7,13 (0,5H, дд, $J=9,0, 4,0$ Гц), 7,27-7,35 (1H, м), 7,39-7,46 (2H, м), 7,59-7,68 (1H, м), 8,06 (0,5H, д, $J=8,4$ Гц), 8,16 (0,5H, с), 8,22-8,28 (1H, м), 8,72 (0,5H, д, $J=2,0$ Гц).
165		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,87-0,91 (2H, м), 1,30-1,35 (2H, м), 2,94-3,00 (1H, м), 7,34-7,42 (2H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,63 (1H, дд, $J=8,8, 3,2$ Гц), 8,19-8,22 (1H, м), 8,30 (1H, дд, $J=4,4, 1,2$ Гц), 8,89-8,91 (2H, м).
166		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,68-0,76 (3H, м), 1,54-1,81 (2H, м), 1,97 (1H, шс), 2,21 (3H, с), 2,82-3,02 (4H, м), 4,03 (0,5H, с), 4,67-4,91 (0,5H, м), 7,28-7,49 (3,5H, м), 7,60-7,65 (1H, м), 7,85 (0,5H, д, $J=7,6$ Гц), 8,13 (0,5H, с), 8,25-8,30 (1H, м), 8,63 (0,5H, с), 8,91 (0,5H, с), 9,82 (0,5H, с).
167		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,58 (1H, шс), 1,83 (1H, шс), 2,24 (2H, шс), 2,34 (3H, с), 7,09-7,24 (3H, м), 7,34-7,45 (4H, м), 7,73 (1H, дд, $J=8,8, 2,8$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,70 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
168		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 4,13 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 4,39 (1H, д, $J=11,6$ Гц), 4,59 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 4,90 (1H, д, $J=11,2$ Гц), 7,23-7,35 (3H, м), 7,38-7,42 (2H, м), 7,47-7,52 (2H, м), 7,58 (1H, дд, $J=9,0, 4,4$ Гц), 7,68 (1H, дд, $J=8,6, 2,8$ Гц), 8,32 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,42-8,45 (1H, м), 9,21 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

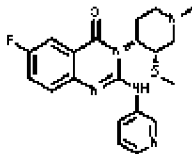
169		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,06 (1H, дд, $J=5,0$, 1,2 Гц), 7,27 (1H, дд, $J=5,2$, 3,2 Гц), 7,43-7,46 (2H, м), 7,49 (1H, дд, $J=8,2$, 3,0 Гц), 7,54 (1H, дд, $J=9,0$, 5,0 Гц), 7,60-7,70 (5H, м).
-----	---	---

[Таблица 1-27]

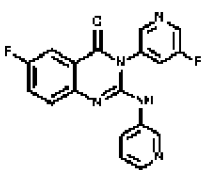
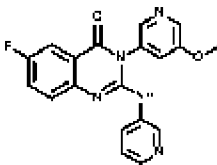
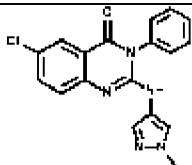
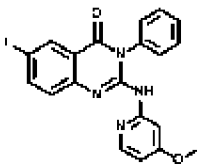
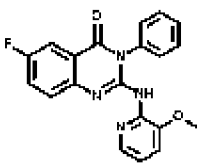
Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
170		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z ; 380 ($M+H$) $^+$ ИЭР, Rt; 1,40.
171		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z ; 353 ($M+H$) $^+$ ИЭР, Rt; 1,48.
172		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,43-7,45 (2H, м), 7,53 (1H, тд, $J=8,6$, 2,8 Гц), 7,64-7,73 (5H, м), 8,54 (1H, с), 9,32 (1H, с).
173		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,81 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 5,76 (1H, с), 7,39-7,42 (2H, м), 7,54 (1H, тд, $J=8,7$, 2,8 Гц), 7,67 (1H, дд, $J=8,4$, 2,8 Гц), 8,07 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,28 (1H, с), 8,74 (1H, с), 9,20 (1H, с).
174		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,56 (3H, с), 7,48 (2H, д, $J=6,8$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,0$, 2,8 Гц), 7,70-7,71 (1H, м), 7,73-7,76 (4H, м), 7,84 (1H, с).
175		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z ; 388 ($M+H$) $^+$ ИЭР, Rt; 1,43.
176		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,47 (3H, с), 3,46-3,51 (1H, м), 4,08-4,11 (2H, м), 4,58 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,30-7,33 (3H, м), 7,37-7,41 (2H, м), 7,47-7,52 (2H, м), 7,58 (1H, дд, $J=9,2$, 4,9 Гц), 7,68 (1H, дд, $J=8,6$, 3,1 Гц), 8,31 (1H, дд, $J=4,9$, 1,2 Гц), 8,40-8,44 (1H, м), 9,18 (1H, д, $J=3,1$ Гц).

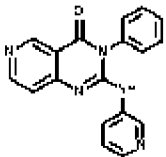
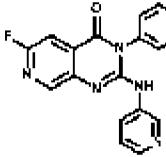
[Таблица 1-28]

Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
177		ЖХ-МС(условия измерения С), m/z; 330 (M+H) ⁺ ИЭР, Rt; 1,35.
178		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 7,47-7,54 (2H, м), 7,55-7,65 (6H, м), 8,29 (1H, с), 8,74 (1H, с), 9,13 (1H, с).
179		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 3,07 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,30 (2H, т, J=5,0 Гц), 7,37-7,41 (2H, м), 7,54 (1H, тд, J=8,7, 2,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=8,6, 2,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,25 (1H, д, J=4,0 Гц), 8,28 (1H, с), 8,75 (1H, д, J=2,4 Гц).
180		^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ : 1,29-1,57 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,03-2,06 (2H, м), 2,72-2,91 (2H, м), 3,59-3,73 (1H, м), 4,44-4,50 (0,6H, м), 5,17-5,25 (0,4H, м), 7,12 (0,4H, дд, J=9,0, 4,2 Гц), 7,25-7,32 (1H, м), 7,37-7,46 (2H, м), 7,60 (0,4H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 7,65 (0,6H, дд, J=8,6, 2,8 Гц), 7,99 (0,6H, д, J=8,0 Гц), 8,15 (0,4H, с), 8,22 (0,4H, с), 8,28 (0,6H, д, J=4,0 Гц), 8,67 (0,6H, с).
181		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 2,95 (6H, с), 6,72 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,84 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,89 (1H, дд, J=8,6, 2,8 Гц), 7,32-7,41 (3H, м), 7,58 (1H, тд, J=8,7, 2,8 Гц), 7,64 (1H, дд, J=8,8, 3,2 Гц), 7,68 (1H, с), 7,94-7,97 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=4,6, 0,8 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,4 Гц).
182		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 3,58 (3H, с), 6,01 (1H, с), 6,07 (1H, с), 6,50 (1H, с), 7,24 (1H, с), 7,42 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,46-7,49 (1H, м), 7,53-7,63 (5H, м).

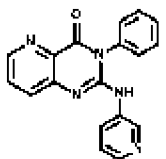
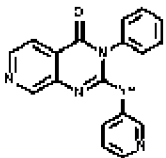
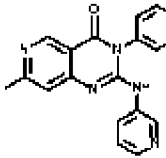
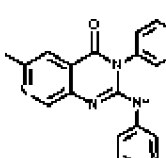
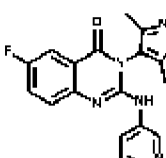
183		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,58 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 2,07-2,15 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,63-2,71 (1H, м), 2,91 (1H, д, $J=11,2$ Гц), 3,29 (1H, д, $J=12,8$ Гц), 3,54 (3H, с), 3,83 (1H, с), 5,29 (1H, дт, $J=12,8, 3,0$ Гц), 7,39-7,45 (2H, м), 7,58 (1H, тд, $J=8,6, 2,8$ Гц), 7,68 (1H, дд, $J=8,8, 3,2$ Гц), 8,08 (1H, дт, $J=8,4, 1,8$ Гц), 8,27 (1H, дд, $J=4,4, 0,8$ Гц), 8,71 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 10,03 (1H, с).
-----	---	--

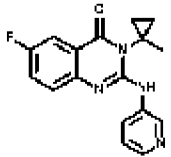
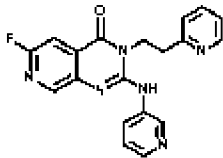
[Таблица 1-29]

Пример	Структура	^1H ЯМР
184		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,36-7,43 (2H, м), 7,59 (1H, тд, $J=8,7, 2,8$ Гц), 7,67 (1H, дд, $J=8,4, 2,8$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,15 (2H, д, $J=10,4$ Гц), 8,30 (1H, с), 8,67 (2H, с), 8,82 (1H, д, $J=2,8$ Гц).
185		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,88 (3H, с), 7,35-7,42 (2H, м), 7,60 (1H, тд, $J=8,7, 2,8$ Гц), 7,66 (1H, дд, $J=8,6, 3,2$ Гц), 7,72 (1H, т, $J=2,2$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,08 (1H, с), 8,29 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,33 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 8,49 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,68 (1H, с).
186		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,79 (3H, с), 7,41-7,43 (2H, м), 7,48-7,52 (2H, м), 7,54-7,62 (3H, м), 7,68 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,80-7,84 (2H, м), 8,11 (1H, с).
187		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,94 (3H, с), 6,54 (1H, с), 6,79 (1H, с), 7,40 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 7,43-7,47 (1H, м), 7,55-7,57 (1H, м), 7,61-7,66 (3H, м), 7,84 (1H, дд, $J=6,8, 2,4$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,33 (1H, с).
188		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,55 (3H, с), 6,08 (1H, с), 6,99 (1H, дд, $J=7,9, 5,1$ Гц), 7,27 (1H, дд, $J=8,0, 1,3$ Гц), 7,33-7,39 (2H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,49-7,53 (2H, м), 7,55 (1H, дд, $J=8,9, 4,9$ Гц), 7,60 (1H, дд, $J=8,5, 3,0$ Гц), 7,67 (1H, дд, $J=8,7, 2,9$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=5,1, 1,4$ Гц).

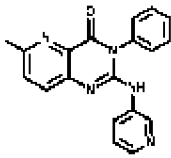
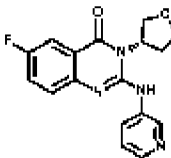
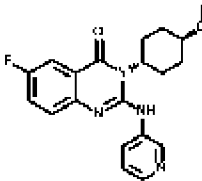
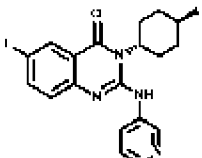
189		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,17 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=8,1, 4,7$ Гц), 7,54-7,56 (2H, м), 7,61-7,63 (3H, м), 7,86-7,87 (1H, м), 8,24 (1H, с), 8,33 (1H, д, $J=4,1$ Гц), 8,57 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,59 (1H, с), 9,03 (1H, с).
190		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,43 (1H, шс), 7,53-7,56 (4H, м), 7,59-7,66 (4H, м), 7,92 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,02 (1H, с), 8,41 (1H, с).

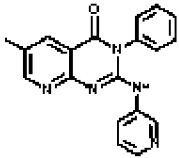
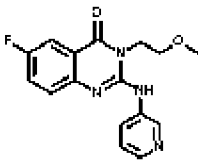
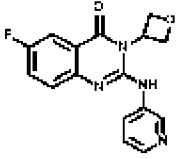
[Таблица 1-30]

Пример	Структура	^1H ЯМР
191		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,35 (1H, дд, $J=8,3, 4,7$ Гц), 7,54 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 7,57-7,68 (4H, м), 7,73 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90-7,94 (2H, м), 8,29 (1H, д, $J=4,2$ Гц), 8,52 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 8,64 (1H, м).
192		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,37 (1H, дд, $J=8,2, 4,7$ Гц), 7,52-7,57 (2H, м), 7,57-7,66 (3H, м), 7,80 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,91-7,94 (1H, м), 8,03 (1H, с), 8,31 (1H, дд, $J=3,6, 1,0$ Гц), 8,40 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 8,65 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,71 (1H, с).
193		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,59 (3H, с), 7,17 (1H, с), 7,45 (1H, дд, $J=8,2, 4,8$ Гц), 7,53 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 7,63-7,73 (3H, м), 8,04 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,65 (1H, с), 9,03 (1H, с).
194		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,62 (3H, с), 7,45 (1H, дд, $J=8,3, 4,8$ Гц), 7,51-7,53 (2H, м), 7,65-7,72 (3H, м), 7,81 (1H, с), 8,09-8,12 (1H, м), 8,31 (1H, дд, $J=4,8, 1,3$ Гц), 8,66 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,67 (1H, с).
195		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,11 (3H, с), 2,35 (3H, с), 7,36-7,43 (2H, м), 7,59 (1H, дт, $J=8,7, 4,4$ Гц), 7,68 (1H, дд, $J=8,6, 3,0$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=3,6$ Гц), 8,66 (1H, с), 8,74 (1H, д, $J=2,2$ Гц).

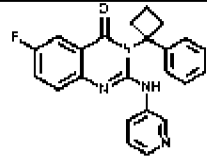
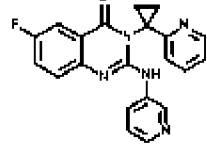
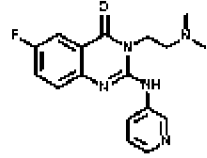
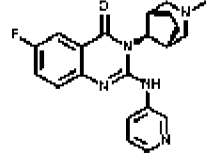
196		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,00-1,08 (1H, м), 1,15-1,21 (2H, м), 1,31-1,36 (1H, м), 1,57 (3H, с), 7,27 (1H, дд, $J=8,8$, 4,8 Гц), 7,42-7,51 (2H, м), 7,62 (1H, дд, $J=8,6$, 2,8 Гц), 8,12 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,43 (1H, с), 8,84 (1H, д, $J=2,0$ Гц).
197		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,52 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,71 (2H, т, $J=5,6$ Гц), 7,28-7,30 (1H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 7,41 (1H, дд, $J=9,2$, 4,8 Гц), 7,72 (1H, тд, $J=7,6$, 2,8 Гц), 7,81 (1H, дд, $J=8,6$, 3,2 Гц), 8,30-8,36 (2H, м), 8,69 (1H, дд, $J=5,2$, 1,6 Гц), 8,89 (1H, с), 10,72 (1H, с).

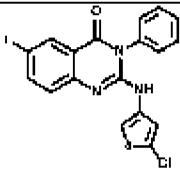
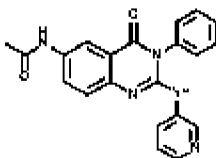
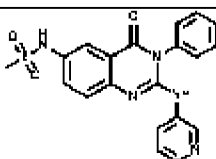
[Таблица 1-31]

Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
198		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,64 (3H, с), 7,41-7,46 (1H, м), 7,54 (2H, д, $J=7,0$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,64-7,71 (3H, м), 7,77 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=9,4$ Гц), 8,31 (1H, с), 8,68 (1H, с).
199		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,21-2,30 (1H, м), 2,62-2,70 (1H, м), 3,73-3,80 (1H, м), 3,98 (1H, дд, $J=11,8$, 8,0 Гц), 4,31 (1H, д, $J=11,6$ Гц), 4,56 (1H, т, $J=9,4$ Гц), 6,55-6,60 (1H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,38 (1H, дд, $J=8,2$, 2,8 Гц), 7,43 (1H, дд, $J=9,2$, 4,8 Гц), 7,79 (1H, дд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 8,32-8,35 (2H, м), 8,87 (1H, шс), 9,00 (1H, с).
200		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,29-1,48 (2H, м), 1,84 (2H, дд, $J=33,2$, 10,4 Гц), 2,17-2,23 (2H, м), 2,70-2,90 (2H, м), 3,36-3,39 (4H, м), 4,44-4,50 (0,6H, м), 5,23 (0,4H, т, $J=12,0$ Гц), 7,12 (0,4H, дд, $J=9,2$, 4,4 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,37-7,46 (2H, м), 7,60 (0,4H, дд, $J=9,0$, 2,0 Гц), 7,66 (0,6H, дд, $J=8,6$, 2,4 Гц), 7,99 (0,6H, д, $J=8,0$ Гц), 8,15 (0,4H, с), 8,22-8,28 (1H, м), 8,67 (0,6H, с).
201		ЖХ-МС (условия измерения С), m/z ; 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,69.

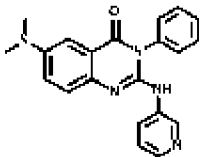
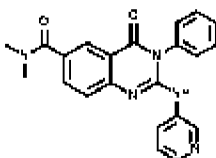
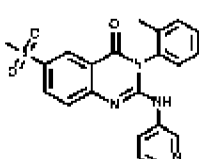
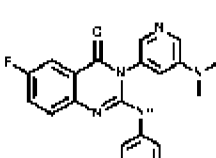
202		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,45 (3H, с), 7,44 (1H, дд, $J=8,3$, 4,8 Гц), 7,52-7,54 (2H, м), 7,63-7,71 (3H, м), 8,23 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 8,30-8,31 (2H, м), 8,59-8,62 (2H, м).
203		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,35 (3H, с), 3,70 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 7,35-7,42 (2H, м), 7,54 (1H, тд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 7,66 (1H, дд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 8,00-8,01 (1H, м), 8,29 (1H, дд, $J=4,8$, 1,2 Гц), 8,47 (1H, шс), 8,70 (1H, с).
204		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,67 (1H, дд, $J=11,8$, 2,4 Гц), 4,03 (1H, дд, $J=11,6$, 3,6 Гц), 4,09 (1H, дд, $J=9,2$, 3,6 Гц), 4,31 (1H, т, $J=9,6$ Гц), 4,78-4,82 (1H, м), 5,16 (0,5H, с), 6,06 (0,5H, с), 7,48 (1H, дд, $J=8,4$, 4,4 Гц), 7,52-7,61 (2H, м), 7,71 (1H, дд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 8,34 (1H, дд, $J=4,6$, 1,2 Гц), 8,41-8,44 (1H, м), 9,16 (1H, д, $J=2,8$ Гц).

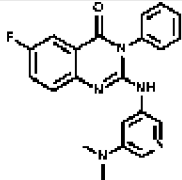
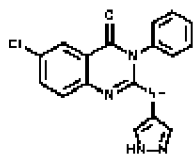
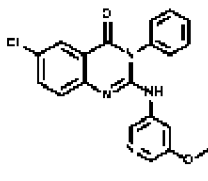
[Таблица 1-32]

Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
205		ЖХ-МС (условия измерения С), m/z ; 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,62.
206		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,52-1,57 (1H, м), 1,73-1,78 (1H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 7,27-7,41 (4H, м), 7,54 (1H, тд, $J=8,7$, 2,8 Гц), 7,62 (1H, дд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 7,75 (1H, тд, $J=7,8$, 2,8 Гц), 8,04-8,07 (1H, м), 8,31 (1H, дд, $J=4,8$, 1,2 Гц), 8,56 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,76 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,95 (1H, с).
207		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,41 (6H, с), 2,77-2,79 (2H, м), 4,30-4,32 (2H, м), 7,39-7,44 (2H, м), 7,53-7,58 (1H, м), 7,67 (1H, дд, $J=8,8$, 2,8 Гц), 8,09 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,70 (1H, с), 11,91 (1H, с).
208		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,60 (2H, с), 1,80 (2H, д, $J=4,8$ Гц), 2,27 (3H, с), 2,43 (2H, д, $J=10,8$ Гц), 2,85 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 3,21 (2H, шс), 4,52 (1H, с), 7,36 (2H, шс), 7,43 (1H, т, $J=6,4$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,13 (1H, с),

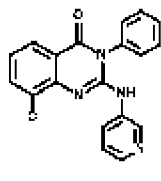
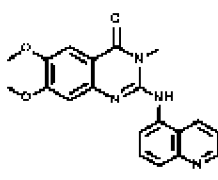
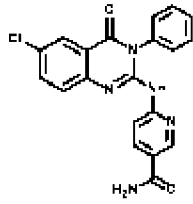
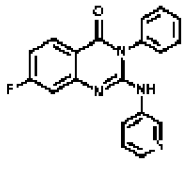
		8,24 (1H, c), 8,74 (1H, c).
209		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,28 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 7,44-7,46 (2H, м), 7,54-7,65 (6H, м), 7,67 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,93 (1H, c).
210		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,06 (3H, c), 7,29-7,34 (2H, м), 7,49-7,51 (2H, м), 7,54-7,64 (4H, м), 7,88 (1H, дд, $J=8,8, 2,0$ Гц), 7,92-7,95 (1H, м), 8,24-8,26 (2H, м), 8,65 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 10,11 (1H, c).
211		ЖХ-МС (условия измерения C), m/z ; 408 (M+H) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,42.

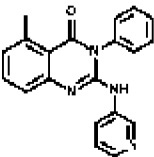
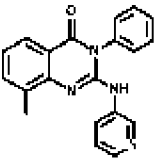
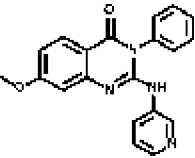
[Таблица 1-33]

Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
212		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,94 (6H, c), 7,14 (1H, c), 7,29-7,32 (3H, м), 7,43-7,47 (3H, м), 7,53-7,62 (3H, м), 7,93 (1H, дт, $J=8,4, 1,8$ Гц), 8,21 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,65 (1H, д, $J=1,6$ Гц).
213		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,98 (6H, c), 7,34 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,40 (1H, шс), 7,51 (1H, c), 7,53 (1H, c), 7,57-7,64 (3H, м), 7,70 (1H, дд, $J=8,4, 1,6$ Гц), 7,91-7,94 (2H, м), 7,97 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,34 (1H, шс), 8,68 (1H, шс).
214		ЖХ-МС (условия измерения C), m/z ; 407 (M+H) $^+$ ИЭР, R_t ; 1,32.
215		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,99 (6H, c), 7,31 (1H, т, $J=2,4$ Гц), 7,34-7,41 (2H, м), 7,58 (1H, дт, $J=8,8, 2,8$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=8,6, 3,2$ Гц), 7,93-7,96 (2H, м), 8,02 (1H, c), 8,25 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,68 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

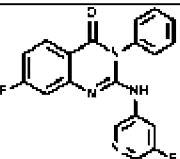
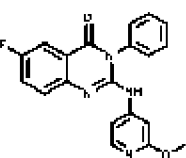
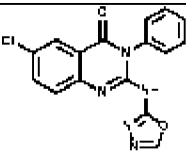
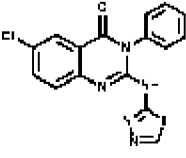
216		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,92 (6H, c), 7,35 (1H, c), 7,40 (1H, дд, $J=9,0, 4,8$ Гц), 7,50-7,66 (8H, м), 7,83 (1H, c), 8,02 (1H, c).
217		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,42-7,48 (3H, м), 7,55-7,69 (5H, м), 7,77 (1H, c), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,07 (1H, шс), 12,52 (1H, c).
218		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,89 (3H, c), 6,00 (1H, c), 7,39-7,41 (2H, м), 7,44 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,58-7,70 (4H, м), 7,93 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,00 (1H, т, $J=2,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,12 (1H, д, $J=2,3$ Гц).

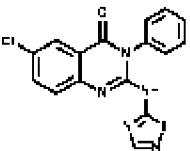
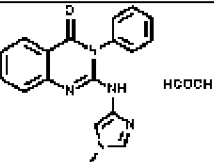
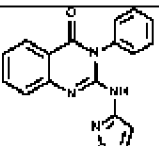
[Таблица 1-34]

Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
219		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,15 (1H, c), 7,22-7,25 (1H, м), 7,33-7,36 (1H, м), 7,41-7,45 (2H, м), 7,65-7,75 (3H, м), 7,81 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 8,13 (1H, д, $J=12,4$ Гц), 8,34 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 8,47 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 8,63-8,66 (1H, м).
220		ЖХ-МС (условия измерения <u>A</u>), m/z ; 363 ($M+H$) ⁺ ИЭР, R_t ; 0,50.
221		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6,29 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 6,64 (2H, c), 7,21 (2H, д, $J=7,9$ Гц), 7,25-7,29 (1H, м), 7,35-7,39 (2H, м), 7,43-7,49 (2H, м), 7,76 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 13,03 (1H, c).
222		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,07-7,12 (2H, м), 7,35 (1H, дд, $J=8,3, 4,7$ Гц), 7,52 (2H, д, $J=6,9$ Гц), 7,57-7,64 (3H, м), 7,90-7,93 (2H, м), 8,00-8,04 (1H, м), 8,29 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 8,63 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

223		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,66 (3H, с), 7,07 (1H, д, $J=7,2$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=8,1, 4,6$ Гц), 7,47-7,53 (3H, м), 7,54-7,63 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,94 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=3,6$ Гц), 8,65 (1H, с).
224		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,39 (3H, с), 7,16 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,35 (1H, дд, $J=8,3, 4,6$ Гц), 7,50 (2H, д, $J=7,0$ Гц), 7,57-7,64 (4H, м), 7,76 (1H, с), 7,82 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,25 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,77 (1H, д, $J=2,0$ Гц).
225		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,84 (3H, с), 6,76 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 6,81-6,83 (1H, м), 7,32-7,35 (1H, м), 7,47 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 7,54-7,61 (3H, м), 7,84-7,86 (2H, м), 8,26 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 8,61 (1H, с).

[Таблица 1-35]

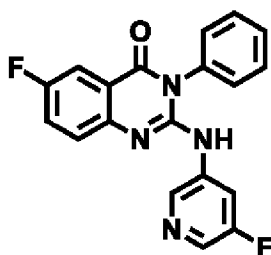
Пример	Структура	^1H ЯМР, ЖХ-МС
226		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,13-7,20 (2H, м), 7,51 (2H, д, $J=7,5$ Гц), 7,56-7,63 (3H, м), 8,01-8,06 (2H, м), 8,20 (1H, с), 8,28 (1H, с), 8,55 (1H, с).
227		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,81 (3H, с), 7,16 (1H, дд, $J=5,7, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,4$ Гц), 7,47-7,50 (2H, м), 7,54-7,58 (3H, м), 7,60 (1H, с), 7,62-7,67 (1H, м), 7,67-7,70 (1H, м), 7,83 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=5,8$ Гц).
228		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,36-7,38 (2H, м), 7,44-7,54 (3H, м), 7,80-7,87 (2H, м), 7,96 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,78 (1H, с), 12,15 (1H, с).
229		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,32 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 7,42-7,53 (3H, м), 7,59 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,82 (1H, с), 14,18 (1H, с).

230		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,36 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 7,44-7,55 (3H, м), 7,72 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,80 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,41 (1H, с), 13,94 (1H, шс).
231		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 3,74 (3H, с), 7,28 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,36 (1H, с), 7,37-7,45 (2H, м), 7,54-7,56 (2H, м), 7,64-7,74 (4H, м), 8,06-8,09 (1H, м).
232		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,28-7,39 (4H, м), 7,50-7,57 (4H, м), 7,70-7,74 (1H, м), 7,96-7,98 (1H, м), 8,73 (1H, шс).

Пример 233

6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-фенилхинозолин-4(3H)-он

[Химическая формула 60]



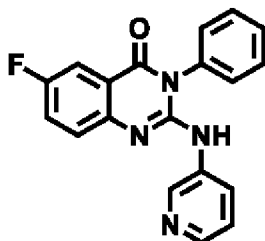
Анилин (0,5 мл) и Эталонный пример 4 (1,5 г) добавляют к ТГФ (15 мл) раствору трет-бутоксид калия (587 мг). Смесь перемешивают в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Трет-бутоксид калия (588 мг) добавляют, и смесь перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Воду добавляют к реакционному раствору. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Твердое вещество сушат при пониженном давлении при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (964 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,53-7,59 (3H, м), 7,65-7,75 (5H, м), 8,07-8,11 (2H, м), 8,32 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,62 (1H, шс).

Пример 234

6-фтор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хинозолин-4(3H)-он

[Химическая формула 61]



Пример 12 (3,79 г) перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (3,25 г) в виде кристалла (кристалл II типа).

[Кристалл II типа] Порошковая дифрактограмма показана на фигуре 2.

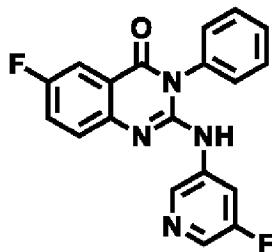
Основные пики дифференциации: $2\theta(^{\circ})=7,80, 10,82, 13,67, 15,59, 16,62, 18,41, 21,32, 23,47, 24,33, 25,46$

Характеристические пики дифракции: $2\theta(^{\circ})=7,80, 10,82, 13,67, 15,59$

Пример 235

6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он

[Химическая формула 62]



Пример 233 (12,0 г) перекристаллизовывают из этанола с получением указанного в заголовке соединения (11,6 г) в виде кристалла (кристалл III типа).

[Кристалл III типа] Порошковая дифрактограмма показана на фигуре 3.

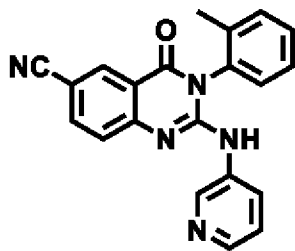
Основные пики дифференциации: $2\theta(^{\circ})=7,79, 8,40, 10,66, 13,80, 15,62, 16,46, 21,52, 23,53, 23,95, 25,38$

Характеристические пики дифракции: $2\theta(^{\circ})=7,79, 8,40, 13,80, 25,38$

Пример 236

4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3-(о-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил

[Химическая формула 63]



N,N-диизопропилэтиламин (2,4 мл), 3-изотиоцианатопиридин (1,3 мл) и бромид меди (1,6 г) добавляют к ДМФ (10 мл) раствору Эталонного примера 5 (2,4 г). Смесь перемешивают в течение 3 часов при 85°C. Аммониевую воду добавляют к реакционному раствору. Смесь фильтруют через Целит. Фильтрат экстрагируют с хлороформом и затем промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным раствором соли. Органический раствор сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент; гексан:этилацетат). Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывают из этанола с получением указанного в

заголовке соединения (1,3 г) в виде кристалла (кристалл IV типа).

[Кристалл IV типа] Порошковая дифрактограмма показана на фигуре 4.

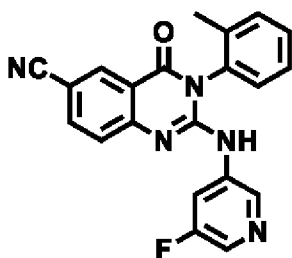
Основные пики дифференциации: $2\theta(^{\circ})=8,15, 13,66, 13,92, 16,32, 21,04, 21,22, 22,10, 25,12, 25,37, 25,83$

Характеристические пики дифракции: $2\theta(^{\circ})=8,15, 16,32, 25,37, 25,83$

Пример 237

2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3-(о-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил

[Химическая формула 64]



Пример 114 (5,4 г) перекристаллизовывают из этанола с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г) в виде кристалла (кристалл V типа).

[Кристалл V типа] Порошковая дифрактограмма показана на фигуре 5.

Основные пики дифференциации: $2\theta(^{\circ})=8,07, 10,19, 11,62, 15,86, 16,18, 22,13, 24,51, 26,43, 26,83, 27,54$

Характеристические пики дифракции: $2\theta(^{\circ})=8,07, 15,86, 16,18, 26,43$

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряют при следующих условиях в примерах, описанных выше. Полученные дифрактограммы (спектры XRD) показаны на фигурах 1-5.

Кристаллическая форма может быть идентифицирована на основе характеристических пиков дифракции каждого кристалла, показанных на дифрактограммах на фигурах 1-5.

Основные пики дифракции и характеристические пики дифракции, идентифицированные по дифрактограммам фигурах 1-5, показаны в примере 3, 234, 235, 236 и 237. Значения пиков дифракции при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$, описанные в примерах могут иметь некоторые ошибки измерения в зависимости от измерительного оборудования, условий измерения или подобного. В частности, ошибки измерения могут находиться в диапазоне $\pm 0,2$, предпочтительно, $\pm 0,1$.

Способ порошковой рентгеновской дифракции

Датчик: Система рентгеновской дифракции Spectris Power Empyrean

Рентгеновская трубка: CuK α (длина волны: 1,54 ангстрем)

Напряжение трубки: 45 кВ

Ток трубки: 40 мА

Диапазон измерения: от 4 до 40 $^{\circ}$ (2θ)

Ширина шага: 0,013 градуса

Время интегрирования: 100 секунд/шаг

Экспериментальные примеры

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

Экспериментальный пример 1: Тест для измерения активности подавления гипервозбуждения с использованием нейронов, индуцированных для дифференциации из iPS-клеток человека с дефицитом гена SCN1A

(1) Индукция дифференциации из iPS-клеток человека в нейроны.

Клетки с мутацией гена SCN1A, полученные из штамма iPS-клеток, полученного от здорового человека (название клона: 201B7, получен из Центра исследований и применения iPS-клеток Киотского университета) индуцируют для дифференциации в глутаматергические возбуждающие нейроны или γ -аминомасляная кислота (GABA)-ергические тормозные нейроны, и нейроны поддерживают с помощью среды BrainPhys Neuronal Medium (STEMCELL Technologies, кат. № ST-05793), содержащей добавку NeuroCult SM1 Neuronal Supplement, добавку N2 Supplement-A, 20 нг/мл BDNF, 20 нг/мл GDNF, 1 mM дибутирил цАМФ и 200 нМ аскорбиновой кислоты. Через 7 дней после индукции дифференциации, глутаматергические возбуждающие нейроны и GABAергические тормозные нейроны смешивают в соотношении 4:1 и высевает на 384-луночный планшет (Corning, кат. № 353962), покрытый поли-L-лизин (Sigma-Aldrich, кат. № P4707) и шелк iMatrix-511 (Matrixome, кат. № 892021). Половину культурального раствора заменяют каждые 3-4 дня.

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

Половину культурального раствора удаляют на 60 день после индукции дифференциации или позже. Среду для измерения, содержащую флуоресцентный кальциевый зонд (Molecular Device, название продукта: FLIPR Calcium 6 Assay Bulk Kit, кат. № R8191), добавляют в количестве, равном оставшейся среде. Культуру оставляют стоять на 30 минут и подвергают измерению. В качестве среды для измерения используют буфер Хэнка, содержащий 20 mM Hepes (Thermo Fisher Scientific, кат. № 15630-080) и 0,1% альбумина бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich, кат. № A9576) (Thermo Fisher Scientific, кат. № 14065-056).

Тестируемые соединения серийно разводят раствором диметилсульфоксида (ДМСО) так, чтобы конечная концентрация составляла от 0,1 до 100 мкМ, для приготовления концентрата с концентрацией, которая в 6 раз превышает конечную концентрацию.

Интенсивность флуоресценции кальциевого зонда измеряют с течением времени с помощью FDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) для оценки изменения концентрации внутриклеточного кальция. Сначала измеряют интенсивность флуоресценции в течение 2

минут. Затем соединения добавляют с помощью FDSS7000EX для дополнительных 8-минутных измерений интенсивности флуоресценции. Амплитуду спонтанных колебаний кальция количественно определяют как показатель нервного возбуждения. При амплитуде за 2 минуты до добавления соединения в качестве 100%, рассчитывают отношение амплитуд за последние 2 минуты после добавления соединения. Определяют ингибирующую активность (%) при каждой концентрации серийного разведения, и 50% ингибирующую концентрацию (IC50) или коэффициент ингибирования (%) при определенной концентрации (концентрация, описанная после @ в таблицах 2-1 и 2-2) определяют для каждого тестируемого соединения. В таблицах 2-1 и 2-2 приведены данные об ингибирующей активности типовых соединений.

[Таблица 2-1]

При мер	IC50 или коэффициент ингибирования	При мер	IC50 или коэффициент ингибирования	При мер	IC50 или коэффициент ингибирования	При мер	IC50 или коэффициент ингибирования
1	31%@1 мкМ	38	88%@1 мкМ	75	100%@10 мкМ	112	32%@0,1 мкМ
2	57%@10 мкМ	39	100%@1 мкМ	76	35%@1 мкМ	113	91%@1 мкМ
3	97%@1 мкМ	40	100%@1 мкМ	77	26%@10 мкМ	114	55%@0,1 мкМ
4	88%@0,1 мкМ	41	95%@1 мкМ	78	100%@10 мкМ	115	81%@1 мкМ
5	IC50=6,1 мкМ	42	98%@1 мкМ	79	47%@1 мкМ	116	59%@100 мкМ
6	IC50=0,4 мкМ	43	17%@10 мкМ	80	49%@10 мкМ	117	71%@100 мкМ
7	IC50=6,5 мкМ	44	81%@10 мкМ	81	35%@10 мкМ	118	47%@1 мкМ
8	IC50=1,0 мкМ	45	100%@1 мкМ	82	17%@10 мкМ	119	20%@1 мкМ
9	IC50=0,6 мкМ	46	34%@100 мкМ	83	96%@10 мкМ	120	69%@1 мкМ
10	IC50=0,3 мкМ	47	89%@10 мкМ	84	96%@10 мкМ	121	28%@1 мкМ
11	IC50=5,8 мкМ	48	55%@1 мкМ	85	59%@10 мкМ	122	61%@1 мкМ
12	IC50=0,2 мкМ	49	34%@10 мкМ	86	31%@100 мкМ	123	56%@1 мкМ
13	20%@100 мкМ	50	100%@10 мкМ	87	26%@1 мкМ	124	32%@1 мкМ
14	IC50=1,8 мкМ	51	100%@1 мкМ	88	95%@10 мкМ	125	29%@10 мкМ
15	99%@1 мкМ	52	63%@1 мкМ	89	20%@1 мкМ	126	80%@10 мкМ
16	42%@10 мкМ	53	79%@10 мкМ	90	51%@10 мкМ	127	96%@1 мкМ
17	17%@100 мкМ	54	95%@1 мкМ	91	37%@100 мкМ	128	69%@1 мкМ
18	IC50=0,8 мкМ	55	88%@10 мкМ	92	38%@100 мкМ	129	50%@1 мкМ
19	IC50=2,2 мкМ	56	100%@10 мкМ	93	53%@10 мкМ	130	44%@1 мкМ
20	IC50=4,9 мкМ	57	21%@1 мкМ	94	27%@1 мкМ	131	100%@10 мкМ
21	27%@10 мкМ	58	100%@10 мкМ	95	98%@10 мкМ	132	38%@1 мкМ
22	70%@10 мкМ	59	39%@1 мкМ	96	100%@100 мкМ	133	51%@1 мкМ
23	61%@1 мкМ	60	100%@10 мкМ	97	100%@100 мкМ	134	56%@1 мкМ
24	54%@10 мкМ	61	79%@10 мкМ	98	51%@1 мкМ	135	24%@1 мкМ

25	82%@10 мкм	62	43%@1 мкм	99	94%@10 мкм	136	5%@100 мкм
26	23%@1 мкм	63	23%@1 мкм	100	100%@10 мкм	137	85%@1 мкм
27	37%@1 мкм	64	24%@1 мкм	101	6%@10 мкм	138	70%@1 мкм
28	32%@1 мкм	65	100%@10 мкм	102	92%@1 мкм	139	100%@10 мкм
29	82%@10 мкм	66	62%@10 мкм	103	84%@1 мкм	140	46%@1 мкм
30	67%@1 мкм	67	100%@10 мкм	104	29%@0,1 мкм	141	97%@1 мкм
31	93%@1 мкм	68	100%@10 мкм	105	100%@1 мкм	142	86%@1 мкм
32	80%@1 мкм	69	39%@0,1 мкм	106	17%@0,1 мкм	143	45%@1 мкм
33	100%@10 мкм	70	58%@1 мкм	107	89%@0,1 мкм	144	16%@100 мкм
34	57%@10 мкм	71	51%@1 мкм	108	62%@0,1 мкм	145	100%@1 мкм
35	88%@1 мкм	72	100%@10 мкм	109	59%@0,1 мкм	146	11%@10 мкм
36	32%@10 мкм	73	86%@1 мкм	110	66%@1 мкм	147	IC50=2,7 мкм
37	68%@10 мкм	74	100%@10 мкм	111	35%@0,1 мкм	148	10%@100 мкм

[Таблица 2-2]

При мер	Коэффициент ингибирования	При мер	Коэффициент ингибирования	При мер	Коэффициент ингибирования	При мер	Коэффициент ингибирования
149	32%@10 мкм	170	100%@100 мкм	191	IC50>10 мкм	212	IC50>10 мкм
150	26%@1 мкм	171	100%@100 мкм	192	IC50>10 мкм	213	IC50>100 мкм
151	2%@10 мкм	172	100%@100 мкм	193	IC50>10 мкм	214	IC50>100 мкм
152	15%@10 мкм	173	6%@100 мкм	194	IC50>10 мкм	215	IC50>10 мкм
153	99%@1 мкм	174	78%@1 мкм	195	IC50>10 мкм	216	IC50>100 мкм
154	98%@10 мкм	175	25%@10 мкм	196	IC50>10 мкм	217	IC50>10 мкм
155	81%@10 мкм	176	88%@10 мкм	197	IC50>10 мкм	218	IC50>10 мкм
156	95%@10 мкм	177	100%@100 мкм	198	IC50>10 мкм	219	IC50>100 мкм
157	90%@10 мкм	178	76%@10 мкм	199	IC50>10 мкм	220	IC50>10 мкм
158	100%@10 мкм	179	98%@10 мкм	200	IC50>10 мкм	221	IC50>10 мкм
159	56%@10 мкм	180	35%@1 мкм	201	IC50>10 мкм	222	IC50>100 мкм
160	58%@10 мкм	181	73%@1 мкм	202	IC50>10 мкм	223	IC50>100 мкм
161	35%@1 мкм	182	72%@10 мкм	203	IC50>10 мкм	224	IC50>100 мкм
162	39%@10 мкм	183	13%@100 мкм	204	IC50>10 мкм	225	IC50>100 мкм
163	70%@1 мкм	184	54%@100 мкм	205	IC50>10 мкм	226	IC50>100 мкм
164	92%@10 мкм	185	31%@10 мкм	206	IC50>100 мкм	227	IC50>100 мкм
165	100%@10 мкм	186	100%@10 мкм	207	IC50>10 мкм	228	IC50>10 мкм
166	36%@10 мкм	187	IC50>10 мкм	208	IC50>100 мкм	229	5%@10 мкм
167	100%@10 мкм	188	IC50>10 мкм	209	IC50>100 мкм	230	2%@10 мкм

168	58%@1 мкм	189	IC50>10 мкм	210	IC50>100 мкм	231	IC50>10 мкм
169	100%@10 мкм	190	IC50>10 мкм	211	IC50>100 мкм	232	73%@10 мкм

Как показано в этих таблицах, соединения по настоящему изобретению демонстрируют ингибирующую активность в тесте на измерение активности по подавлению гипервозбуждения с использованием нейронов, индуцированных для дифференциации из iPS-клеток человека с дефицитом гена SCN1A.

Экспериментальный пример 2: Оценка эпилептического пика с использованием животного с мутацией SCN1A.

В этом тесте оценивают ингибирующее действие лекарственного средства на эпилептический пик, выраженный генетической мутацией с потерей функции SCN1A. Животная модель, используемая в этом тесте, представляет собой F1, полученную скрещиванием мыши BALB/c-Scn1a <+/-> (каталожный номер: RBRC06422; эта модель мыши может быть предоставлена Исследовательским центром биоресурсов RIKEN (RIKEN BRC) в рамках Национального проекта по биоресурсам под руководством Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологий Японии). Мышь имеет генетическую мутацию, представляющую собой делецию гена SCN1A, аналогичную таковой у пациентов с синдромом Драве, и может использоваться в качестве животной модели спонтанного синдрома Драве с фенотипом синдрома Драве, демонстрирующей фебрильные судороги, сопровождающиеся повышением температуры тела (ссылка: Annual report of the Japan Epilepsy Research Foundation 2015: 26: 69-76)) у мышей C57BL/6J.

Фебрильные судороги индуцируют у мышей с мутацией SCN1A (в возрасте от 6 до 10 недель), описанных выше, путем повышения температуры тела путем помещения и непрерывной инкубации мышей в пластиковой камере, внутреннюю температуру которой повышают путем инкубации с использованием теплой ванны при температуре около 43°C. Через две недели после индукции фебрильных судорог, на голову мышей устанавливают головной держатель (кат. № 8201-SS, Pinnacle Technology). Через две недели после установки головного держателя, мышей F1 SCN1A с генетической мутацией с потерей функции (от 25 до 32 г) подключают к системе записи ЭЭГ при судорогах (Pinnacle Technology) и вводят тестируемое соединение. Измеряют частоту эпилептических припадков за 3 часа до и после введения соединения, и рассчитывают дозу, при которой частота эпилептических припадков подавляется на 50% после введения (ED50). Результаты представлены в следующей таблице 3.

[Таблица 3]

Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)
3	0,66	32	1,48	114	0,044
12	0,18	40	0,12		
14	5,83	109	0,19		

Экспериментальный пример 3: Оценка модели с подкожной инъекцией пентетразола (модель минимальных судорог, scPTZ)

В этом тесте оценивают противосудорожный эффект лекарственного средства. Животная модель, используемая в этом тесте, представляет собой фенотип генерализованного абсанса или миоклонического приступа. Тестируемое соединение перорально вводят самцам мышей Slc:ddY (группа из пяти особей, масса тела: от 20 до 30 г) и через 1 час подкожно вводят 85 мг пентетразола/кг. Затем наблюдают наличие/отсутствие выраженности клонических судорог в течение 30 минут. Рассчитывают дозу, при которой у 50% животных проявляются клонические судороги (ED50). В качестве контроля вводят 0,5% раствор метилцеллюлозы. В следующей таблице 4 показаны результаты.

[Таблица 4]

Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)
3	0,74	32	4,17	114	0,065
12	0,25	40	0,27		
14	4,17	109	0,25		

Экспериментальный пример 4: Оценка модели максимального электрошока (MES)

В этом тесте оценивают противосудорожный эффект лекарственного средства таким же образом, как и в экспериментальном примере 3. Животная модель, используемая в этом тесте, представляет собой фенотип генерализованных тонико-клонических судорог и вторичных генерализованных парциальных судорог. Тестируемое соединение перорально вводят самцам мышей Slc:ddY (группа из пяти особей, масса тела: от 20 до 30 г) и через 1 час через роговицу применяют электрическую стимуляцию (60 Гц, 50 мА, 0,2 секунды). Наблюдают подавление индуцированной экспрессии тонической разгибательной судороги задней конечности. Рассчитывают дозу, при которой у 50% животных наблюдаются клонические судороги разгибателей (ED50). В качестве контроля вводят 0,5% раствор метилцеллюлозы. В следующей таблице 5 показаны результаты.

[Таблица 5]

Пример	ED50 (мг/кг, п/о)
12	0,56
40	0,56

Как показано в этой таблице, соединение по настоящему описанию проявляет противосудорожные эффекты при оценке эпилептического пика, и/или оценке модели, в которой подкожно вводят пентетразол (модели минимальных судорог, scPTZ), и/или оценке модели максимального электрошока (MES) с использованием животных с мутацией SCN1A при пероральном введении.

Экспериментальный пример 5: Тест вращающегося стержня

В испытании оценивают эффект подавления способности лекарственного средства к координации движений. Самцов мышей Slc:ddy (масса тела: 20-30 г) обучают ходить в течение 5 минут с помощью вращающегося аппарата (аппарата для вращения цилиндрического стержня диаметром 4 см, 12 об/мин) в день проведения теста. Тестируемое соединение перорально вводят группе из 5 мышей. Мышей помещают на

вращающийся аппарат (15 об/мин) через 50 минут и наблюдают за ходьбой в течение 180 секунд. Подсчитывают животных, которые падают в течение 180 секунд из-за нарушения координации. Рассчитывают дозу, при которой падает 50% животных (TD50). В качестве контроля вводят 0,5% раствор метилцеллюлозы. В таблице 6 показаны результаты.

[Таблица 6]

Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)	Пример	ED50 (мг/кг, п/о)
3	2,0	32	8,83	114	0,2
12	1,8	40	1,8		
14	7,38	109	2,0		

Экспериментальный пример 6: Оценка трехкамерного теста

В этом тесте оценивают действие лекарственного средства на улучшение сниженной коммуникабельности, которая является основным симптомом расстройства аутистического спектра. Животная модель, используемая в этом тесте, представляет собой F1, полученную путем скрещивания мыши BALB/c-Scn1a <+/-> с мышью C57BL/6J таким же образом, как в экспериментальном примере 2.

Фебрильные судороги индуцируют у мышей с мутацией SCN1A (в возрасте от 6 до 10 недель), описанных выше, при повышении температуры тела путем помещения и непрерывной инкубации мышей в пластиковой камере, внутреннюю температура которой повышают за счет инкубации с использованием теплой ванны при температуре около 43°C. Через две недели после индукции фебрильных судорог проводят трехкамерный тест. Клетку с подсадной мышью помещают в одну сторону помещения аппарата для трехкамерного теста, и клетку с объектом помещают в другое помещение. Тестируемые соединения перорально вводят мышам с генетической мутацией F1 SCN1A с потерей функции (25-32 г). Через 1 час мышам позволяют свободно исследовать аппарат в течение 10 минут. Измеряют время обнюхивания подсадной мыши и объекта.

Экспериментальный пример 7: Оценка когнитивной функции с помощью теста распознавания новых объектов (далее также называемого «NORT»)

Этот тест оценивает действие соединения на улучшение когнитивной функции. Наблюдается ухудшение памяти на известные объекты, коррелирующее с интервалом между первым испытанием (обучением) и вторым испытанием (тестом) в NORT с использованием модели мышей с AD (болезнью Альцгеймера), т. е. мышей APP-Tg или мышей rTg4510. Например, если второе испытание проводят через 3 часа после первого испытания, у мышей APP-Tg или мышей rTg4510 наблюдают значительную потерю памяти по сравнению со здоровыми мышами, при этом нет разницы во времени изучения новых объектов и известных объектов.

Мышей APP-Tg, используемых в этом тесте, получают путем конструирования кассеты экспрессии, связанной с изоформой APP751 человека, введенной с мутациями Swedish (K670N/M671L) и Indiana (V717F) ниже промотора Thy-1 мыши, и затем введением кассеты в оплодотворенную яйцеклетку мыши и ее трансплантации приемному родителю. Поскольку у созданных мышей наблюдается раннее накопление A β и нарушение

когнитивной функции в головном мозге, таких мышей можно использовать для оценки когнитивной функции или подобных.

Мышей rTg4510, используемых в этом тесте, получают скрещиванием мыши Tg(tauP301L)4510 (№ линии 015815) с мышью CaMKII-tTA (№ линии 007004), приобретенными в The Jackson Laboratory, и разведением мышей. Поскольку у созданных мышей наблюдается сверхэкспрессия мутации тау-белка FTDP-17 человека в переднем мозге, и наблюдается накопление внутричерепных агрегатов тау-белка в зависимости от возраста и нарушение когнитивной функции, мышей можно использовать для оценки когнитивной функции или подобных.

Тестируемые соединения вводят созданным мышам APP-Tg или мышам rTg4510. Первое испытание проводят через 30-60 минут после введения или через 1 месяц введения соединения в смеси с кормом. Второе испытание проводят через три часа после первого испытания. Каждое время исследования нового объекта и известного объекта во втором испытании оценивают. Индекс идентификации рассчитывают, исходя из времени исследования нового объекта и известного объекта во втором испытании. Действие тестируемого соединения на улучшение когнитивной функции изучают в сравнении с группой, не получавшей тестируемое соединение, с индексом в качестве показателя когнитивной функции. Коэффициент индикации рассчитывают по следующей числовой формуле.

Коэффициент индикации = $\frac{\{(\text{время изучения нового объекта}) - (\text{время изучения известного объекта})\}}{\{(\text{время изучения нового объекта}) + (\text{время изучения известного объекта})\}}$

Как описано выше, соединения по настоящему описанию демонстрирует активность по подавлению гипервозбуждения нервной цепи, которая, как считается, возникает на фоне различных эпилептических состояний, и демонстрируют мощную противосудорожную активность в моделях эпилепсии с использованием клеток человека и в моделях множественных судорог на животных. Таким образом, соединение полезно в качестве противоэпилептического лекарственного средства, демонстрирующего широкий спектр терапевтического действия (терапевтическое лекарственное средство и/или профилактическое лекарственное средство при эпилептических судорогах (генерализованных судорогах, включая тонические, клонические, абсансные, миоклонические и атонические судороги, фокальные судороги, эпилептические спазмы и неутонченные судороги), эпилептическом статусе, эпилептических синдромах (синдроме Драве, синдроме Отахара, синдроме Веста, синдроме Леннокса-Гасто, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии со склерозом гиппокампа, синдроме Расмуссена и т.д.), эпилепсии, связанной со структурной/метаболической этиологией (корковой дисплазией, нервно-кожным синдромом (комплексом туберозного склероза, синдромом Стерджа-Вебера и т.д.) и т.д.) и т.д., нарушением развития, психическим расстройством или когнитивным нарушением, проявляющимися как их осложнение, и подобными). Также ожидается, что соединение

будет улучшать патологическое состояние при нарушении или заболевании на фоне дисбаланса между сигналами возбуждения и сигналами торможения в нервной цепи (нарушений развития (расстройства аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и т.д.), психических расстройств (шизофрении, биполярного расстройства, депрессии, тревожности, обсессивно-компульсивного расстройства и т.д.) и когнитивных расстройств (болезни Альцгеймера, других видов деменции, болезни Паркинсона и т.д.)).

Как описано выше, настоящее описание иллюстрируется использованием его предпочтительных вариантов осуществления. Однако следует понимать, что объем настоящего описания следует интерпретировать исключительно на основании формулы изобретения. По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки на патент Японии № 2020-77487 (подана 24 апреля 2020 г.). Все ее содержание включено сюда посредством ссылки. Также подразумевается, что любой патент, любая патентная заявка и любые ссылки, цитируемые в настоящем документе, должны быть включены в настоящий документ посредством ссылки таким же образом, как содержание конкретно описано в настоящем документе.

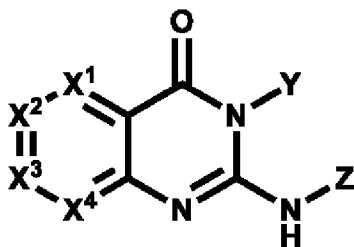
[Промышленная применимость]

Поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет активность по подавлению гипервозбуждения нервной цепи, это соединение полезно в качестве терапевтического лекарственного средства и/или профилактического лекарственного средства для лечения нарушений или заболеваний, связанных с аномальным возбуждением нервов, таких как эпилепсия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (1):

[Химическая формула 1]



(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,

X⁴ представляет собой CR⁴ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, X² представляет собой CR², X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (2) если X² представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (3) если X³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X⁴ представляет собой CR⁴ и (4) если X⁴ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X³ представляет собой CR³,

Y представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенную C₃₋₁₀ алициклическую группу, необязательно замещенный 4-10-членный не арильный гетероцикл, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C₁₋₆ алкилсульфонил, -SO₂-NR⁵R⁶, -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)OR¹⁵, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси,

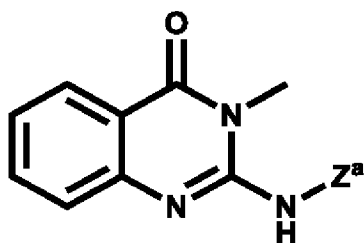
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C₃₋₆ алициклическую группу или C₁₋₆ алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C₃₋₁₀ алициклической группы, C₁₋₆ алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R⁵ и R⁶, R⁷ и R⁸ и R¹³ и R¹⁴, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членную азотсодержащую не

арильную гетероциклическую группу (где кольцо обязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси),

при условии, что соединение не является:

соединением, представленным формулой (W-1):

[Химическая формула 2]



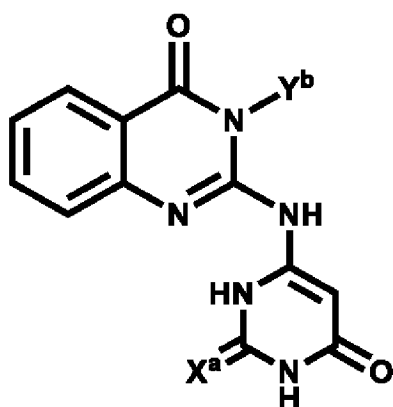
(W-1)

где

Z^a необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

соединением, представленным формулой (W-2):

[Химическая формула 3]



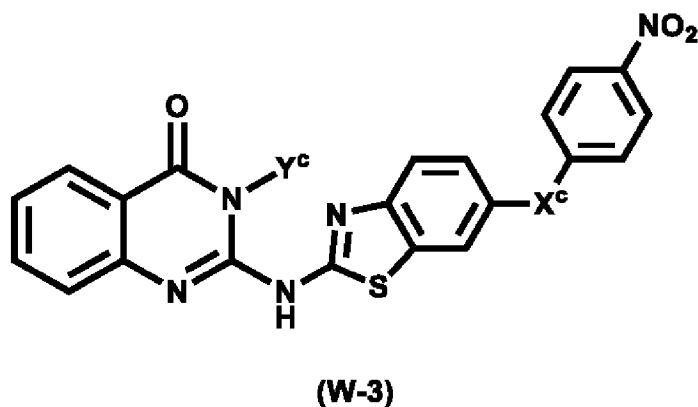
(W-2)

где

X^a представляет собой O или S и Y^b представляет собой этил, незамещенный фенил, 4-хлорфенил, или 4-метоксифенил;

соединением, представленным формулой (W-3):

[Химическая формула 4]

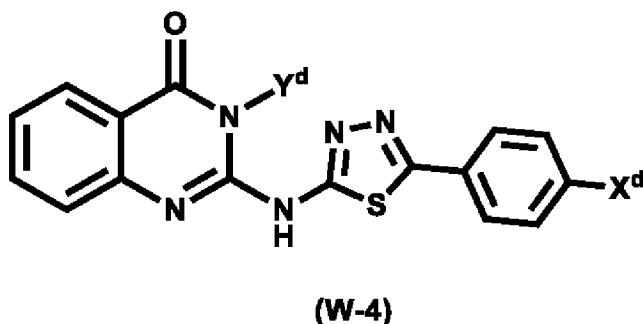


где

X^c представляет собой -S- или -SO₂- и Y^c представляет собой незамещенный фенил, 4-хлорфенил, или 4-метоксифенил;

соединением, представленным формулой (W-4):

[Химическая формула 5]



где

X^d представляет собой метокси, хлор, или диметиламино и Y^d представляет собой этил, незамещенный фенил, 4-хлорфенил, или 4-метоксифенил;

2-{{(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино}}-3-изопентилхиназолин-4(3H)-оном;

3-(пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-оном;

3-метил-2-{{[2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил]амино}}пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-оном; или

3-метил-2-{{[2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил]амино}}пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-оном.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что X¹ представляет собой CR¹.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что X² представляет собой CR².

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что X³ представляет собой CR³.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что X⁴ представляет собой CR⁴.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкокси, или C_{1-6} алкил (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора или метоксигруппой), или C_{1-6} алкокси.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой атом водорода, фтор, хлор, циано, или C_{1-6} алкил (где алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора или метоксигруппой).

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^1 , R^3 и R^4 все являются атомами водорода и R^2 представляет собой фтор или циано.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, амина, диметиламина, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(2) C_{3-10} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, 4-10-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила (где алициклическая группа, азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси) и 5-10-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(3) 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, амина, диметиламина, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и C_{6-10} арила (где алициклическая группа, алкокси и арильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{3-6} алициклической группы, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-5 фтором и C_{1-6} алкокси),

(4) C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси), или

(5) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламина, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_{1-6} алкокси).

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{3-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, амина, диметиламина, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_{3-6} алициклической группы, 5- или 6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где алициклическая группа, азотсодержащий не арильный гетероцикл и фенильная группа каждая независимо необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(2) C_{5-6} алициклическую группу или фенилциклопропил, где C_{5-6} алициклическая группа или фенилциклопропил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, 5-6-членной азотсодержащей не арильной гетероциклической группы, фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси) и 5-6-членного гетероарила (где гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(3) 4-6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, фенилоксетанил или тетрагидропиранил, где 4-6-членная азотсодержащая не арильная гетероциклическая группа, фенилоксетанил или тетрагидропиранил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино, C_{2-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, и фенила (где фенильная группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C_{1-3} алкила,

необязательно замещенного 1-3 фтором, и метокси),

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 фтором,

(2) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(4) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(5) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) C_{5-6} алициклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(2) 5- или 6-членную азотсодержащую не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, amino, диметиламино и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором,

(3) фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором, или

(4) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, метокси и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что Y представляет собой

(1) фенил, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метокси и метила, или

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

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, диметиламино, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C₁₋₆ алкокси).

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₂₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C₁₋₆ алкокси).

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил или тиадиазолил, где 6-10-членный гетероарил, тиенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил или тиадиазолил необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, C₂₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкила (где алкокси и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C₁₋₆ алкокси).

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой пиридил, пиримидинил, индазолил или имидазопиридил, где пиридил, пиримидинил, индазолил или имидазопиридил

необязательно замещены 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метокси и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, циано и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-3 фтором.

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

4-оксо-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,
 6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-(о-толил)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-2-((2-метоксипиридин-3-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-3-(2-хлорфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6,8-дифтор-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-3-фенил-2-(пиразин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-фенил-2-(пиразин-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 5-((6-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)никотинитрил,
 6-метил-3-фенил-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 2-((5-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 6-хлор-3-(2-фторфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 2-(имидазо[1,5-a]пиридин-8-иламино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,
 3-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,
 3-(5-фтор-2-метилфенил)-4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,
 6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)-3-(р-толил)хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)-3-(о-толил)хиназолин-4(3H)-он,
 6-фтор-3-(2-фторфенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он,
 4-оксо-2-(пиридин-3-иламино)-3-(о-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,
 6-фтор-3-(2-фторфенил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он,
 2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,
 3-(2-фторфенил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,

2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-оксо-3-(о-толил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбонитрил,

6-фтор-2-((4-фторпиридин-2-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,

6-фтор-2-((5-метилпиридин-2-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,

6-фтор-2-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-фенилхиназолин-4(3H)-он,

6-фтор-3-(2-метоксифенил)-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он и

3-(2-хлорфенил)-6-фтор-2-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он.

24. Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-23 в качестве активного ингредиента.

25. Терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-23 в качестве активного ингредиента.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-23.

27. Способ лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-23.

28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-23 для производства терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23 для применения при лечении или профилактике нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

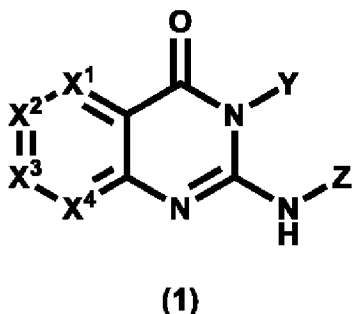
30. Фармацевтическая композиция, состоящая из соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-23 в комбинации с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицируемых как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-23, для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, применяемая одновременно с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицированных как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

32. Лекарственное средство, которое представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для нарушения или

заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 6]



или его фармацевтически приемлемую соль

где

X¹ представляет собой CR¹ или N,

X² представляет собой CR² или N,

X³ представляет собой CR³ или N,

X⁴ представляет собой CR⁴ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, X² представляет собой CR², X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (2) если X² представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (3) если X³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X⁴ представляет собой CR⁴ и (4) если X⁴ представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X² представляет собой CR² и X³ представляет собой CR³,

Y представляет собой optionally замещенный C₁₋₆ алкил, optionally замещенный C₃₋₁₀ циклоалкил, optionally замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, optionally замещенный C₆₋₁₀ арил или optionally замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой optionally замещенный 5-10-членный гетероарил,

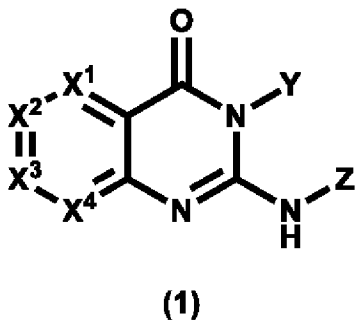
R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C₁₋₆ алкилсульфонил, -SO₂-NR⁵R⁶, -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)OR¹⁵, optionally замещенный C₁₋₆ алкил, или optionally замещенный C₁₋₆ алкокси, и

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C₃₋₆ алициклическую группу, или C₁₋₆ алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо optionally замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C₃₋₁₀ алициклической группы, C₁₋₆ алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R⁵ и R⁶, R⁷ и R⁸ и R¹³ и R¹⁴, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо optionally замещено 1-5 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

33. Терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, представленное

[Химическая формула 7]



или его фармацевтически приемлемую соль

X^1 представляет собой CR^1 или N,

X^2 представляет собой CR^2 или N,

X^3 представляет собой CR^3 или N,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

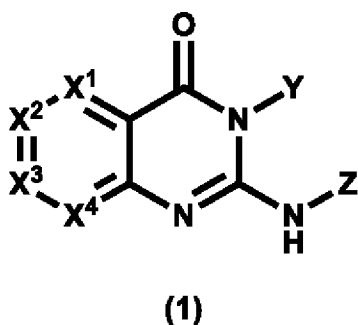
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не

арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

34. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой терапевтическое лекарственное средство или профилактическое лекарственное средство для нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 8]



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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

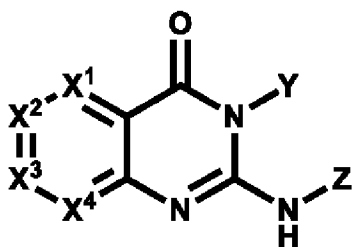
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо

представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

35. Способ лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нерва, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, представленного

[Химическая формула 9]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

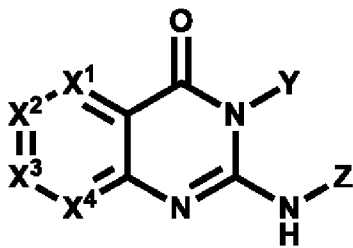
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, -

$C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси).

36. Применение 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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

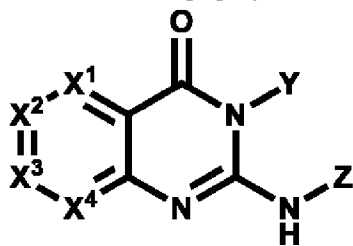
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген,

циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для изготовления терапевтического лекарственного средства или профилактического лекарственного средства при нарушении или заболевании, связанном с аномальным возбуждением нервов.

37. Соединение, представленное

[Химическая формула 11]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно

замещенный 5-10-членный гетероарил,

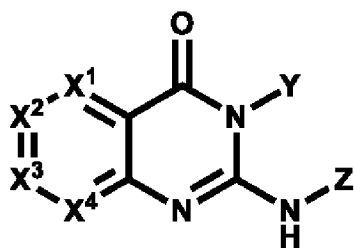
Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для применения в лечении или профилактике нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов.

38. Лекарственное средство, содержащее соединение, представленное

[Химическая формула 12]



(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,

X^4 представляет собой CR^4 или N,

где (1) если X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (2) если X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , (3) если X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

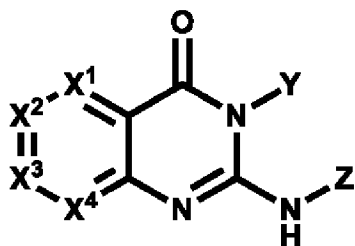
Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C₁₋₆ алкилсульфонил, -SO₂-NR⁵R⁶, -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)OR¹⁵, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, или необязательно замещенный C₁₋₆ алкокси, и

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C₃₋₆ алициклическую группу, или C₁₋₆ алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C₃₋₁₀ алициклической группы, C₁₋₆ алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R⁵ и R⁶, R⁷ и R⁸ и R¹³ и R¹⁴, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси), в комбинации с, по меньшей мере, одним агентом, выбранным из агентов, классифицируемых как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное

[Химическая формула 13]



(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,

X⁴ представляет собой CR⁴ или N,

где (1) если X¹ представляет собой N, X² представляет собой CR², X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (2) если X² представляет собой N, X¹ представляет собой CR¹, X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, (3) если X³

представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^4 представляет собой CR^4 и (4) если X^4 представляет собой N, X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 ,

Y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 4-10-членную не арильную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил, или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

Z представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,

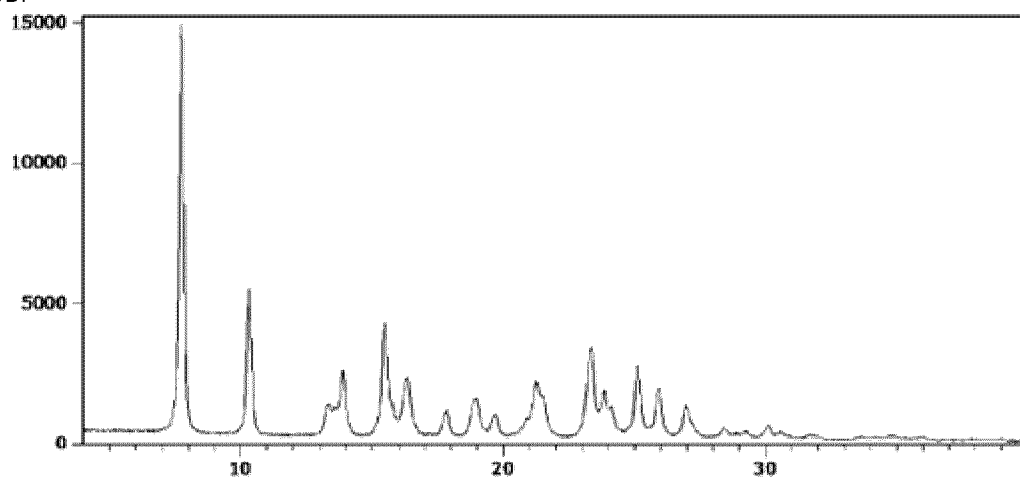
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, галоген, циано, C_{1-6} алкилсульфонил, $-SO_2-NR^5R^6$, $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси, и

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или разными, каждый независимо и если имеется несколько случаев, каждый из них независимо представляет собой атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу, или C_{1-6} алкил (где алициклическая группа и алкил каждый независимо необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, C_{3-10} алициклической группы, C_{1-6} алкокси и 4-6-членной не арильной гетероциклической группы), где R^5 и R^6 , R^7 и R^8 и R^{13} и R^{14} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-10-членный азотсодержащий не арильный гетероцикл (где кольцо необязательно замещено 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси), для лечения или профилактики нарушения или заболевания, связанного с аномальным возбуждением нервов, путем одновременного применения, по меньшей мере, одного агента, выбранного из агентов, классифицированных как противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессант, анксиолитик или антипсихотическое лекарственное средство.

1/2

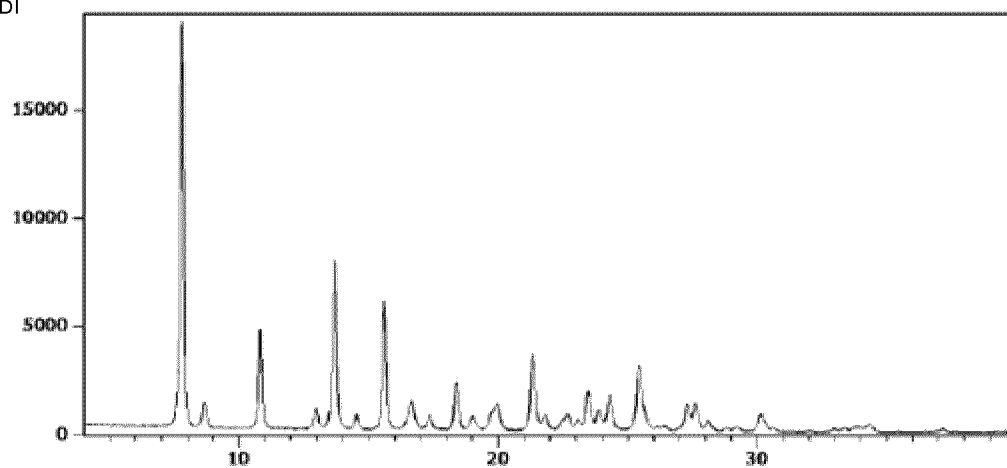
ФИГ. 1

ИМПУЛЬСЫ



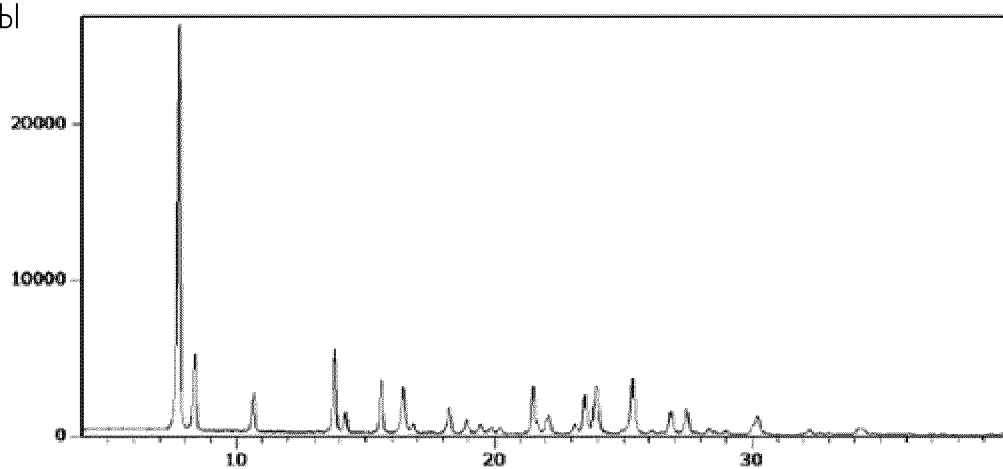
ФИГ. 2

ИМПУЛЬСЫ



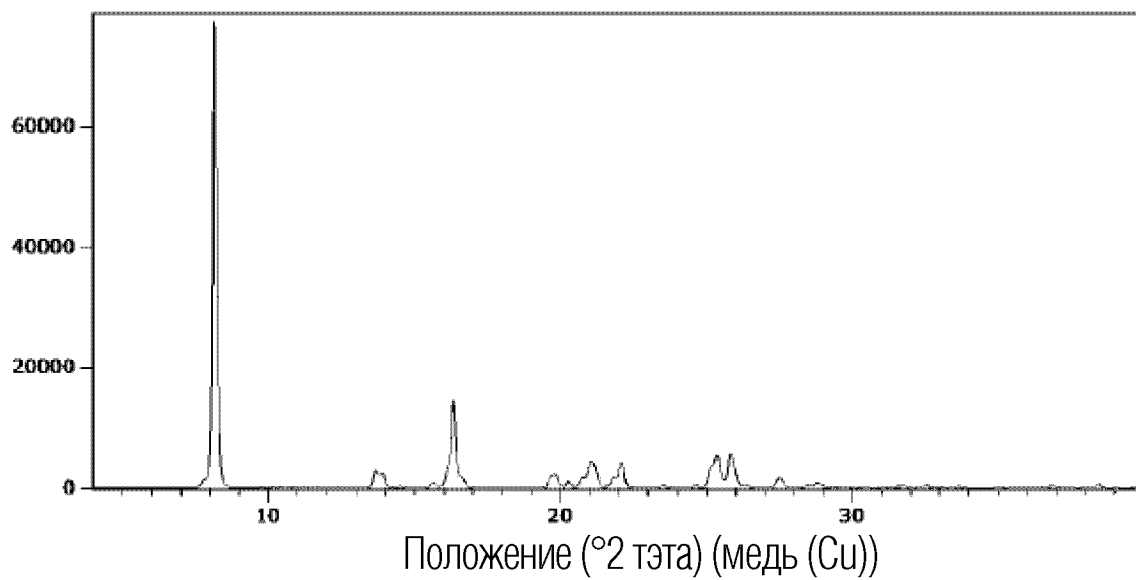
ФИГ. 3

ИМПУЛЬСЫ



ФИГ. 4

ИМПУЛЬСЫ



ФИГ. 5

ИМПУЛЬСЫ

