



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85366** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 31/13	A61P 43/00
A61K 31/381	C07D 209/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)	C07D 209/20 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	C07D 209/30 (2006.01)
A61K 31/422	C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/427	C07D 333/62 (2006.01)
A61K 31/428	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4709	C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/506	C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61K 38/21	C07D 413/14 (2006.01)
A61K 45/00	C07D 417/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
	C07H 19/056 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСНОЇ ПОЛІМЕРАЗИ

1

(21) 2004021314
(22) 18.07.2002
(24) 26.01.2009
(86) РСТ/CA02/01128, 18.07.2002
(31) 60/307,674
(32) 25.07.2001
(33) US
(31) 60/338,061
(32) 07.12.2001
(33) US
(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

2

(72) БОЛЬО П'ЕР ЛУІ, ФАЗАЛ ГУЛРЕЗ, ГУЛЕ
СІЛЬВІ, КЮКОЛЬ ЖОРЖ, ПУАР'Є МАРТЕН, ЦАН-
ТРИЗОС ЙОЛА С., ЖОЛІКЬОР ЕРІК, ГІЛЛАРД
ДЖЕЙМС, ПУПАР МАРК-АНДРЕ, РАНКУР ЖАН
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ (КАНАДА) ЛТД.
(56) WO 0147883
US 5059621
US 6069156
WO 9748697
JP 10067682
JP10114654

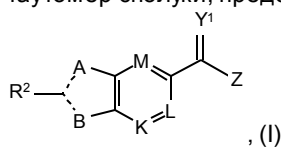
(13) **C2**

(11) **85366**

(19) **UA**

JP 9124632
WO 0132653
US 3565912
JP 2001122855
WO 0130774
US 5912260
US 4740519
EP 0987250
WO 9928297
EP 0242167
WO 0147922

HISHMAT, O. H. ET AL: "Synthesis of pharmacologically active indoles" retrieved from STN Database accession no. 132:49850 XP002233311 & BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO (1999), 138(6), 259-266,
FUERSTNER, ALOIS ET AL: "Titanium-induced zipper reactions" retrieved from STN Database accession no. 123:83146 XP002233857 & ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH (1995), 34(6), 678-81,
ROTH, H. J. ET AL: "Synthesis of indole and carbazole derivatives by condensation of α -hydroxyketones and aromatic amines" retrieved from STN Database accession no. 77:19476 XP002233858 & ARCHIV DER PHARMAZIE UND BERICHTE DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT (1972), 305(3), 159-71,
YOUNGDALE, GILBERT A. ET AL: "Synthesis and antiinflammatory activity of 5-substituted 2,3-bis(p-methoxyphenyl)indoles" retrieved from STN Database accession no. 71:91199 XP002233859 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1969), 12, 948-9,
HULME, CHRISTOPHER ET AL: "The synthesis and biological evaluation of a novel series of indole PDE4 inhibitors I" retrieved from STN Database accession no. 129:230604 XP002233861 & BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (1998), 8(14), 1867-1872,
(57) 1. ізомер, енантіомер, діастереоізомер або таутомер сполуки, представленої формулою (I):



у якій:

A являє собою O, S, NR¹, або CR¹, де R¹ вибирають із групи, яка складається з: H і (C₁₋₆)алкілу;
----- означає простий або подвійний зв'язок;
R² вибирають з: галогену, R²¹, OR²¹, SR²¹, COOR²¹, SO₂N(R²²)₂, N(R²²)₂, CON(R²²)₂, NR²²C(O)R²² або NR²²C(O)NR²², де R²¹ і кожний R²² незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, галогеноалкіл, (C₂₋₆)алкеніл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₂₋₆)алкініл, (C₅₋₇)циклоалкеніл, 6- або 10-членний арил або Het, причому вказані R²¹ і R²² необов'язково заміщені R²⁰, або обидва R²² ковалентно зв'язані один з одним, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу з атомом азоту, до якого вони приєднані;
B являє собою NR³ або CR³, за умови, що один з A або B являє собою або CR¹, або CR³, де R³ вибирають з (C₃₋₇)циклоалкілу і (C₅₋₇)циклоалкенілу;

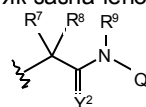
K являє собою CR⁴, де R⁴ являє собою H;
L являє собою CR⁵, де R⁵ має ті ж самі значення, що і R⁴, визначений вище;
M являє собою N або CR⁷, де R⁷ має ті ж самі значення, що і R⁴, визначений вище;
Y¹ являє собою O або S;
Z являє собою N(R^{6a})R⁶, де R^{6a} являє собою H і R⁶ являє собою (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₆)алкеніл, 6-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил, (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані циклоалкіл, алкеніл, арил, Het, алкіларил або алкілHet необов'язково заміщені R⁶⁰, де R⁶⁰ являє собою:

- 1-4 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₇)спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, або (C₂₋₆)алкенілу, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁵⁰;
б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, причому вказаний алкіл необов'язково заміщений R¹⁵⁰;
д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, і R¹¹² являє собою (C₁₋₆)алкіл або арил, причому вказані алкіл і арил необов'язково заміщені R¹⁵⁰;
і) COOR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою (C₁₋₆)алкіл;
к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H;
л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, арил або Het, причому вказані алкіл, арил і Het необов'язково заміщені R¹⁵⁰;
м) арилу або Het, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ являє собою:

- 1-3 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу або (C₂₋₆)алкенілу, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁶⁰;
д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, і R¹¹² являє собою H;
к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H; і
л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H;
де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з:
COOR¹⁶¹ або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожний R¹⁶² незалежно являють собою H, або Z являє собою N(R^{6a})R⁶, де R^{6a} являє собою, як зазначено вище, і R⁶ являє собою:



де R⁷ і R⁸ кожний незалежно являють собою H або (C₁₋₆)алкіл, де вказаний алкіл являє собою необов'язково заміщений R⁷⁰, де R⁷⁰ являє собою:

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, і R¹¹² являє собою H або (C₁₋₆)алкіл; або
R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням другого (C₃₋₇)циклоалкілу або 4-, 5- або 6-членного гетероциклу, який має 1 гетероатом, який вибирають з O, N і S;
Y² являє собою O або S;

R⁹ являє собою H; або R⁹ являє собою ковалентно зв'язаний або з R⁷, або з R⁸, з утворенням при цьому 5- або 6-членного гетероциклу;

Q являє собою 6- або 10-членний арил, Het або (C₁₋₆)алкіларил, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁰⁰;
де R¹⁰⁰ являє собою

- 1 замісник, який вибирають з: галогену або ціано; або

- 1-4 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, (C₂₋₆)алкенілу або (C₂₋₈)алкінілу, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁵⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H;

г) SO₂N(R¹⁰⁸)₂, де кожний R¹⁰⁸ незалежно являє собою H;

д) NR¹¹⁴R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H або (C₁₋₆)алкіл; i R¹¹² являє собою H або (C₁₋₆)алкіл,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ i R¹¹⁷ кожний являє собою H або (C₁₋₆)алкіл,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H; i R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ i кожний R¹²⁴ незалежно являють собою H або (C₁₋₆)алкіл, або R¹²⁴ являє собою OH;

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ i R¹³⁰ незалежно являють собою H;

м) Het, необов'язково заміщеного R¹⁵⁰; де R¹⁵⁰ визначають як:

- 1 замісник вибраний з: ціано, або

- 1-3 замісники, які вибирають з:

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, i R¹¹² являє собою H;

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою (C₁₋₆)алкіл;

к) тетразолу або COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H; i

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ i R¹³⁰ незалежно являють собою H;

або сіль цієї сполуки, або її похідне;

де Het визначають як 5- або 6-членний гетероцикл, який має від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з O, N i S, або 9- або 10-членного гетеробіциклу, який має від 1 до 5 гетероатомів, які вибирають з O, N i S; i

R²⁰ являє собою:

- 1-4 замісники, які вибирають з: галогену, OPO₃H, NO₂, ціано, азидо, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)алкілу або C(=NH)NHCO(C₁₋₆)алкілу; або

- 1-4 замісники вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу або галогеноалкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, (C₃₋₇)спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений R¹⁵⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожний R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним i з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного наси-

ченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або гетероцикл необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, i R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵,

де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або обидва R¹¹¹ i R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним i з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або гетероцикл необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ i R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

ж) NR¹¹⁸COR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ i R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язаний з R¹¹⁹ i з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

або R¹¹⁹ i R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним i з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

причому вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або гетероцикл необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ i R¹²² кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ i кожний R¹²⁴ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆)алкіл, або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикл, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet i гетероцикл необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил або (C₁₋₆)алкілHet необов'язково заміщені R¹⁵⁰,

е) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, причому вказані $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ необов'язково заміщені R^{160} ;

ж) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, або R^{118} ковалентно зв'язаний з R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, або гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, 6- або 10-членний арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ необов'язково заміщені R^{160} , або R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожний R^{124} незалежно являють собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, або R^{124} являє собою OH або $\text{O}(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикл, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ необов'язково заміщені R^{160} ;

к) тетразолу, COOR^{128} , де R^{128} являє собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, причому вказані $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ і $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ необов'язково заміщені R^{160} , і

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіларил}$, $(\text{C}_{1-6})\text{алкілHet}$ і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} , і

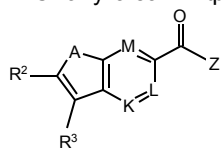
де R^{160} визначають як:

1 або 2 замісники, які вибирають з:

тетразолу, галогену, CN , $\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, галогеноалкілу, COOR^{161} , SO_2H , SR^{161} , $\text{SO}_2\text{R}^{161}$, OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ або $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, де R^{161} і

кожний R^{162} незалежно являють собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл; або обидва R^{162} ковалентно зв'язані один з одним і з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або сіль цієї сполуки.

2. Сполука за п.1 формули (II):



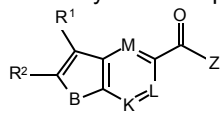
(II)

у якій A являє собою O , S або NR^1 ; R^1 , R^2 , R^3 , K , L , M і Z є такими, як визначено в пункті 1.

3. Сполука за пунктом 2, де A являє собою NR^1 .

4. Сполука за пунктом 3, де M , K і L являють собою CH .

5. Сполука за п.1 формули (III):

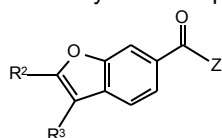


(III)

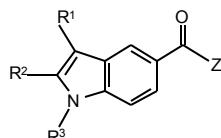
у якій B являє собою NR^3 ; R^1 , R^2 , R^3 , K , L , M і Z є такими, як визначено в пункті 1.

6. Сполука за пунктом 5, де M , K і L являють собою CH .

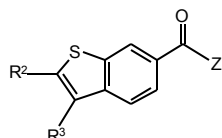
7. Сполука за п.1 формули:



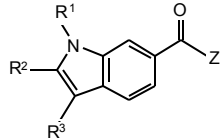
, IIa



, IIIa

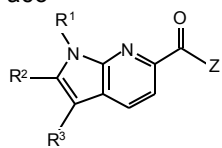


, IIb



, IIIc

або



, IIId

де R^1 , R^2 , R^3 і Z є такими, як визначено в пункті 1.

8. Сполука за пунктом 1, де R^1 являє собою H , CH_3 , ізопропіл або ізобутил.

9. Сполука за пунктом 8, де R^1 являє собою H або CH_3 .

10. Сполука за пунктом 9, де R^1 являє собою CH_3 .

11. Сполука за пунктом 1, де R^2 являє собою $CON(R^{22})_2$, де кожний R^{22} незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{5-7}) циклоалкеніл, 6- або 10-членний арил або Het , або обидва R^{22} зв'язані один з одним, утворюючи при цьому 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикл з атомом азоту, до якого вони приєднані; або R^2 вибирають з: H , галогену, (C_{1-6}) алкілу, галогеноалкілу, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{5-7}) циклоалкенілу, 6- або 10-членного арилу або Het ; причому кожний вказаний алкіл, галогеноалкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{5-7}) циклоалкеніл, арил або Het являють собою необов'язково заміщений R^{20} , де R^{20} визначають як:

- 1-4 замісники, які вибирають з: галогену, NO_2 , ціано, азидо, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NH(C_{1-6})$ алкілу або $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ алкілу; або

- 1-4 замісники, які вибирають з:

а) (C_{1-6}) алкілу або галогеноалкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} ,
б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het необов'язково заміщені R^{150} .

в) $OCOR^{105}$, де R^{105} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het необов'язково заміщені R^{150} ,
г) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(OR^{108})$, де кожний R^{108} незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або гетероцикл необов'язково заміщені R^{150} ,

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , і R^{112} являє собою H , CN , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил, (C_{1-6}) алкіл Het , $COOR^{115}$ або SO_2R^{115} , де R^{115} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або гетероцикл необов'язково заміщені R^{150} .

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het необов'язково заміщені R^{150} .

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або R^{118} ковалентно зв'язаний з R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкіл Het , або гетероцикл необов'язково заміщені R^{150} .

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet необов'язково заміщені R^{150} ;

або R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожний R^{124} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, або R^{124} являє собою ОН або $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ алкіл, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикл, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet і гетероцикл необов'язково заміщені R^{150} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet необов'язково заміщені R^{150} ;

к) COOR^{128} , де R^{128} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил і (C_{1-6}) алкілHet необов'язково заміщені R^{150} ;

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил, (C_{1-6}) алкілHet і гетероцикл необов'язково заміщені R^{150} ;

м) арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} ; де R^{150} являє собою:

- 1-3 замісники, які вибирають з: галогену, NO_2 , ціано або азидо; або

- 1-3 замісники, які вибирають з:

а) (C_{1-6}) алкілу або галогеноалкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{160} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені R^{160} ;

г) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ або $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, де кожний R^{108} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

д) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, де R^{111} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, і R^{112} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, COOR^{115} або $\text{SO}_2\text{R}^{115}$, де R^{115}

являє собою (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

е) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані (C_{1-6}) алкіл і (C_{3-7}) циклоалкіл необов'язково заміщені R^{160} ;

ж) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, або R^{118} ковалентно зв'язаний з R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені R^{160} , або R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожний R^{124} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому 5-, 6- або 7-членний насичений гетероцикл, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені R^{160} ;

к) COOR^{128} , де R^{128} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані (C_{1-6}) алкіл і (C_{3-7}) циклоалкіл необов'язково заміщені R^{160} ; і

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені R^{160} ;

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з: галогену, CN, (C_{1-6}) алкілу, галогеноалкілу, COOR^{161} , OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ або $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, де R^{161} і кожний R^{162} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл; або обидва R^{162} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

12. Сполука за п.11, де R^2 вибирають з: арил або Het, кожний необов'язково монозаміщений або дизаміщений замісниками, які вибирають з групи, яка складається з: галогену, галогеноалкілу, N_3 , або

а) (C_{1-6}) алкілу необов'язково заміщеного ОН або $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ алкілом;

б) (C_{1-6}) алкокси;

д) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або R^{112} являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet; або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом

азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому азотовмісного гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, алкіларил або алкіл Het; необов'язково заміщені галогеном або:

- OR^{2h} або $N(R^{2h})_2$, де кожний R^{2h} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, або обидва R^{2h} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому азотовмісного гетероциклу;

е) $NHCOR^{117}$, де R^{117} являє собою (C_{1-6}) алкіл;

і) CO-арилу; і

л) $CONH_2$, $CONH(C_{1-6})$ алкіл, $CON(C_{1-6})$ алкіл) $_2$, $CONH$ -арилу або $CONH(C_{1-6})$ алкіларилу.

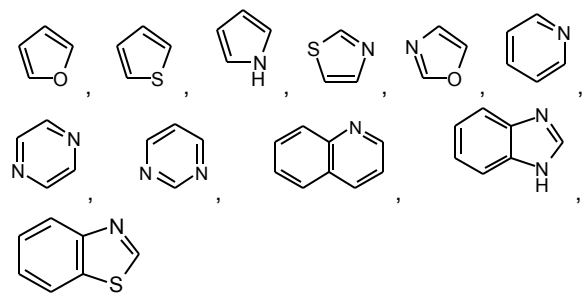
13. Сполука за пунктом 12, де R^2 являє собою арил або Het, кожний необов'язково монозаміщений або дизаміщений замісниками, які вибирають з групи, яка складається з: галогену, галогеноалкілу, або

а) (C_{1-6}) алкілу необов'язково заміщеного OH або $O(C_{1-6})$ алкілом;

б) (C_{1-6}) алкокси; і

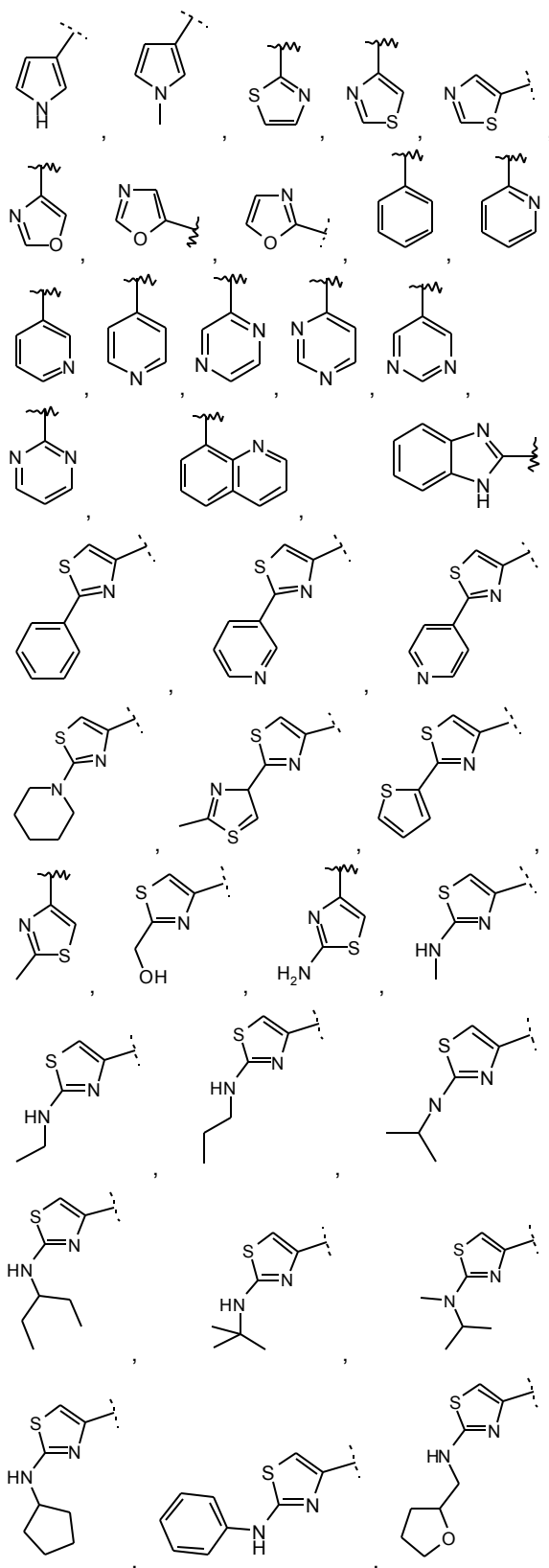
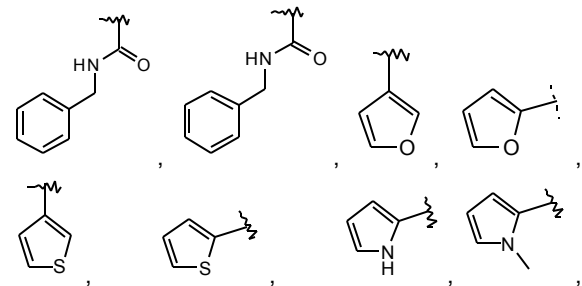
д) $NR^{111}R^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або R^{112} являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіларил або (C_{1-6}) алкілHet; або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому азотовмісного гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, алкіларил або алкіл-Het, або необов'язково заміщені галогеном або: - OR^{2h} або $N(R^{2h})_2$, де кожний R^{2h} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, або обидва R^{2h} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому азотовмісного гетероциклу.

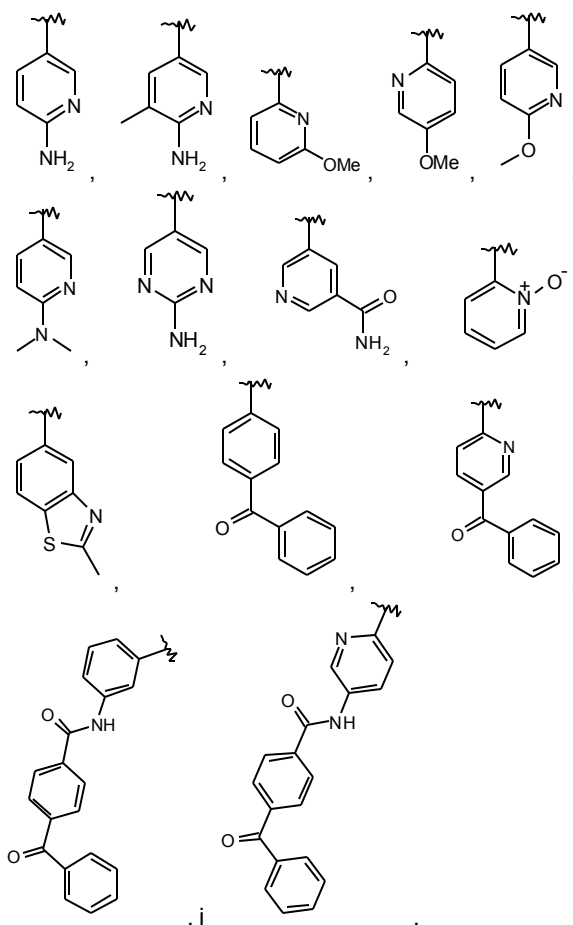
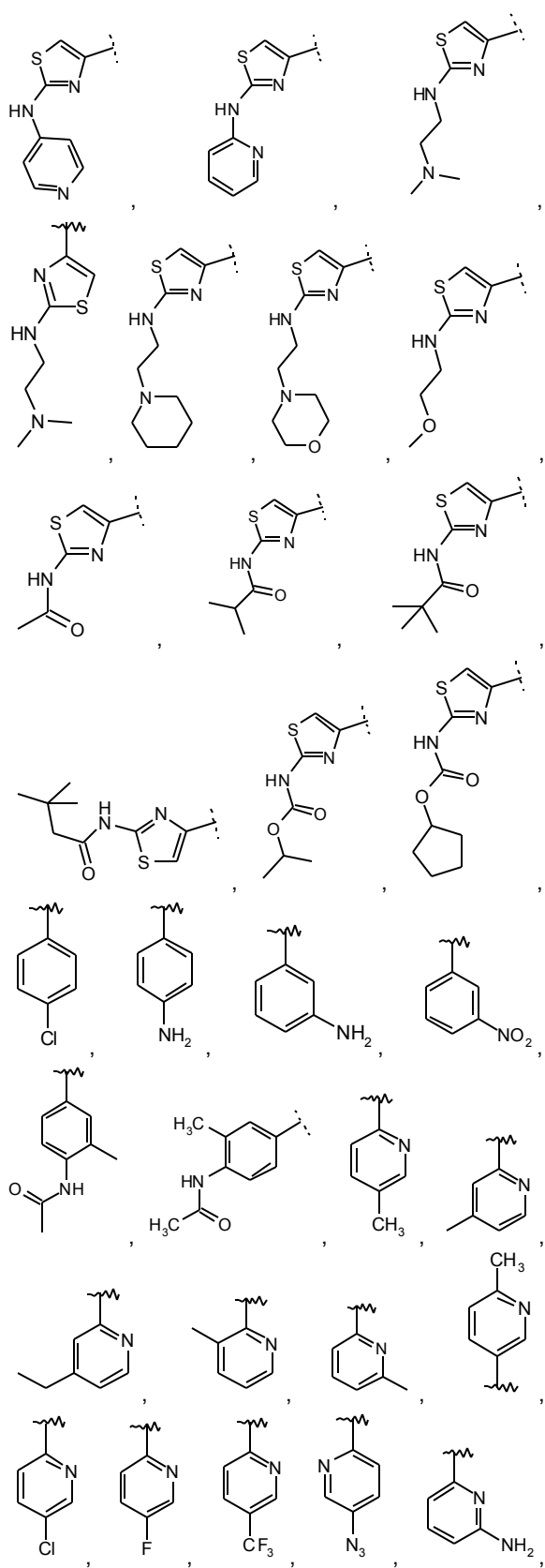
14. Сполука за пунктом 13, де R^2 являє собою феніл або гетероцикл, які вибирають з:



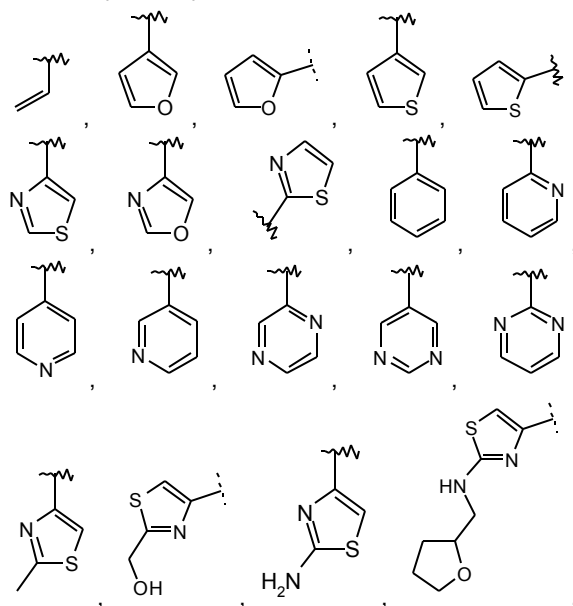
кожний з яких необов'язково заміщений таким чином, як вказано в пункті 13.

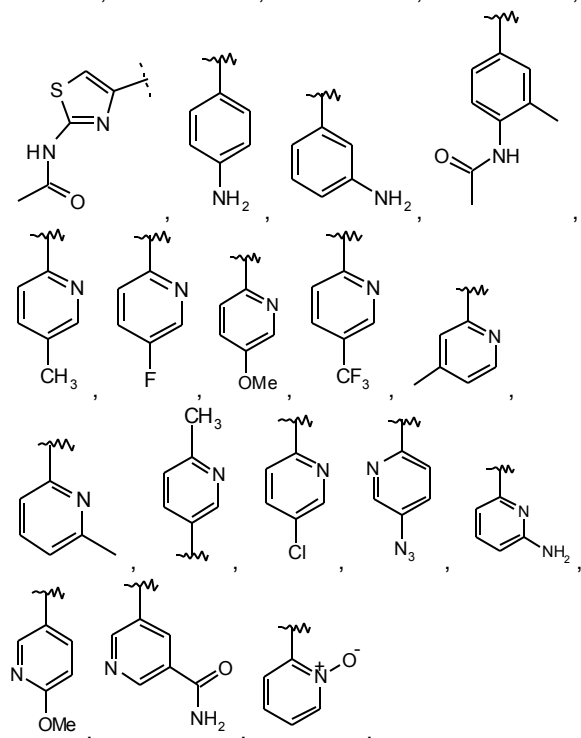
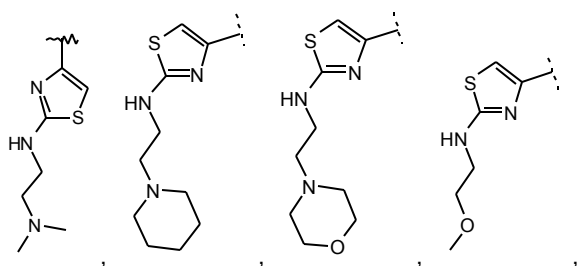
15. Сполука за пунктом 1, де R^2 вибирають з групи, яка складається з: H, Br, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CH=CH_2$,



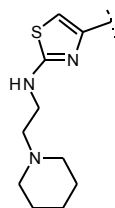
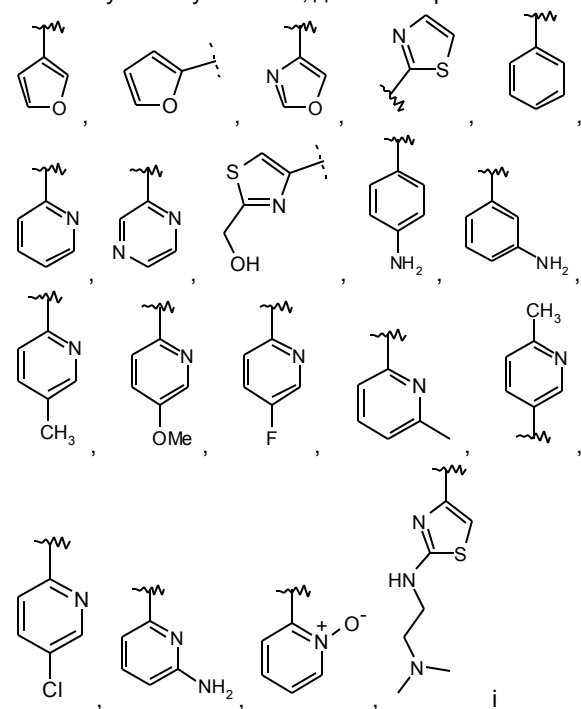


16. Сполука за пунктом 15, де R^2 вибирають з:





17. Сполука за пунктом 16, де R^2 вибирають з:



18. Сполука за пунктом 1, де R^3 являє собою (C₃₋₇)циклоалкіл.

19. Сполука за пунктом 18, де R^3 являє собою циклопентил або циклогексил.

20. Сполука за пунктом 1, де Y^1 являє собою O.

21. Сполука за пунктом 1, де Z являє собою $N(R^{6a})R^6$, де R^{6a} являє собою H і R^6 являє собою (C₂₋₆)алкеніл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіларил, (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкеніл, арил, Het, алкіларил або алкілHet всі необов'язково заміщені: - 1-4 замісниками, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₇)спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, або (C₂₋₆)алкенілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, причому вказаний алкіл необов'язково заміщений R^{150} ;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, і R^{112} являє собою (C₁₋₆)алкіл або арил, причому вказані алкіл і арил необов'язково заміщені R^{150} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою (C₁₋₆)алкіл;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H;

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, арил або Het, причому вказані алкіл, арил і Het необов'язково заміщені R^{150} ;

м) арилу або Het, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} , де R^{150} являє собою:

- 1-3 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу або (C₂₋₆)алкенілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{160} ;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{112} являє собою H і R^{111} являє собою H;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H;

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H;

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з: $COOR^{161}$ або $CON(R^{162})_2$, де R^{161} і кожний R^{162} незалежно являють собою H.

22. Сполука за пунктом 21, де R^6 являє собою (C₂₋₆)алкеніл, феніл, (C₁₋₆)алкіларил, (C₁₋₆)алкілHet, причому вказані алкеніл, феніл і алкільна частина вказаного алкіларилу або алкілHet, необов'язково заміщені 1-3 замісниками, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₇)спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, або (C₂₋₆)алкенілу, кожний з яких необов'язково заміщений (C₁₋₆)алкілом або NH_2 ;

д) NHR^{112} , де R^{112} являє собою арил, причому вказаний арил необов'язково заміщений R^{150} ;

к) $COOH$;

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, арил або Het, причому вказані алкіл, арил і Het необов'язково заміщені R^{150} ;

м) фенілу або Het, обидва необов'язково заміщені R^{150} ;

де R^{150} вибирають з:

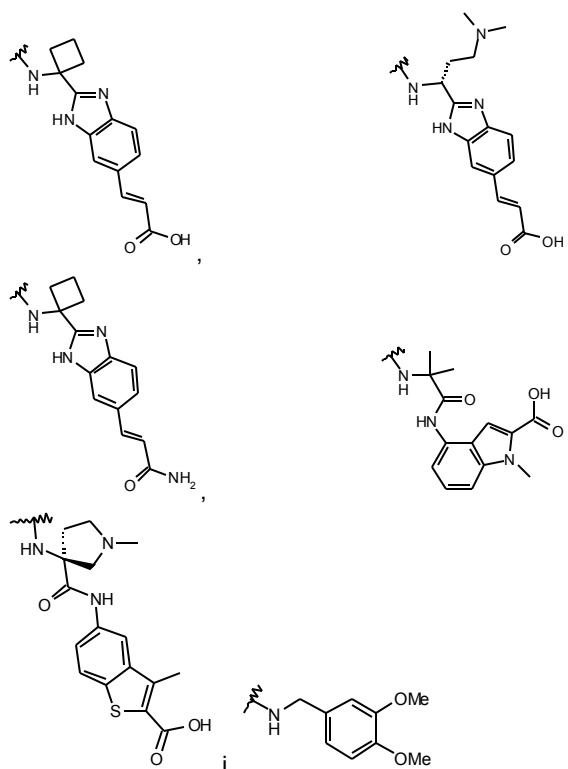
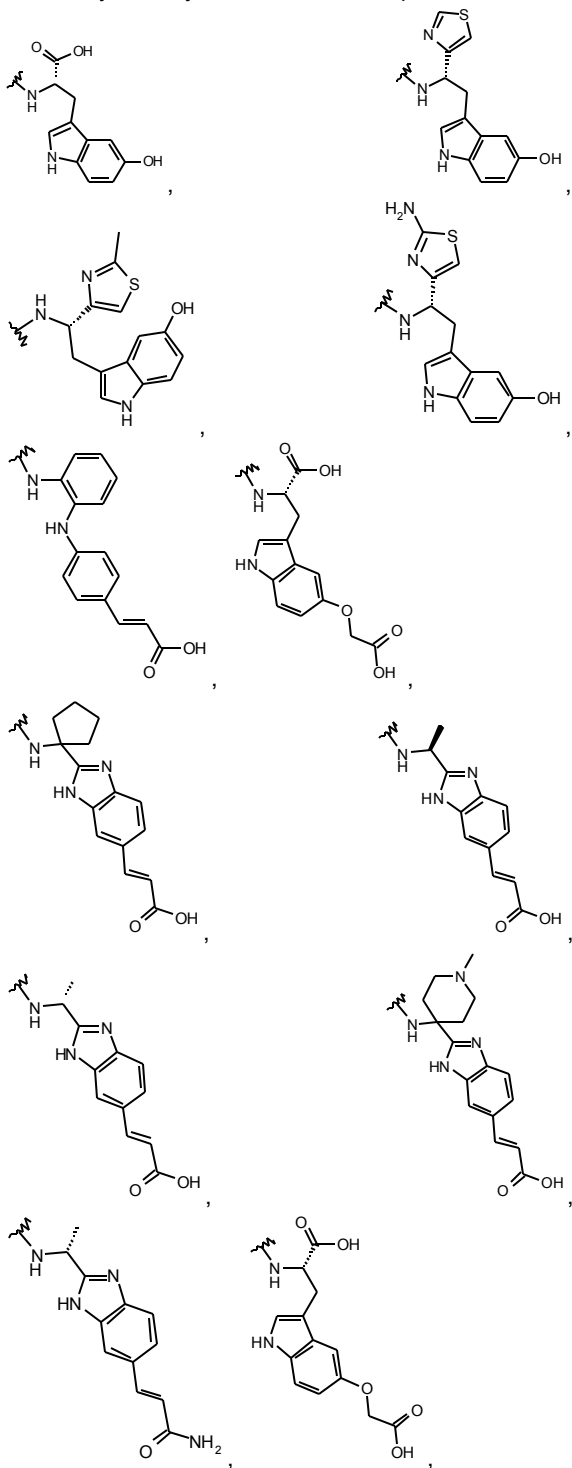
- 1-2 замісників, які вибирають з:

а) (C₁₋₆)алкілу або (C₂₋₆)алкенілу, обидва необов'язково заміщені COOH або CONH₂;

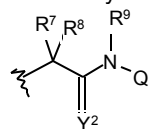
к) COOH; і

л) CONH₂.

23. Сполука за пунктом 1, де Z вибирають з:



24. Сполука за пунктом 1, де R⁶ являє собою:



де R⁷ і R⁸ кожний незалежно являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, причому вказаний алкіл являє собою необов'язково заміщений R⁷⁰, або R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому вторинний (C₃₋₇)циклоалкіл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який має 1 гетероатом, який вибирають з O, N і S;

де R⁷⁰ являє собою:

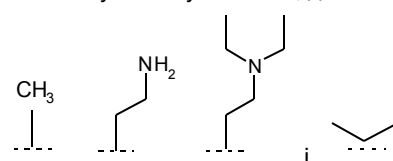
д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H або (C₁₋₆)алкіл, і R¹¹² являє собою H або (C₁₋₆)алкіл.

25. Сполука за пунктом 24, де R⁷ і R⁸ кожний незалежно являє собою H або (C₁₋₆)алкіл;

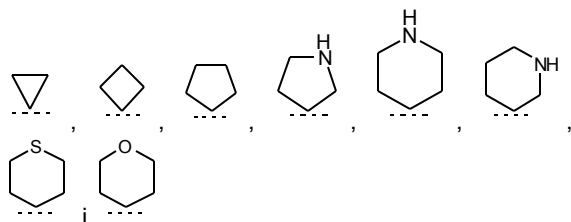
або R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому циклопропіл, циклобутил, циклопентил, піролідін, піперидин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран або пентаметиленсульфід; причому вказаний алкіл необов'язково монозаміщений замісниками, які вибирають з:

NH₂ або N(CH₂CH₃)₂.

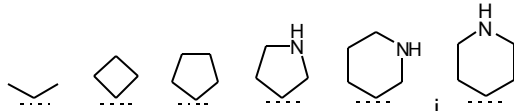
26. Сполука за пунктом 25, де R⁷ і R⁸ вибирають з:



або R⁷ і R⁸ один з одним утворюють:



27. Сполука за пунктом 26, де R^7 і R^8 вибирають з:



28. Сполука за пунктом 24, де R^9 являє собою H.

29. Сполука за пунктом 24, де Q являє собою 6- або 10-членний арил, Het або (C_{1-6}) алкіларил, кожний з яких необов'язково заміщений:

- 1 замісником, який вибирають з: галогену або ціано; або

- 1-4 замісниками, які вибирають з:

а) (C_{1-6}) алкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{2-6}) алкенілу або (C_{2-8}) алкінілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} ,

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H;

г) $SO_2N(R^{108})_2$, де кожний R^{108} незалежно являє собою H;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H або (C_{1-6}) алкіл, і R^{112} являє собою H або (C_{1-6}) алкіл;

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H або (C_{1-6}) алкіл;

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} являє собою H і R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожний R^{124} незалежно являють собою H або (C_{1-6}) алкіл, або R^{124} являє собою OH;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H;

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H; і

м) Het, необов'язково заміщеного R^{150} , де R^{150} вибирають з:

- 1 замісника, який вибирають з: ціано; або

- 1-3 замісників, які вибирають з:

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H і R^{112} являє собою H;

к) тетразолу або $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H; і

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H.

30. Сполука за пунктом 29, де Q являє собою 6- або 10-членний арил або Het, обидва обов'язково заміщені:

- галогеном або ціано; або

- 1-3 замісниками, які вибирають з:

а) (C_{1-6}) алкілу, первинного (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{2-6}) алкенілу або (C_{2-8}) алкінілу, кожний з яких необов'язково заміщений R^{150} ,

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H;

г) SO_2NHR^{108} , де R^{108} являє собою H;

д) $NR^{111}R^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою H або (C_{1-6}) алкіл;

е) $NHCOR^{117}$, де R^{117} являє собою H або (C_{1-6}) алкіл;

з) $NHCOCOR^{122}$, де R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожний R^{124} незалежно являють собою H або (C_{1-6}) алкіл;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H;

л) $CONHR^{130}$, де R^{130} являє собою H;

м) Het, причому вказаний Het необов'язково заміщений R^{150} , де R^{150} вибирають з:

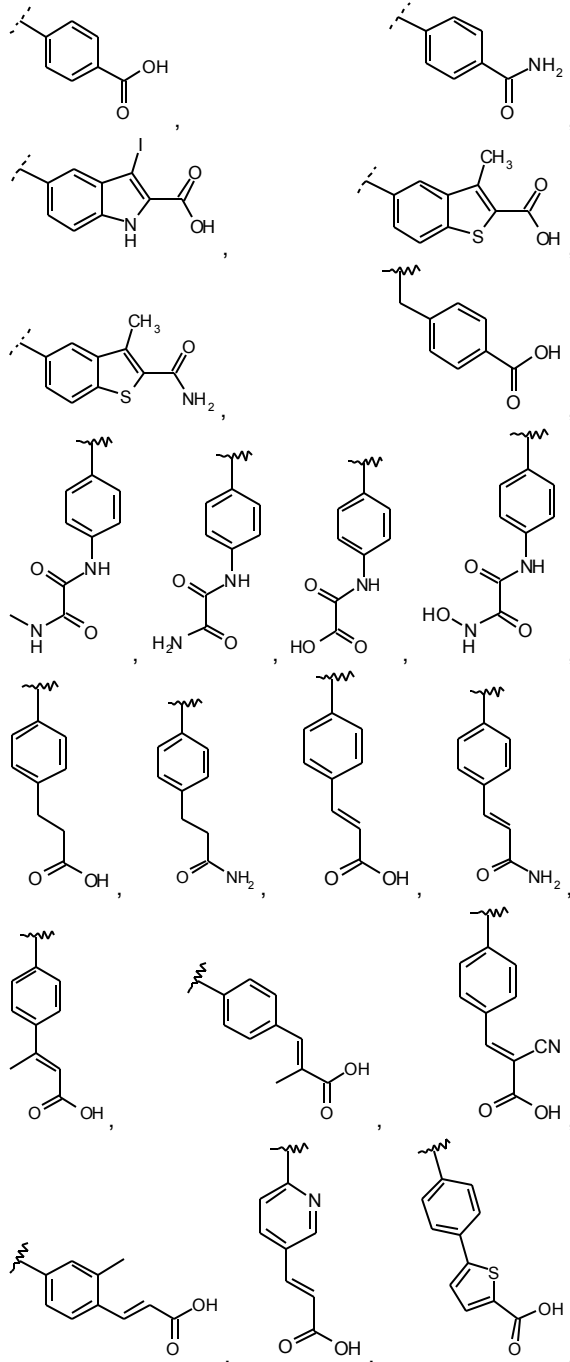
- 1-3 замісників, які вибирають з:

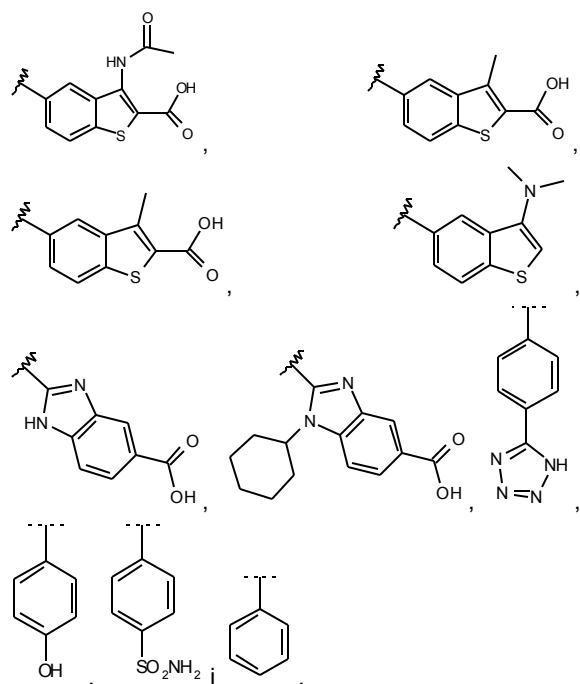
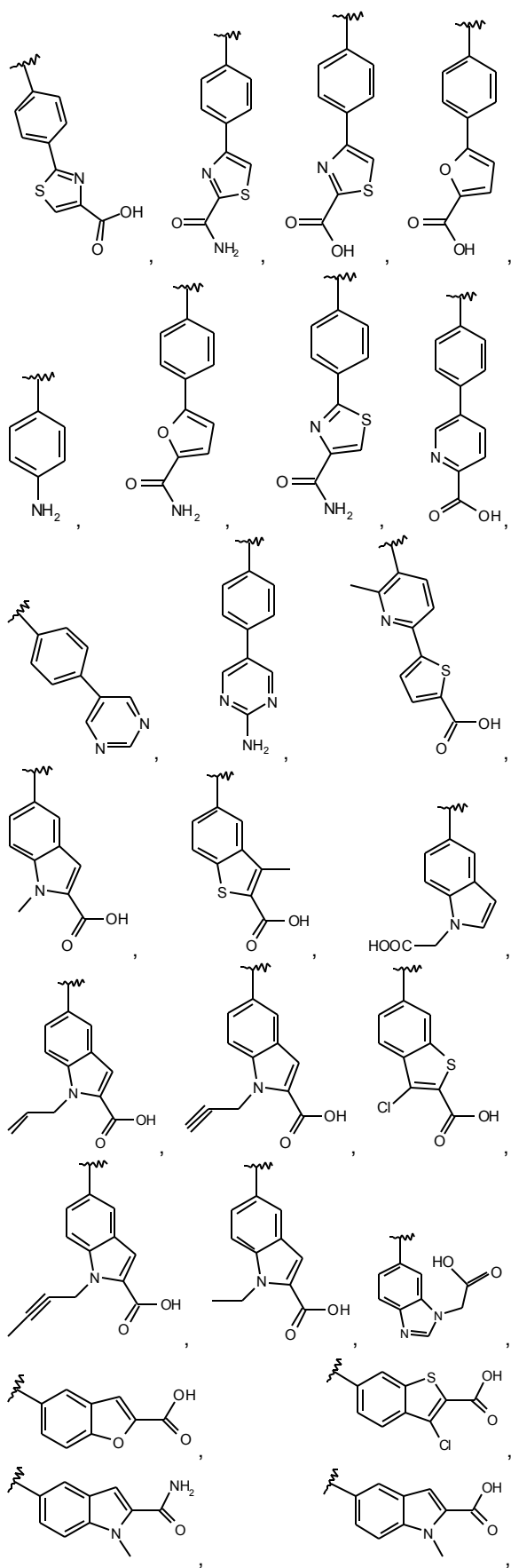
д) $NR^{111}R^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою H;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H; і

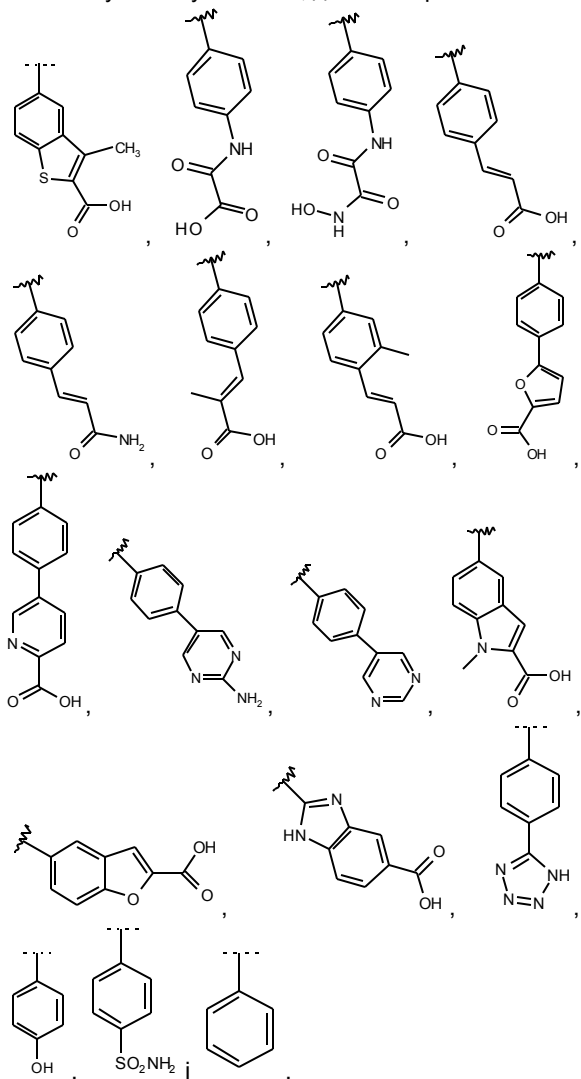
л) $CONHR^{130}$, де R^{130} являє собою H.

31. Сполука за пунктом 29, де Q вибирають з:

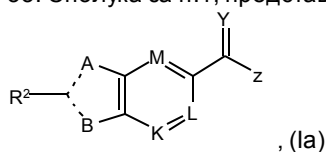




32. Сполука за пунктом 31, де Q вибирають з:



33. Сполука за п.1, представлена формулою Ia:



у якій:

А являє собою O, S, NR¹ або CR¹;

В являє собою NR³ або CR³;

R¹ вибирають з групи, яка складається з: H, (C₁₋₆)алкілу, бензилу і (C₁₋₆)алкіл-5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

причому вказаний бензил і вказаний гетероцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з групи, яка складається з: COOH;

R² вибирають з групи, яка складається з: H, галогену, (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, піридин-N-оксиду і 9- або 10-членного гетеробіциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, причому вказаний феніл, гетероцикл і гетеробіцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з групи, яка складається з: галогену, C(галоген)₃, (C₁₋₆)алкілу, OH, O(C₁₋₆)алкілу, NH₂ і N(C₁₋₆)алкілу)₂;

R³ являє собою (C₃₋₇)циклоалкіл;

М являє собою N або CR⁴, де R⁴ вибирають з групи, яка складається з N;

K і L являє собою CH;

----означає простий або подвійний зв'язок;

Y являє собою O або S;

Z являє собою NR⁶R^{6a};

R⁶ вибирають з групи, яка складається з: (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₆)циклоалкілу, (C₆₋₁₀)арилу, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₆)алкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₃₋₆)циклоалкіл(C₂₋₆)алкенілу і (C₁₋₆)алкіл-5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S;

де вказаний циклоалкіл, арил, алкеніл, гетероцикл всі необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з: COOH, (C₁₋₆)алкілу, 5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

причому вказані алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з: (C₁₋₆)алкілу, NH₂ і N(C₁₋₆)алкілу)₂;

9- або 10-членного гетеробіциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, причому вказаний гетеробіцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з:

(C₂₋₄алкеніл)COOH, OH і -O-(C₁₋₆)алкілCOOH; і 6-членного арилу, необов'язково заміщеного 1-4 замісниками, які вибирають з: (C₂₋₄алкеніл)COOH і (C₁₋₄)алкокси;

причому вказаний алкіл заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з: 5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

причому вказаний гетероцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з: (C₁₋₆)алкілу, NH₂ і N(C₁₋₆)алкілу)₂;

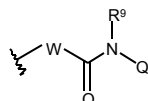
9- або 10-членний гетеробіцикл, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, причому вказаний гетеробіцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з:

(C₂₋₄алкеніл)COOH, OH і -O-(C₁₋₆)алкілCOOH; і

6-членного арилу, необов'язково заміщеного 1-4 замісниками, які вибирають з: (C₂₋₄алкеніл)COOH і (C₁₋₄)алкокси;

R^{6a} являє собою H;

або R⁶ являє собою



де W являє собою CR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ кожний незалежно являє собою H або (C₁₋₆)алкіл; або R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним, утворюючи при цьому (C₃₋₇)циклоалкіл, 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S; або один з R⁷ або R⁸ ковалентно зв'язаний з R⁹, утворюючи при цьому піролідін;

причому вказаний алкіл, циклоалкіл і гетероцикл, необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з групи, яка складається з: (C₁₋₆)алкілу, NH₂ і N(C₁₋₆)алкілу)₂;

R⁹ являє собою H; і

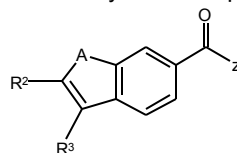
Q вибирають з групи, яка складається з: 6-членного арилу, 5- або 6-членного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, 9- або 10-членного гетеробіциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S; причому вказаний арил, гетероцикл і гетеробіцикл кожний необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з: OH, COOH, (C₁₋₆)алкілу, (C₁₋₆)алкілCOOH, (C₁₋₆)алкіл(C₂₋₄)алкілу, галогену, (C₂₋₄)алкенілу, 5- або 6-членного вторинного гетероциклу, який має 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

причому вказаний вторинний гетероцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з: COOH і NH₂; сульфамідо, -CONH₂, (C₂₋₄алкеніл)COOH,

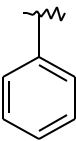
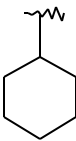
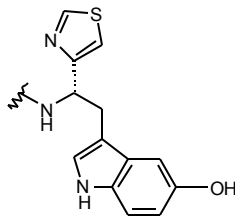
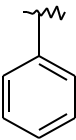
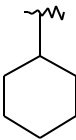
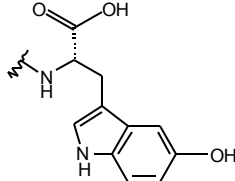
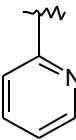
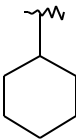
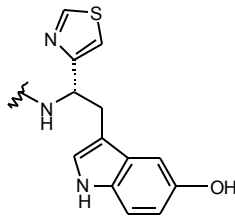
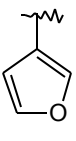
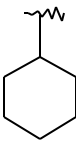
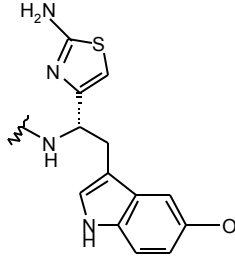
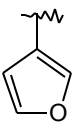
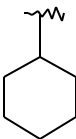
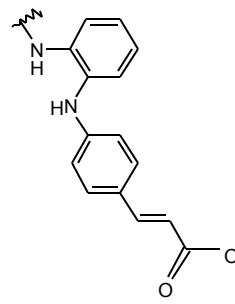
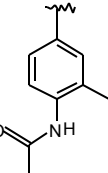
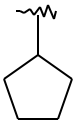
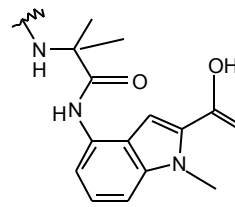
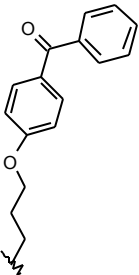
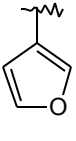
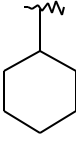
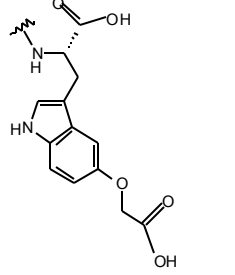
причому вказаний алкеніл необов'язково заміщений 1-2-(C₁₋₆)алкільними замісниками,

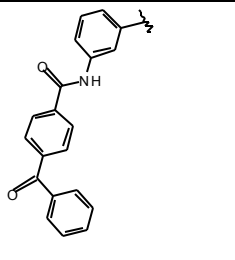
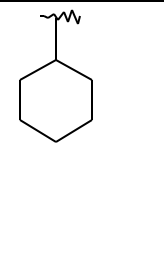
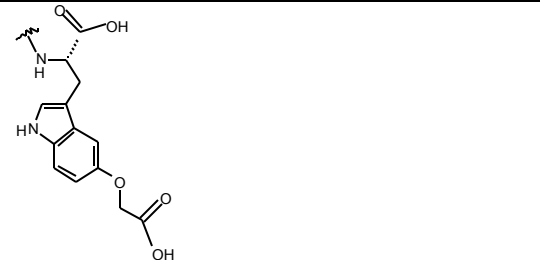
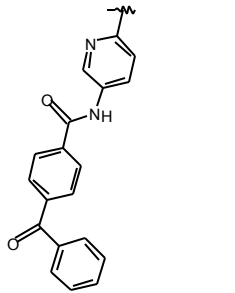
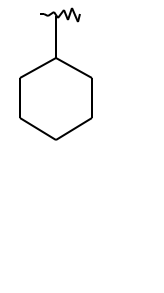
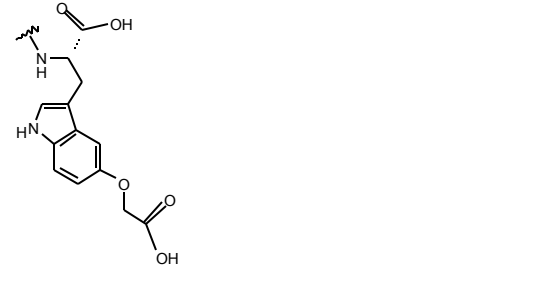
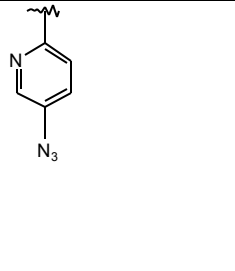
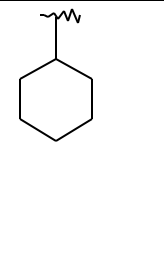
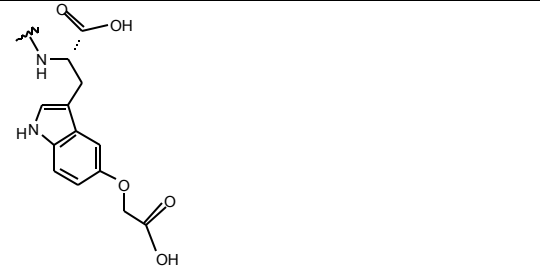
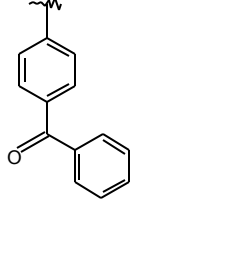
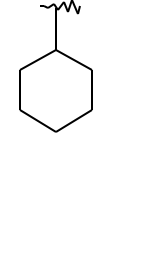
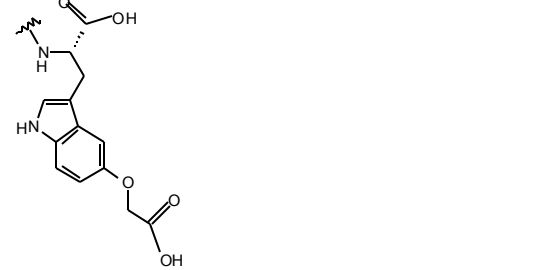
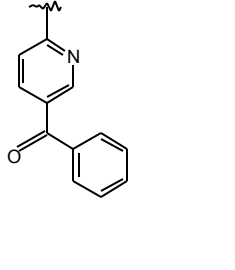
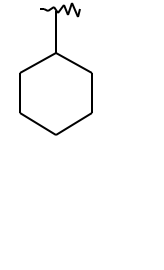
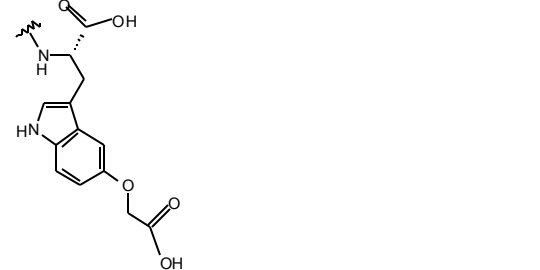
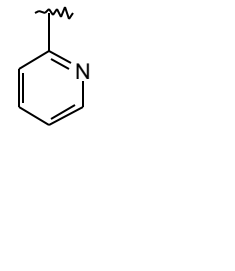
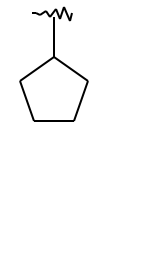
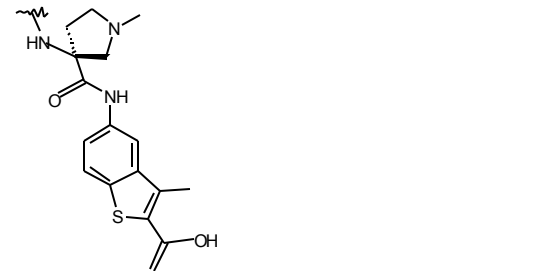
тетразоліл, NH₂, -O(C₁₋₆ алкіл)COOH, ціано, -NHCOCOOH, -NHCOCONHON, -NHCOCONH₂, -NHCOCONHCH₃, NH(C₁₋₆алкіл)₂ і -NH(C₂₋₄)ацил, або її солі.

34. Сполука за п.1 формули:



у якій A, R², R³ і Z визначають у такий спосіб:

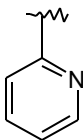
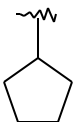
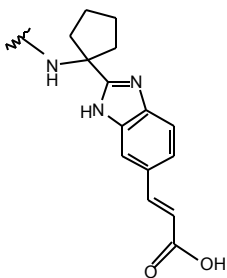
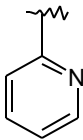
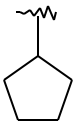
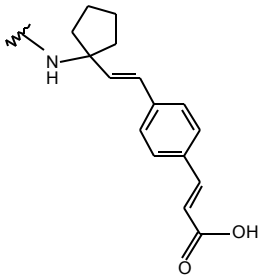
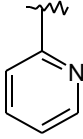
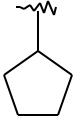
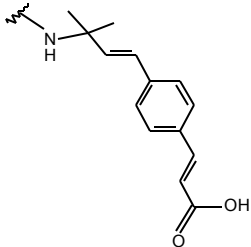
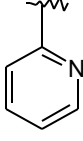
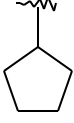
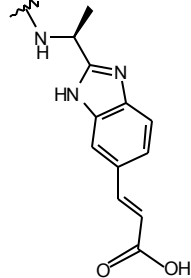
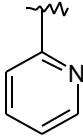
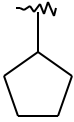
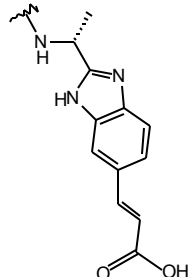
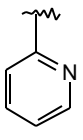
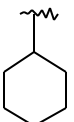
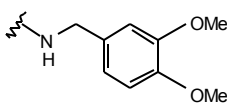
Спол. №	A	R ²	R ³	Z
1001	NH			
1002	NH			
1003	NH			
1004	NH			
1005	NH			
1006	NMe			
1007				

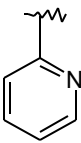
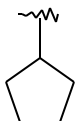
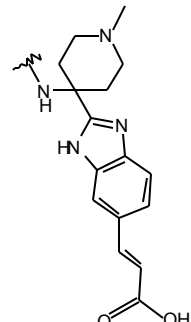
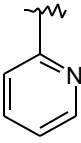
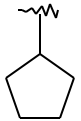
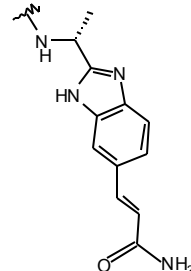
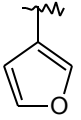
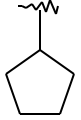
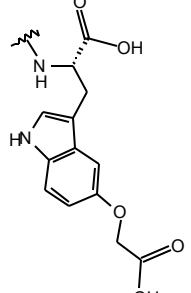
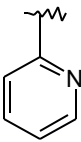
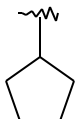
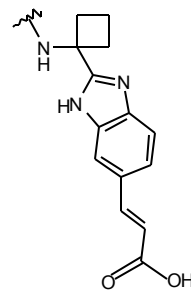
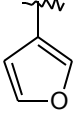
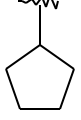
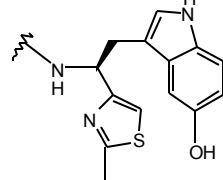
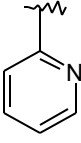
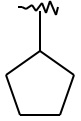
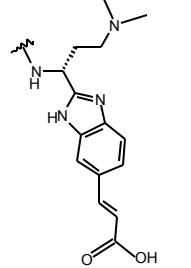
1008	NMe			
1009	NMe			
1010	NMe			
1011	NMe			
1012	NMe			
1013	NMe			

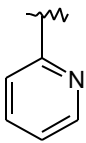
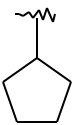
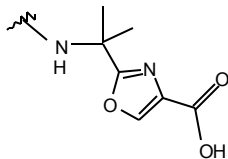
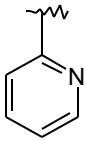
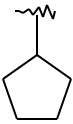
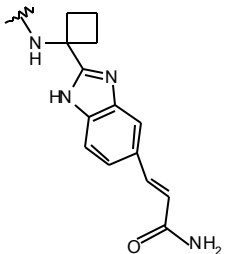
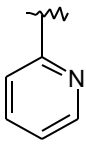
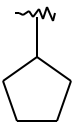
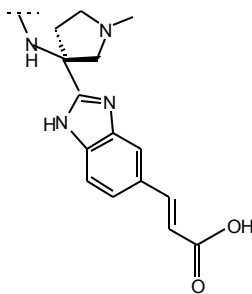
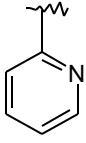
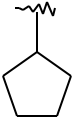
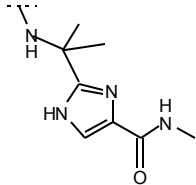
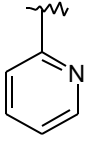
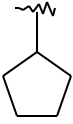
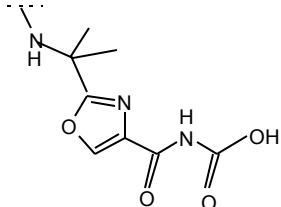
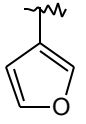
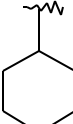
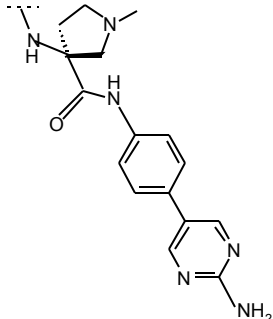
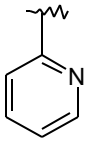
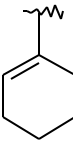
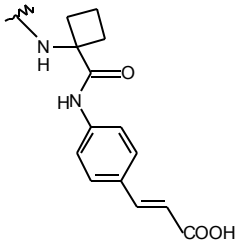
31

85366

32

1014	NMe			
1015	NMe			
1016	NMe			
1017	NMe			
1018	NMe			
1019	NH			

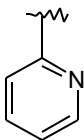
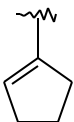
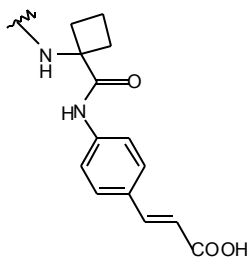
1020	NMe			
1021	NMe			
1022	S			
1023	NMe			
1024	S			
1025	NMe			

1026	NMe			
1027	NMe			
1028	NMe			
1029	NMe			
1030	NMe			
1031	NMe			
1032	NMe			

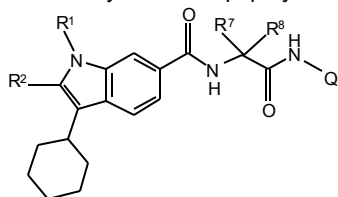
37

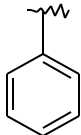
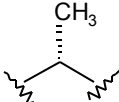
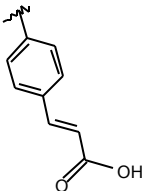
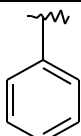

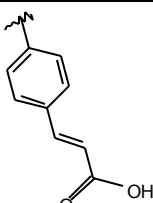
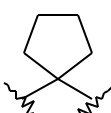
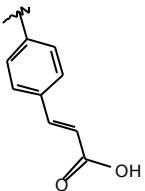
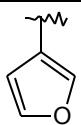
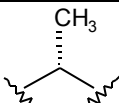
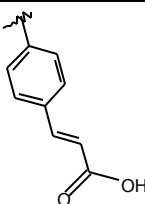
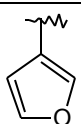
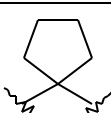
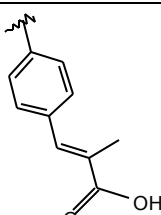
85366

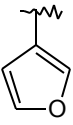
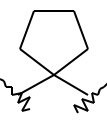
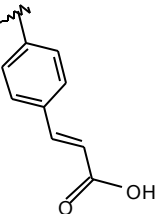
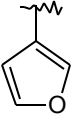

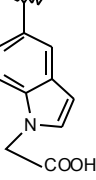
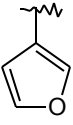
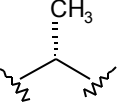
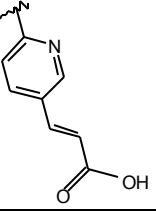
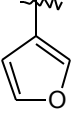
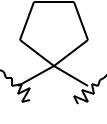
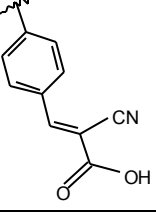
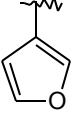
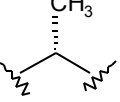
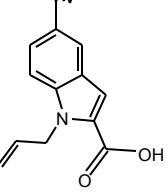
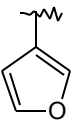
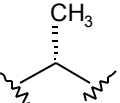
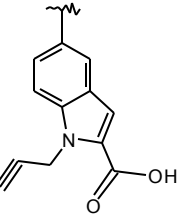
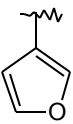

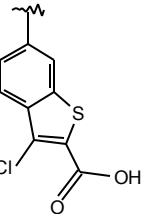
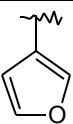
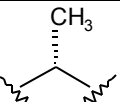
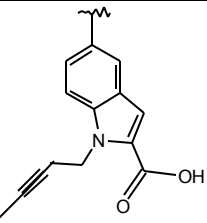
38

1033	NMe			
------	-----	---	---	--

35. Сполука за п.1 формули:

у якій R^1 , R^2 , R^7 , R^8 і Q визначають у такий спосіб:

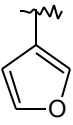
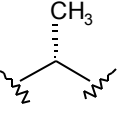
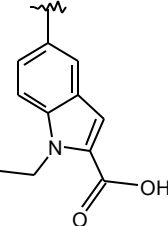
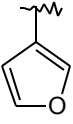

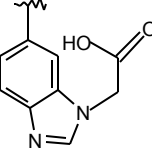
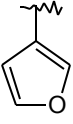
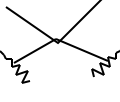
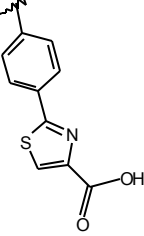
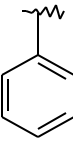
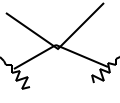
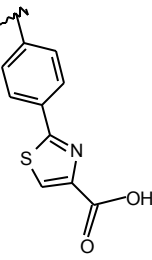
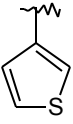
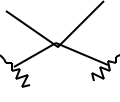
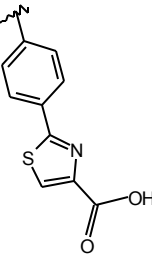
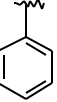

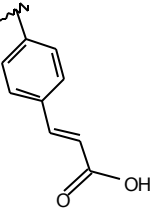
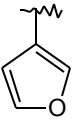
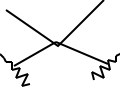
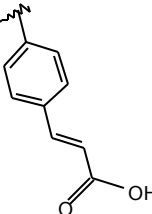
Спол. №	R^1	R^2	R^7 R^8 Q	
2001	H			
2002	H			
2003	H	Br		
2004	H			
2005	H			

2006	Me			
2008	H			
2009	H			
2010	H			
2011	H			
2012	H			
2013	H			
2014	H			

41

85366


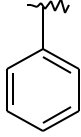
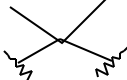
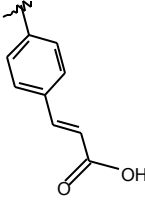

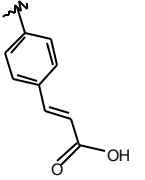
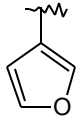
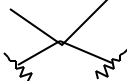
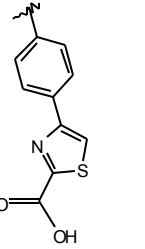
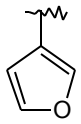
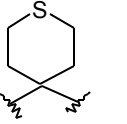
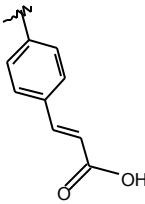
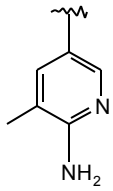
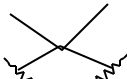
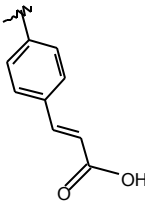
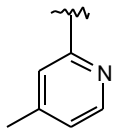

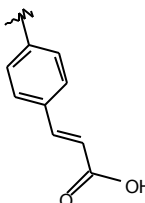
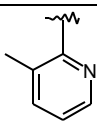

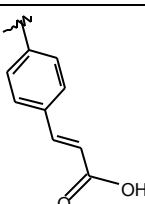
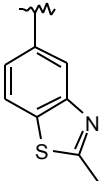

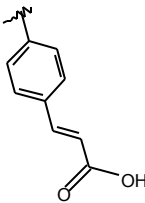
42

2015	H			
2016	H			
2017	H			
2018	H			
2019	H			
2020	Et			
2021				

43

85366

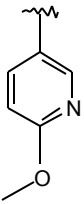
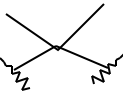
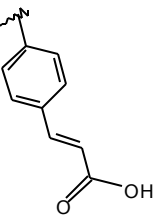
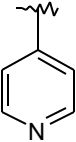
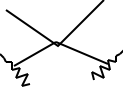
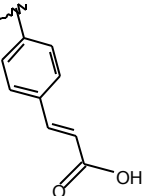
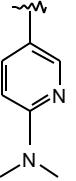
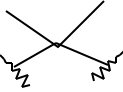
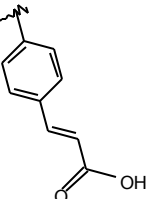
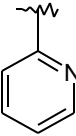
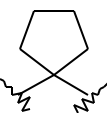
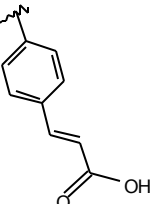
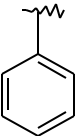
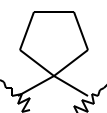
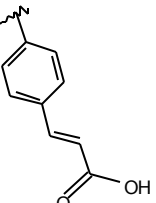
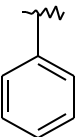
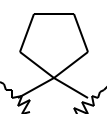
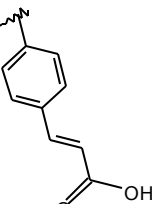
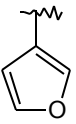
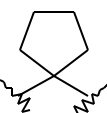
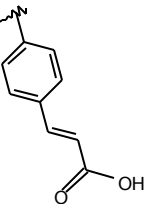
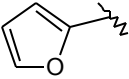

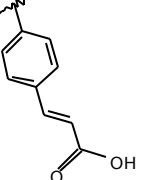
44

2022				
2023	Me	H		
2024	H			
2025	H			
2026	Me			
2027	Me			
2028	Me			
2029	Me			

45

85366

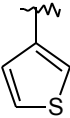
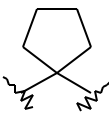
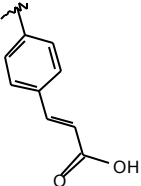
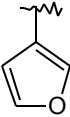
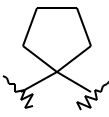
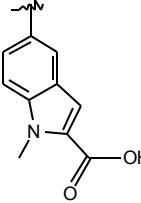
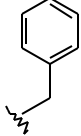
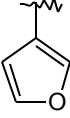
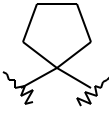
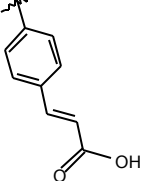
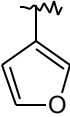

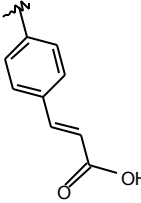
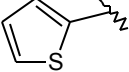
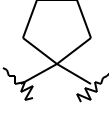
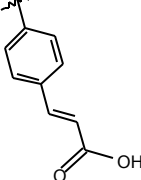
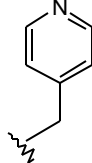
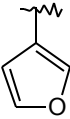
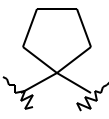
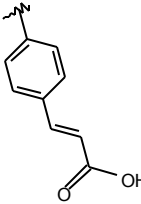
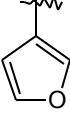
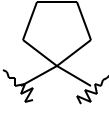
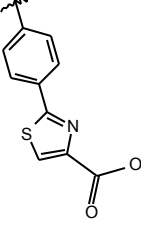
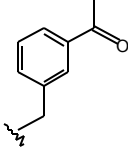
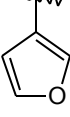
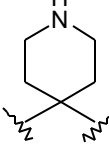
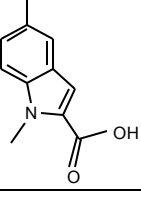
46

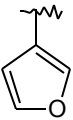
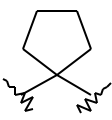
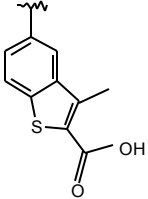
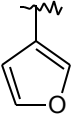
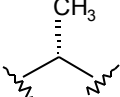
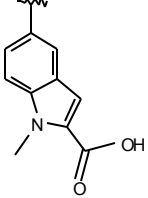
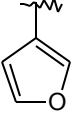
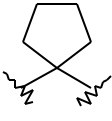
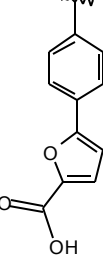
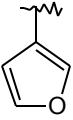
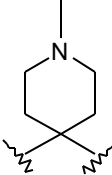
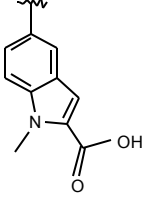
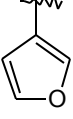
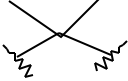
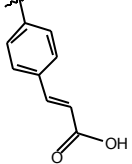
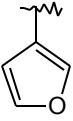

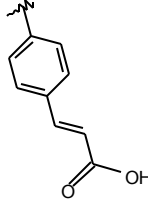
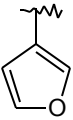
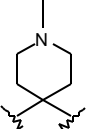
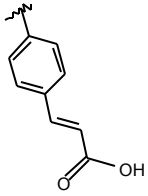
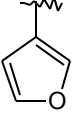
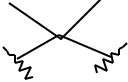
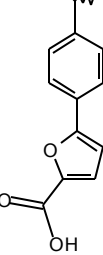
2030	Me			
2031	Me			
2032	Me			
2033	H			
2034	Me			
2035	H			
2036	H			
2037	H			

47

85366

48

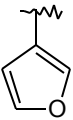
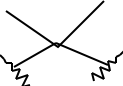
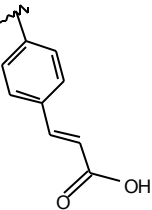
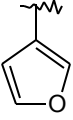
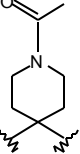
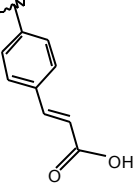
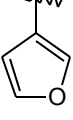

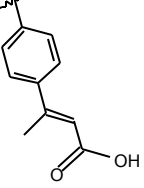
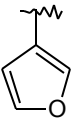
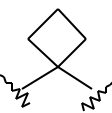
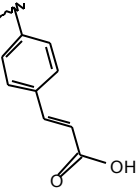
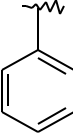

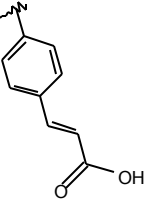
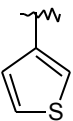
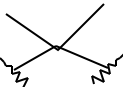
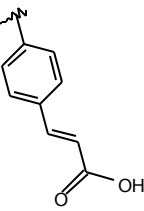
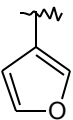
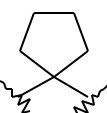
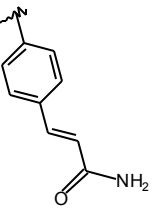
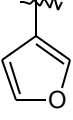
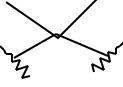
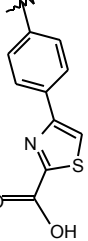
2038	H			
2039	H			
2040				
2041	Me			
2042	H			
2043				
2044	H			
2045				

2046	H			
2047	H			
2048	H			
2049	H			
2050	H			
2051	Me			
2052	H			
2053	H			

51

85366

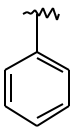
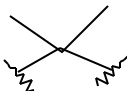
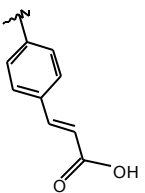
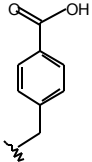
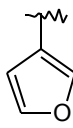
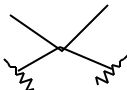
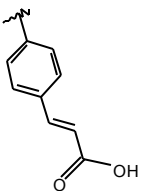
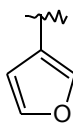
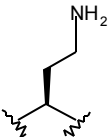
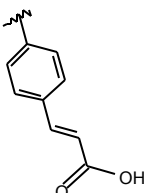
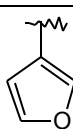
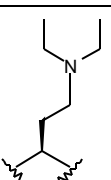
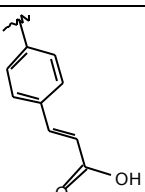
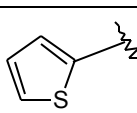

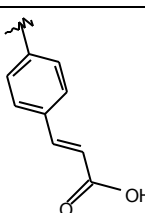
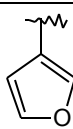
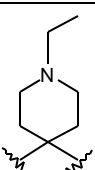
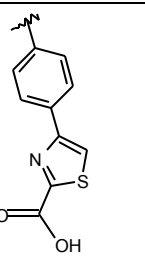
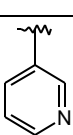
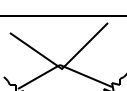
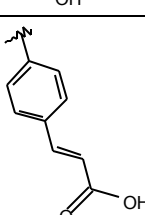
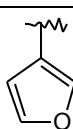
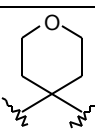
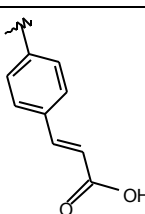
52

2054	Et			
2055	H			
2056	H			
2057	H			
2058	H			
2059	H			
2060	H			
2061	H			

53

85366

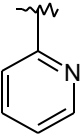
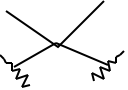
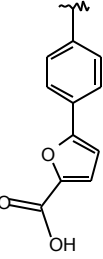

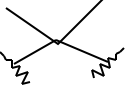
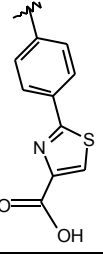
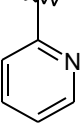

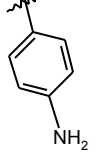
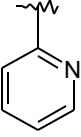
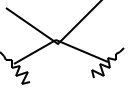
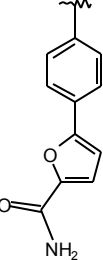
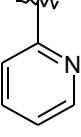

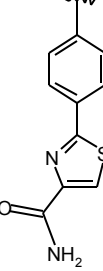
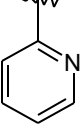

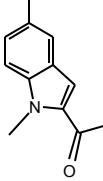
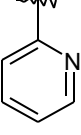

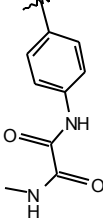
54

2062	Me			
2063				
2064	H			
2065	H			
2066	Me			
2067	H			
2068	Me			
2069	H			

55

85366

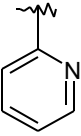

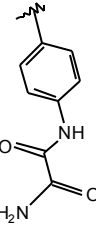
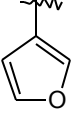
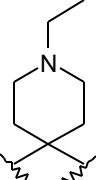
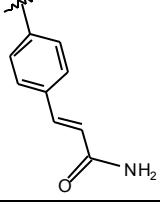
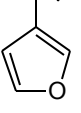
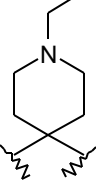
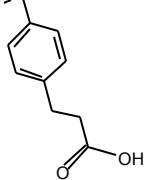
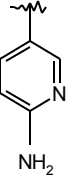

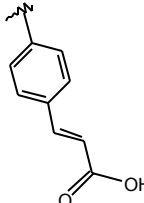
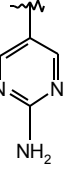

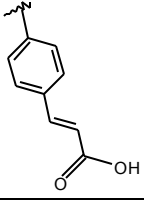
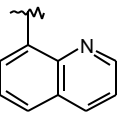

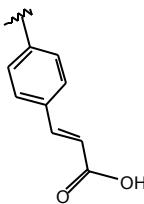
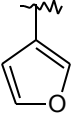
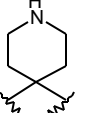
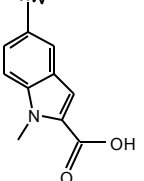
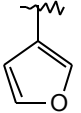
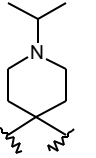
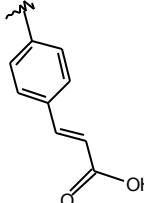
56

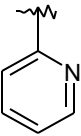

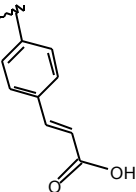
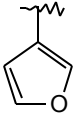
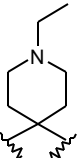
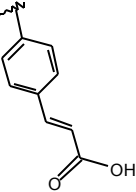
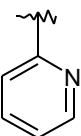

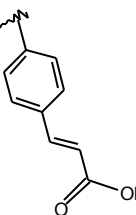
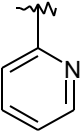
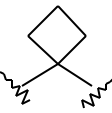
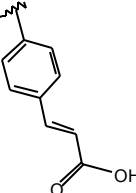
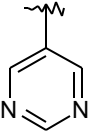

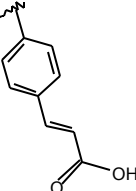
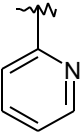
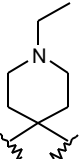
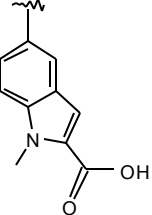
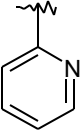

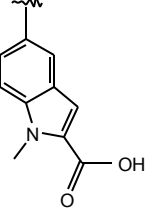
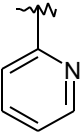

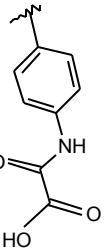
2070	Me			
2071	Me			
2072	Me			
2073	Me			
2074	Me			
2075	Me			
2076	Me			

57

85366

58

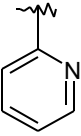

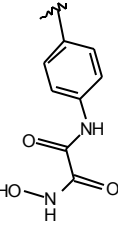
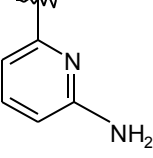

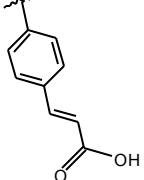
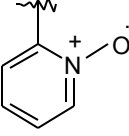

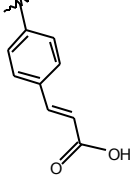
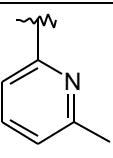

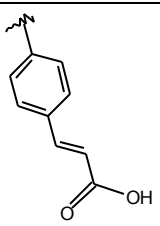
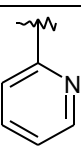
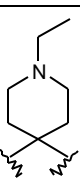
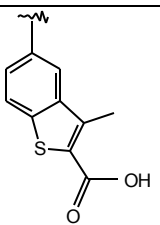
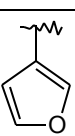
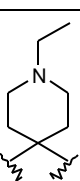
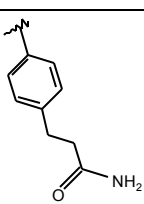
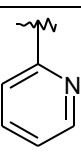
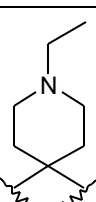
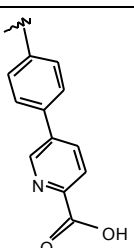
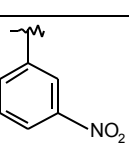

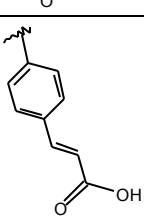
2077	Me			
2078	H			
2079	H			
2080	Me			
2081	Me			
2082	Me			
2084	H			
2086	H			

2087	Me			
2088	H			
2089	H			
2090	Me			
2091	Me			
2092	Me			
2093	Me			
2094	Me			

61

85366

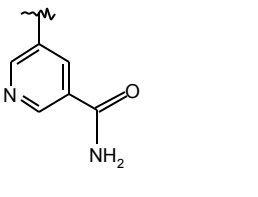
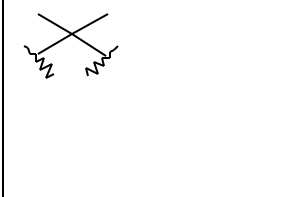
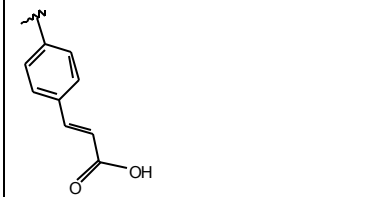
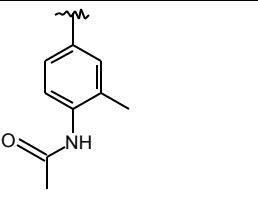
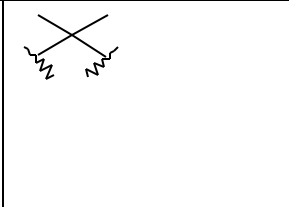
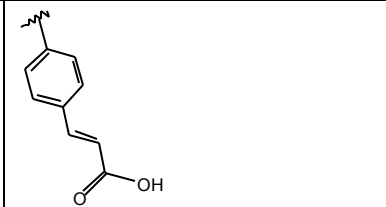
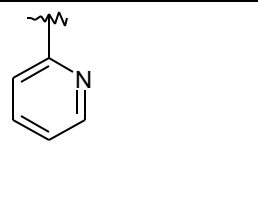
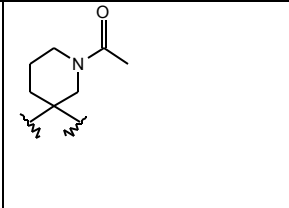
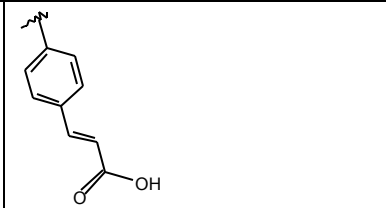
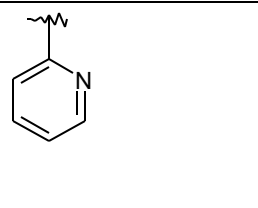
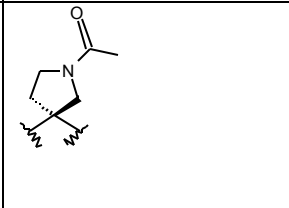
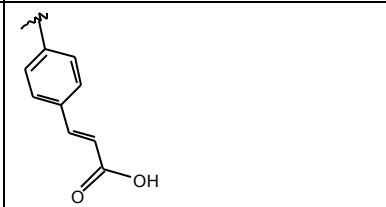
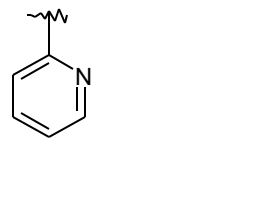
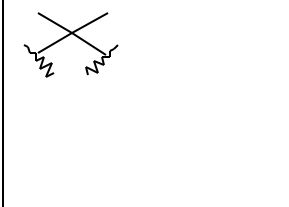
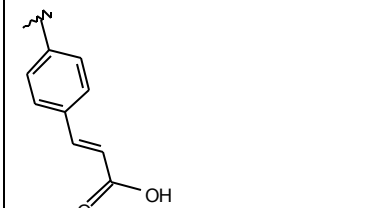
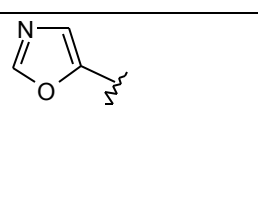
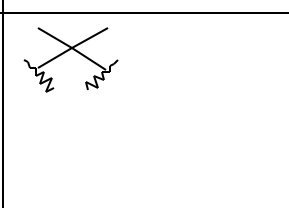
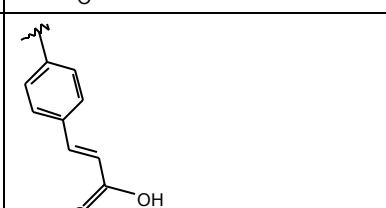
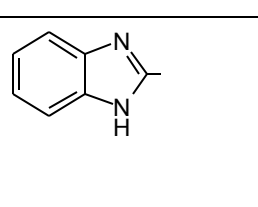
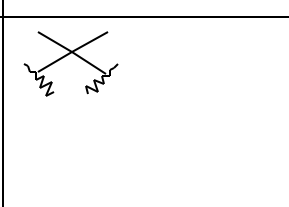
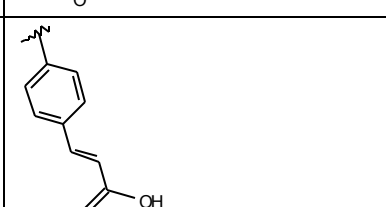
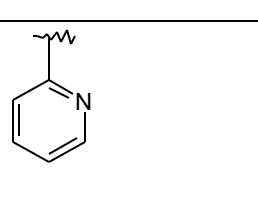
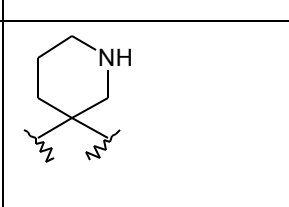
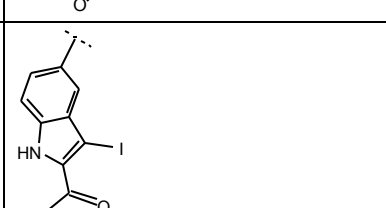
62

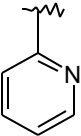
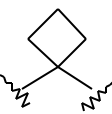
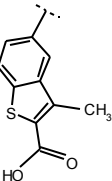
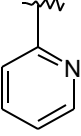
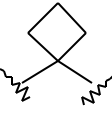
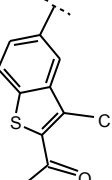
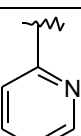
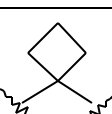
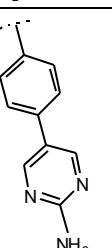
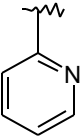
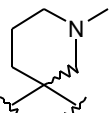
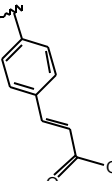
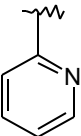
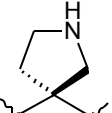
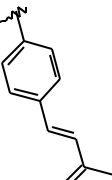
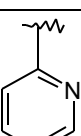
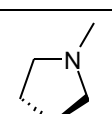
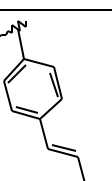
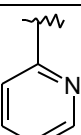
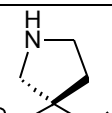
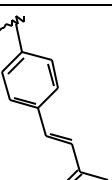
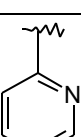
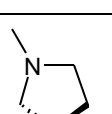
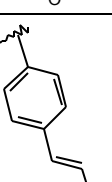
2095	Me			
2096	Me			
2097	Me			
2098	Me			
2099	Me			
2100	H			
2101	Me			
2102	Me			

63

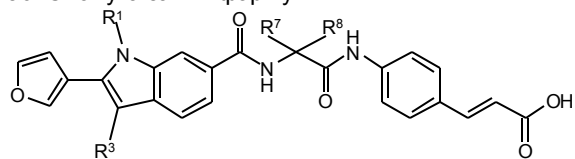
85366

64

2103	Me			
2104	Me			
2105	Me			
2106	Me			
2107	Me			
2108	Me			
2109	Me			
2110	Me			

2111	Me			
2112	Me			
2113	Me			
2114	Me			
2115	Me			
2116	Me			
2117	Me			
2118	Me			

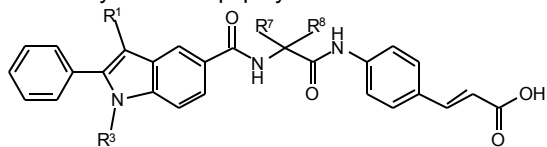
36. Сполука за п.1 формули:



у якій R^1 , R^3 , R^7 і R^8 визначають у такий спосіб:

Спол. №	R^1	R^3	R^7 R^8
3001	H		
3002	H		
3003	Me		
3004	Me		

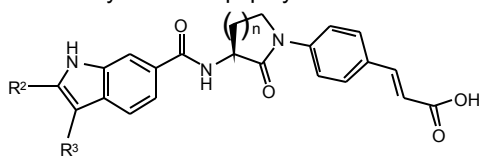
37. Сполука за п.1 формули:





у якій R^1 , R^3 , R^7 і R^8 визначають у такий спосіб:

Спол. №	R^1	R^3	R^7 R^8
4001	Me		
4002	H		

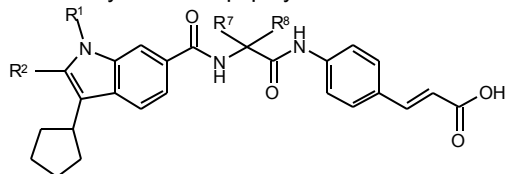
38. Сполука за п.1 формули:



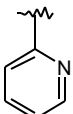
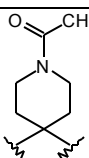
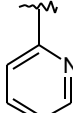
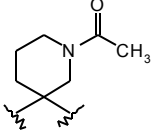
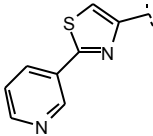
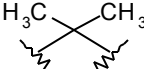
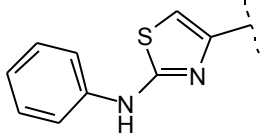
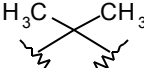
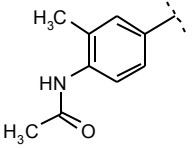
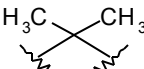
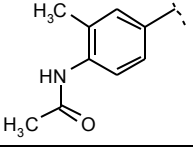
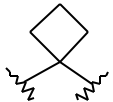
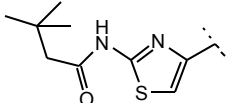
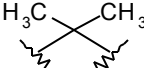
у якій R^2 , R^3 і n визначають у такий спосіб:

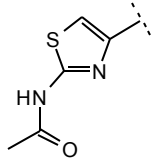
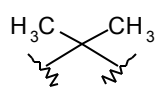
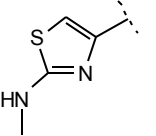
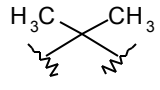
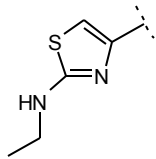
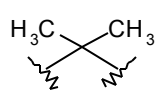
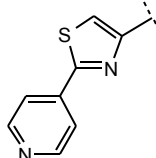
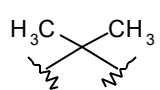
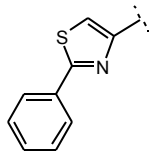
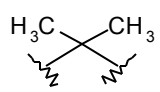
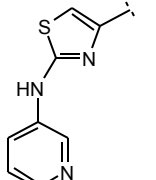
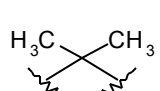
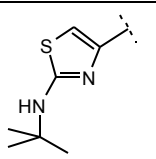
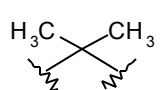
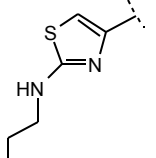
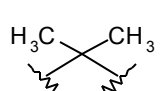
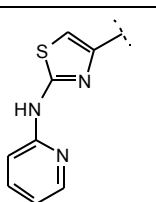
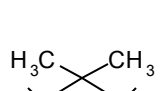
Спол. №	R ²	R ³	n
5001			1

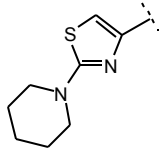
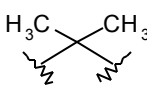
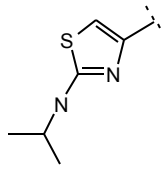
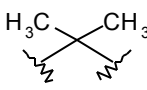
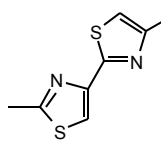
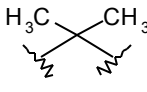
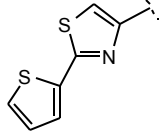
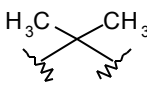
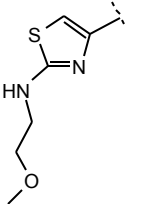
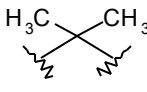
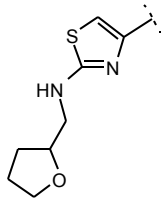
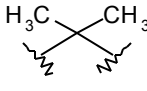
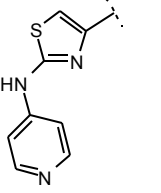
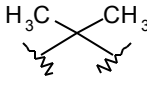
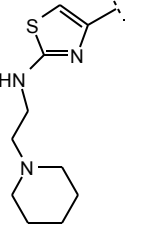
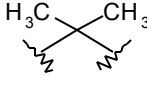
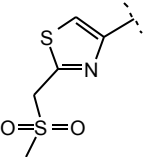
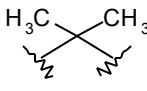
39. Сполука за п.1 формули:

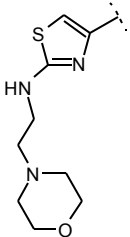
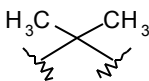
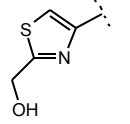
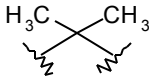
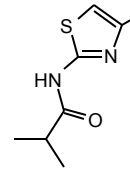
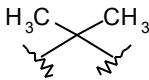
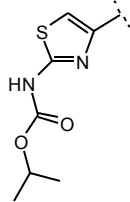
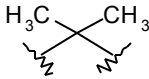
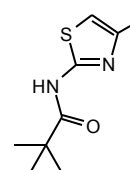
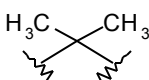
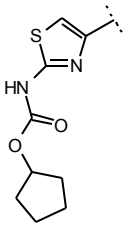
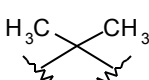
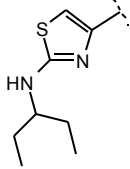
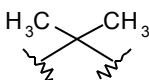
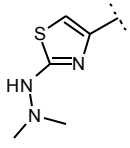
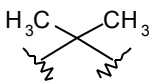
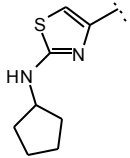
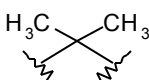


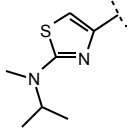
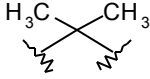
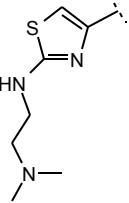
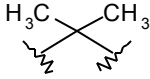
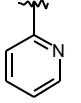

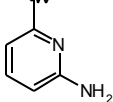

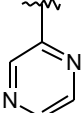
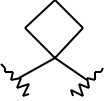
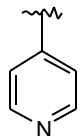
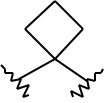
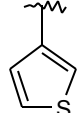
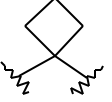
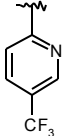
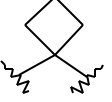
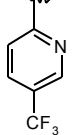

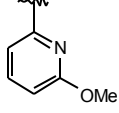
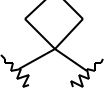
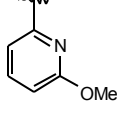

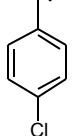
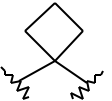
у якій R¹, R², R⁷ і R⁸ визначають у такий спосіб:


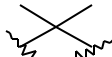
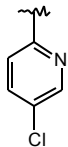

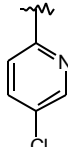
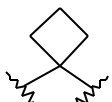
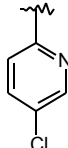
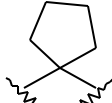
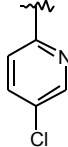
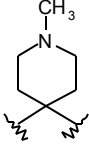
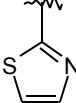

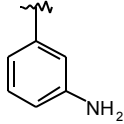
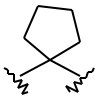
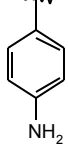

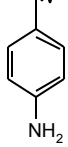
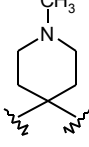
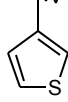
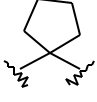
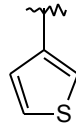
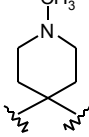
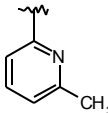
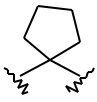
Спол. №	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸
6001	CH ₃		
6002	CH ₃		
6003	CH ₃		
6004	CH ₃		
6005	CH ₃		
6006	CH ₃		
6007	CH ₃		

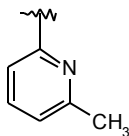
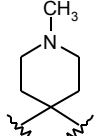
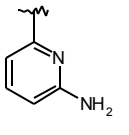
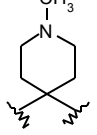
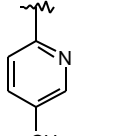

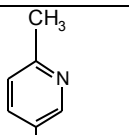

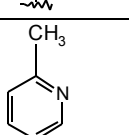
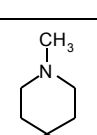
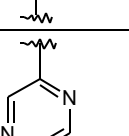
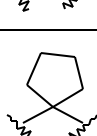
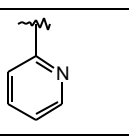
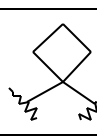
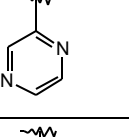
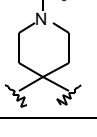
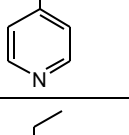
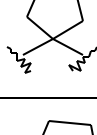
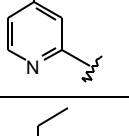

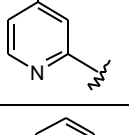
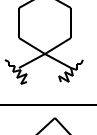
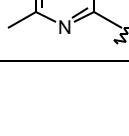

6008	CH ₃		
6009	CH ₃		
6010	CH ₃		
6011	CH ₃		
6012	CH ₃		
6013	CH ₃		
6013	CH ₃		
6014	CH ₃		
6015	CH ₃		

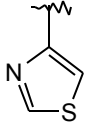
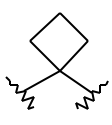
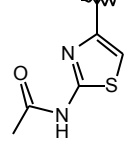
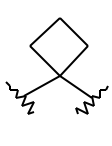
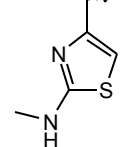
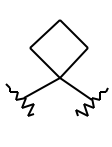
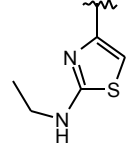
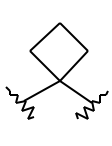
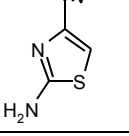
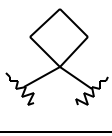
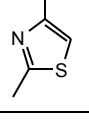
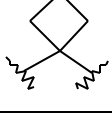
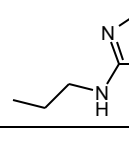
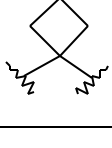
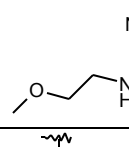
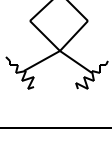
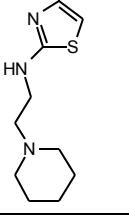
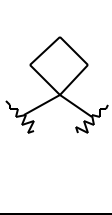
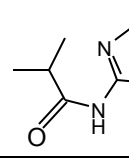
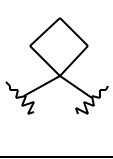
6016	CH ₃		
6017	CH ₃		
6018	CH ₃		
6019	CH ₃		
6020	CH ₃		
6021	CH ₃		
6022	CH ₃		
6023	CH ₃		
6024	CH ₃		

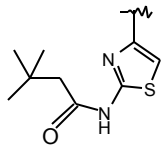
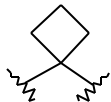
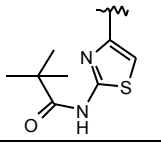
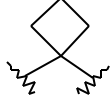
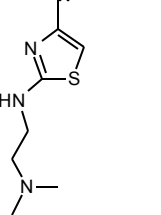
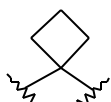
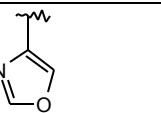
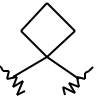
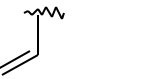
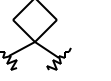
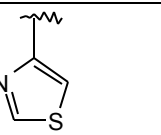
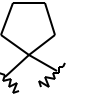
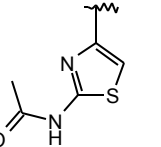
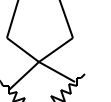
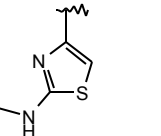
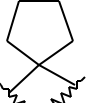
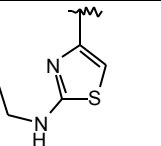
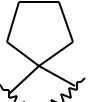
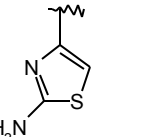
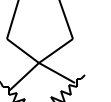
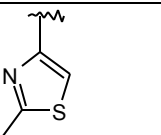
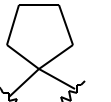
6025	CH ₃		
6026	CH ₃		
6027	CH ₃		
6028	CH ₃		
6029	CH ₃		
6030	CH ₃		
6031	CH ₃		
6032	CH ₃		
6033	CH ₃		

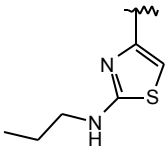
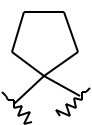
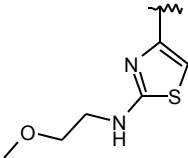
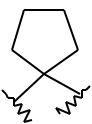
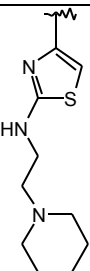
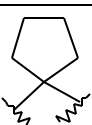
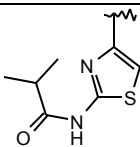
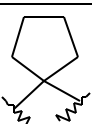
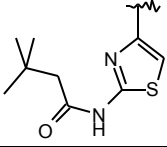
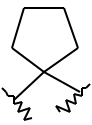
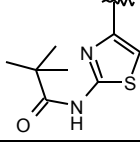
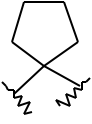
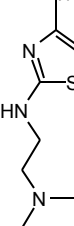
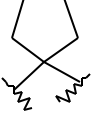
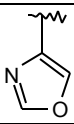
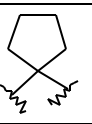




6034	CH ₃		
6035	CH ₃		
6036	CH ₃		
6037	CH ₃		
6038	CH ₃		
6039	CH ₃		
6040	CH ₃		
6041	CH ₃		
6042	CH ₃		
6043	CH ₃		
6044	CH ₃		
6045	CH ₃		

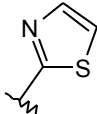
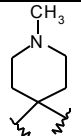
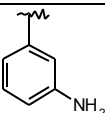
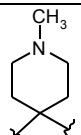
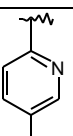
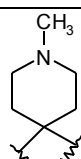
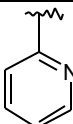
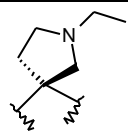
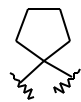

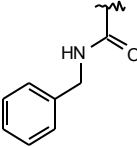
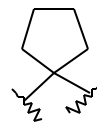
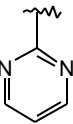
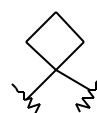
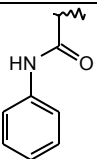


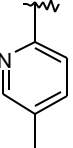

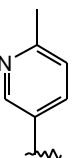

6046	CH ₃		
6047	CH ₃		
6048	CH ₃		
6049	CH ₃		
6050	CH ₃		
6051	CH ₃		
6052	CH ₃		
6053	CH ₃		
6054	CH ₃		
6055	CH ₃		
6056	CH ₃		
6057	CH ₃		

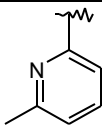

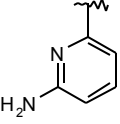

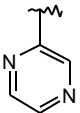
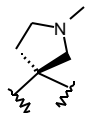
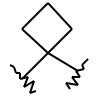
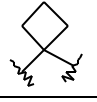
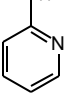
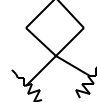
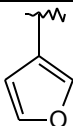
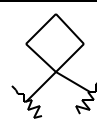
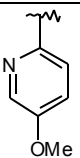
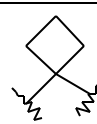
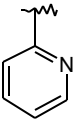
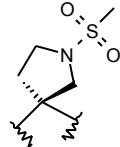
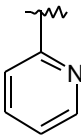
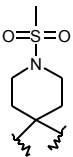
6058	CH ₃		
6059	CH ₃		
6060	CH ₃		
6061	CH ₃		
6062	CH ₃		
6063	CH ₃		
6064	CH ₃		
6065	CH ₃		
6066	CH ₃		
6067	CH ₃		
6068	CH ₃		
6069	CH ₃		

6070	CH ₃		
6071	CH ₃		
6072	CH ₃		
6073	CH ₃		
6074	CH ₃		
6075	CH ₃		
6076	CH ₃		
6077	CH ₃		
6078	CH ₃		
6079	CH ₃		

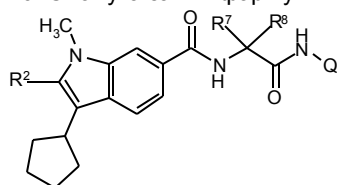
6080	CH ₃		
6081	CH ₃		
6082	CH ₃		
6083	CH ₃		
6084	CH ₃		
6085	CH ₃		
6086	CH ₃		
6087	CH ₃		
6088	CH ₃		
6089	CH ₃		
6090	CH ₃		

6091	CH ₃		
6092	CH ₃		
6093	CH ₃		
6094	CH ₃		
6095	CH ₃		
6096	CH ₃		
6097	CH ₃		
6098	CH ₃		
6099	CH ₃		
6100	CH ₃		

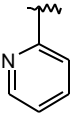
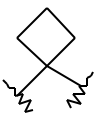
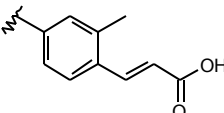
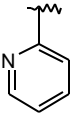
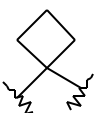
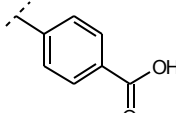
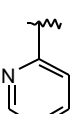
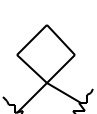
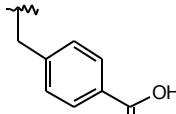
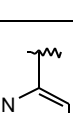
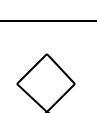
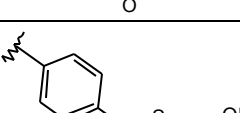

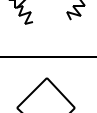
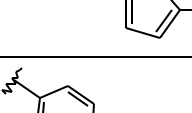

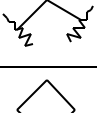
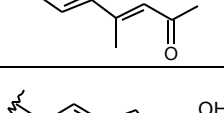

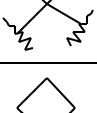
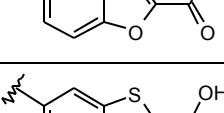
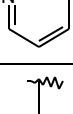
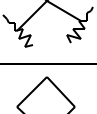
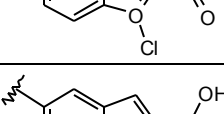

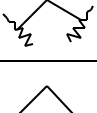
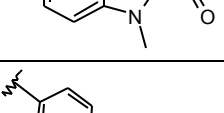
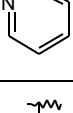
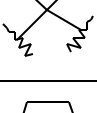
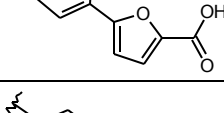
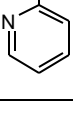
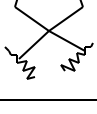
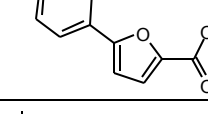
6101	CH ₃		
6102	CH ₃		
6103	CH ₃		
6105	CH ₃		
6106	CH ₃	CONHCH ₃	
6107	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	
6110	CH ₃		
6111	CH ₃		
6112	CH ₃		
6113	CH ₃	CONH ₂	
6114	CH ₃		
6115	CH ₃		

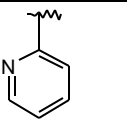
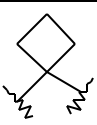
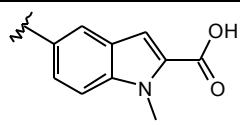
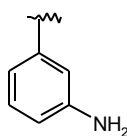
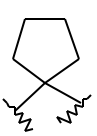
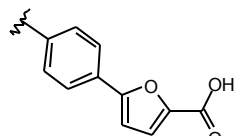
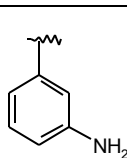
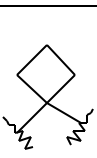
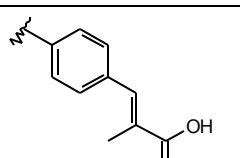
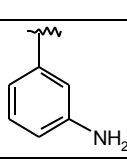
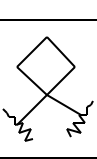
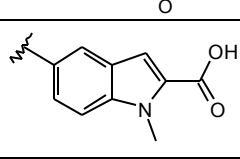
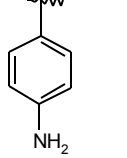
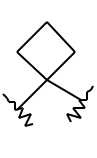
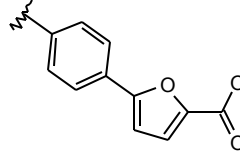
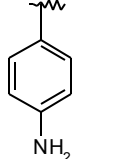
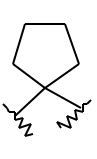
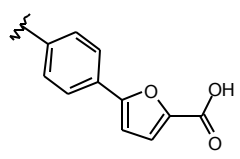
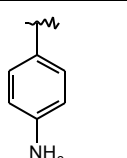
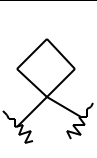
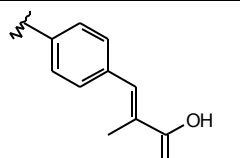
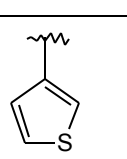
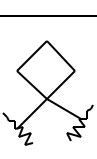
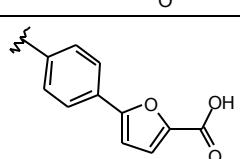
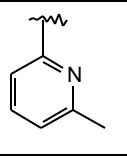
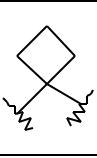
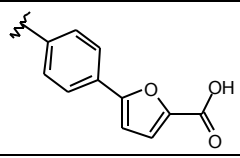
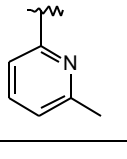
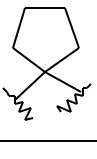
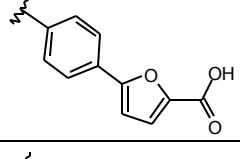
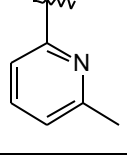
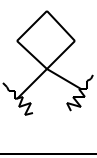
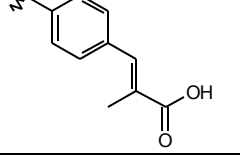
6116	CH ₃		
6117	CH ₃		
6118	CH ₃		
6119	CH ₃	H	
6120	CH ₃	Br	
6121	H		
6122	CH ₃		
6123	CH ₃		
6124	CH ₃		
6125	CH ₃		

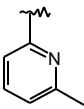
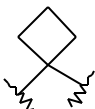
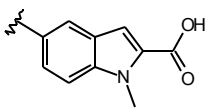
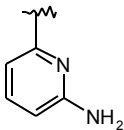
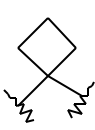
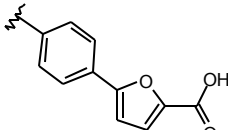
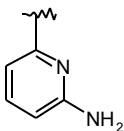
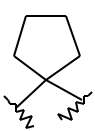
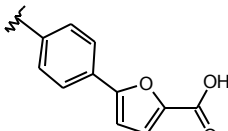
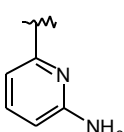
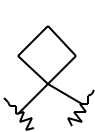
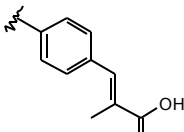
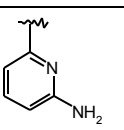
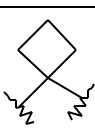
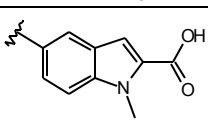
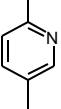
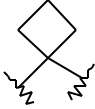
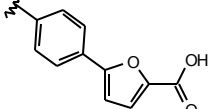
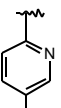
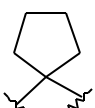
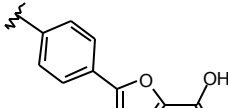
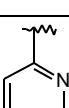
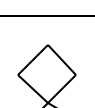
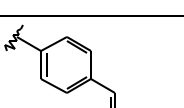

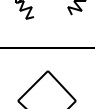
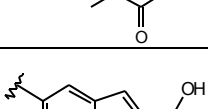
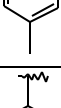
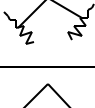
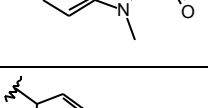
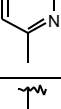
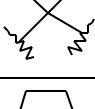
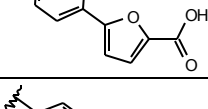
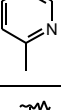
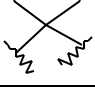
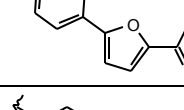
40. Сполука за п.1 формули:

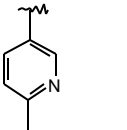
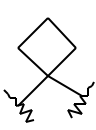
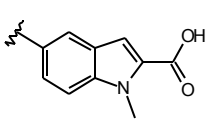
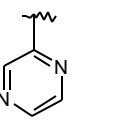
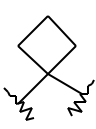
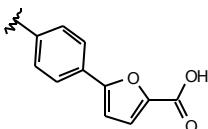
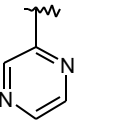
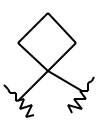
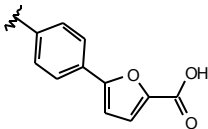
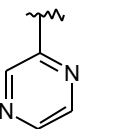
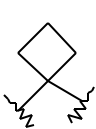
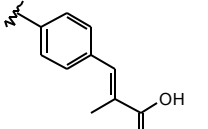
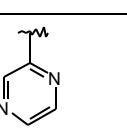
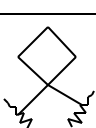
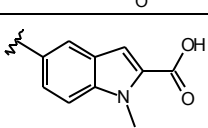
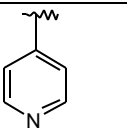
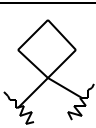
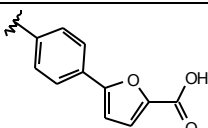
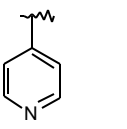
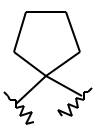
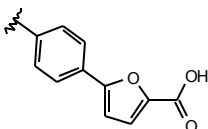
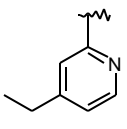
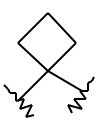
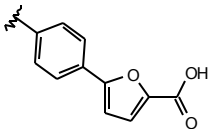
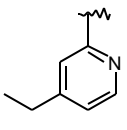
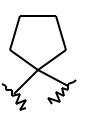
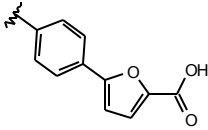
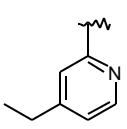
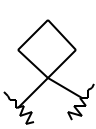
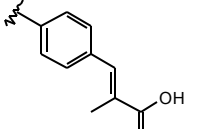
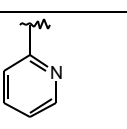
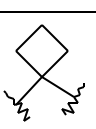
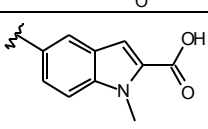
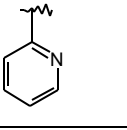
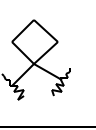
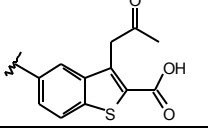
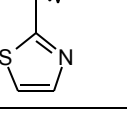
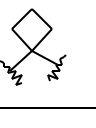
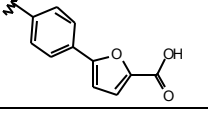


у якій R², R⁷, R⁸ і Q визначають у такий спосіб:

Спол. №	R ²	$\begin{matrix} R^7 & R^8 \\ \diagdown & / \\ & Q \end{matrix}$	
7001			
7002			
7003			
7004			
7005			
7006			
7007			
7008			
7009			
7010			
7011			

7012			
7013			
7014			
7015			
7016			
7017			
7018			
7019			
7020			
7021			
7022			

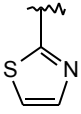

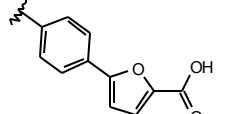
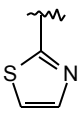
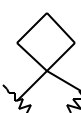
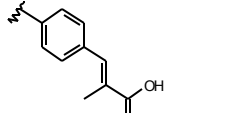
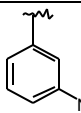
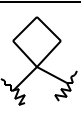
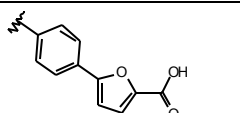
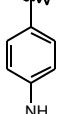

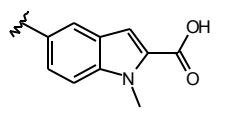
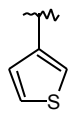
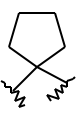
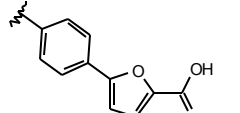
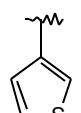
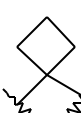
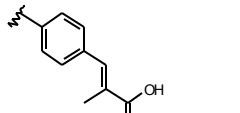
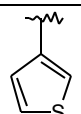
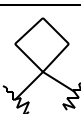
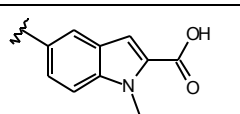
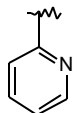
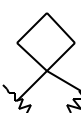
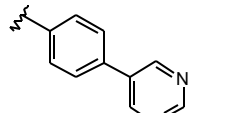
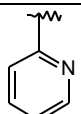

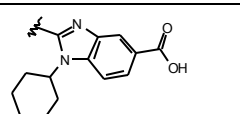
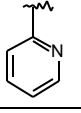
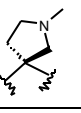
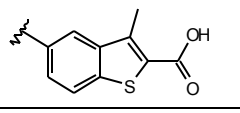
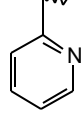

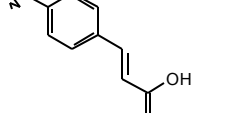
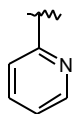
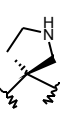
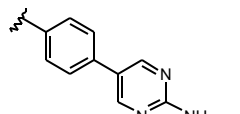
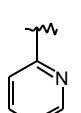
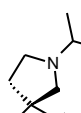
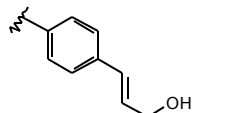
7023			
7024			
7025			
7026			
7027			
7028			
7029			
7030			
7031			
7032			
7033			
7034			

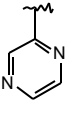

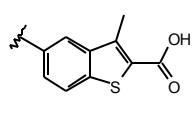
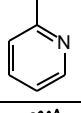

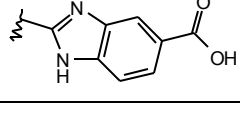
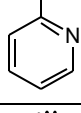

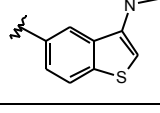
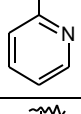

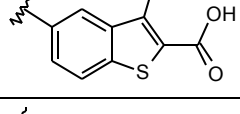
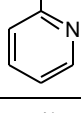

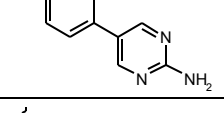
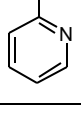

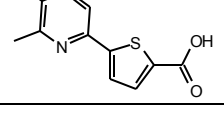
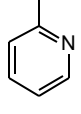

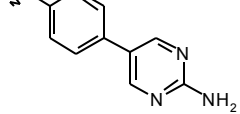
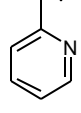

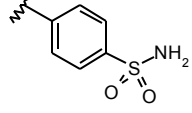
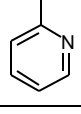

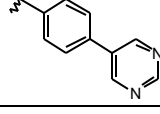
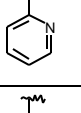

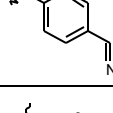
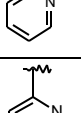
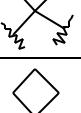
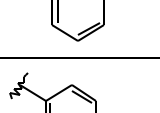
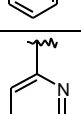
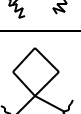
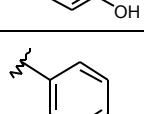
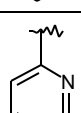
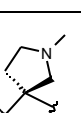
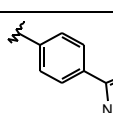
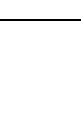
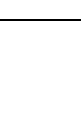
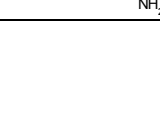
7035			
7036			
7037			
7038			
7039			
7040			
7041			
7042			
7043			
7044			
7045			
7046			
7047			

101

85366

102

7048			
7049			
7050			
7051			
7052			
7053			
7054			
7055			
7056			
7057			
7058			
7059			
7060			

7061			
7062			
7063			
7064			
7065			
7066			
7067			
7068			
7069			
7070			
7071			
7072			
7073			
7075			

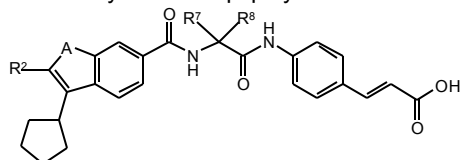
105

85366

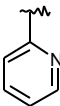

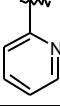

106

7076			
7077			
7078			
7079			
7080			
7081			
7082			
7083			

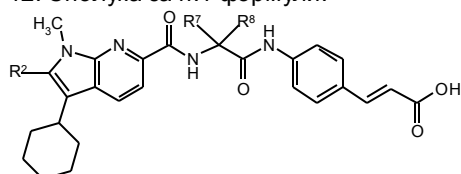
41. Сполука за п.1 формули:

уякій A, R², R⁷ і R⁸ визначають у такий спосіб:

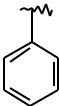

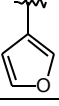

Спол. №	A	R ²	R ⁷ R ⁸
8001	S		
8002	S		
8003	S		
8004	S		

8005	O		
8006	O		

42. Сполука за п.1 формули:



у якій R^2 , R^7 і R^8 визначають у такий спосіб:

Спол. №	R^2	R^7 R^8
9001		
9002		

43. Фармацевтична композиція для лікування або запобігання інфікуванню вірусом гепатиту С, яка включає ефективну кількість сполуки формули I за п.1 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки і фармацевтично прийнятний носій.

44. Фармацевтична композиція за п.43, яка додатково включає імуномодуючий агент.

45. Фармацевтична композиція за п.44, причому вказані імуномодуючі агенти вибирають із групи, яка включає α -, β -, δ -, γ -і ω -інтерферон.

46. Фармацевтична композиція за п.43, яка додатково включає інший протівірусний агент.

47. Фармацевтична композиція за п.46, причому вказаний протівірусний агент вибирають з рибавірини й амантадину.

48. Фармацевтична композиція за п.43, яка додатково включає ще один інгібітор полімерази вірусу гепатиту С.

49. Фармацевтична композиція за п.43, яка додатково включає інгібітор: хелікази вірусу гепатиту С, протеази вірусу гепатиту С, металопротеази вірусу гепатиту С або внутрішнього сайту входу рибосоми вірусу гепатиту С (HCV IRES).

Даний винахід стосується інгібіторів РНК-залежних РНК-полімераз, зокрема, інгібіторів вірусних полімераз, які входять у родину Flaviviridae, більш конкретно, інгібіторів полімерази вірусу гепатиту С.

За підрахунками, щорічно в США відбувається приблизно 30000 випадків інфікування вірусом гепатиту С (HCV - від англ. hepatitis C virus) [Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol., v.74: p.2046-2051]. HCV важко розпізнається системою імунологічного захисту організму-хазяїна; і до 85% людей, інфікованих вірусом гепатиту С, стають хронічно HCV-інфікованими. Багато з таких стійких хронічних інфекційних захворювань приводять до хронічного захворювання печінки, включаючи цироз і гепатоцелюлярну карциному [Hoofnagle, J.H.; 1997;

Hepatology, v.26:15S-20S]. За підрахунками, в усьому світі є 170 мільйонів носіїв вірусу гепатиту С, і останні стадії захворювання печінки, зв'язаного з впливом вірусу гепатиту С, на даний час є основною причиною трансплантації печінки. Тільки в США гепатит С відповідає за від 8000 до 10000 смертей щорічно. Без ефективного втручання в наступні 10-20 років це число, як думають, потроїться. Не існує вакцини для запобігання HCV-інфікуванню. Тривале лікування хронічних інфікованих хворих інтерфероном або інтерфероном і рибавірином на даний час є єдиною апробованою терапією, але при її використанні тривалий ефект досягається менше, ніж у 50% випадків [Lindsay, K.L.; 1997; Hepatology, v.26:71 S-77S, і Reichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997, Hepatology, v.26: 108S-111S].

HCV належить до родини *Flaviviridae*, рід *hepadnavirus*, яке включає три види невеликих оболонкових вірусів із РНК позитивної полярності [Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp.931-960 in *Fields Virology*, Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.). Генотип HCV розміром 9,6 т.п.н. складається з відкритої рамки зчитування (ORF), обмеженої 5'- і 3'-нетрансльованими ділянками (NTR). Довжина такої ділянки 5'-NTR, яка належить HCV, становить 341 нуклеотид, ця ділянка виконує функцію внутрішнього сайту входу рибосоми для кеп-незалежної ініціації трансляції [Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.*, v.8: p.274-288]. HCV-поліпротеїн розщеплюється ко- і посттрансляційно на принаймні 10 індивідуальних поліпептидів [Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, v.242: p.55-84]. Структурні білки утворюються із сигнальної петидази в N-кінцевій ділянці поліпротеїну. Дві протеази вірусу є медіаторами розщеплення в прямому напрямку (тобто 5'-3'напрямку) з одержанням при цьому неструктурних білків (NS-білків), які функціонують як компоненти РНК-реплікази HCV. NS2-3 протеаза охоплює C-кінцеву половину NS2 і N-кінцеву третину NS3 і каталізує цис-розщеплення NS2/3 сайту. Ця ж частина NS3 також кодує каталітичний домен NS3-4A серинової протеази, що розщеплюється на чотирьох ділянках, розташованих у 5'-3'напрямку. C-кінцеві дві третини NS3 дуже добре зберігаються в HCV ізолятах, виявляючи активність у відношенні РНК-зв'язування, РНК-стимульованої NTP-ази і розкручування молекули РНК. Хоча NS4B- і NS5A-фосфопроєктин, імовірно, є компонентами реплікази, їх специфічна роль невідома. Продукт розщеплення білка з боку C-кінця, NS5B, являє собою фрагмент подовження HCV-реплікази, що має РНК-залежну РНК-полімеразну (RdRp) активність [Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.*, v.15:12-22; а також Lohmann, V.; Komer, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.*, v.71: 8416-8428]. Недавно було показано на моделі шимпанзе, що мутації, які усувають NS5B активність, усувають інфективність РНК [Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.*, v.74: 2046-2051].

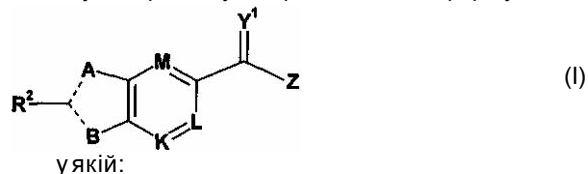
Розробка нових і специфічних лікарських засобів проти вірусу гепатиту С має першорядне значення, і специфічні функції вірусу, істотні для реплікації, являють собою найбільш привабливі об'єкти для розробки лікарських засобів. Відсутність РНК-залежних РНК-полімераз у ссавців, і факт, що цей фермент, очевидно, є істотним для реплікації вірусу, дозволяє припустити, що NS5B-полімераза являє собою ідеальну мішень для лікарських засобів проти вірусу гепатиту С.

У [заявці WO 00/06529] повідомляється про інгібітори NS5B, які являють собою α, γ -дикетокислоти.

У [заявках WO 00/13708, WO 00/10573, WO 00/18231 і WO 01/47883] повідомляється про інгібітори NS5B, запропоновані для лікування HCV.

Таким чином, метою даного винаходу є одержання нового ряду сполук, які мають підвищену інгібуючу активність у відношенні HCV-полімерази.

Відповідно до першого аспекту даного винаходу пропонується ізомер, енантіомер, діастереомер або таутомер сполуки, представлені формулою I:



у якій:

A являє собою O, S, NR^1 або CR^1 , де R^1 вибирають із групи, яка складається з H, (C_{1-6}) алкілу, необов'язково заміщеного

- галогеном, OR^{11} , SR^{11} або $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, де R^{11} і кожен R^{12} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані арил або Het необов'язково заміщені радикалом R^{10} , або

обидва R^{12} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

----- означає простий або подвійний зв'язок;

R^2 вибирають з: галогену, R^{21} , OR^{21} , SR^{21} , COOR^{21} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ або $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}$, де R^{21} і кожен R^{22} незалежно являють собою H, (C_{1-6}) алкіл, галогеналкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{2-6}) алкініл, (C_{5-7}) циклоалкеніл, 6- або 10-членний арил або Het, причому вказані R^{21} і R^{22} необов'язково заміщені радикалом R^{20} ,

або обидва R^{22} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, з атомом азоту, до якого вони приєднані;

B являє собою NR^3 або CR^3 , за умови, що один з A або B означає або CR^1 , або CR^3 ,

де R^3 вибирають з (C_{1-6}) алкілу, галогеналкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{5-7}) циклоалкенілу, (C_{6-10}) біциклоалкілу, (C_{6-10}) біциклоалкенілу, 6- або 10-членного арилу, Het, (C_{1-6}) алкіл-арилу або радикалу (C_{1-6}) алкіл-Het,

вказані алкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, біциклоалкіл, біциклоалкеніл, арил, Het, алкіл-арил і алкіл-Het необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з галогену або

а) (C_{1-6}) алкілу, необов'язково заміщеного:

- OR^{31} або SR^{31} , у яких R^{31} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het; або

- $\text{N}(\text{R}^{32})_2$, де кожен R^{32} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het; або обидва R^{32} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

б) OR^{33} , де R^{33} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het;

в) SR^{34} , де R^{34} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het; і

г) $N(R^{35})_2$, де кожен R^{35} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het; або обидва R^{35} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

К являє собою N або CR^4 , де R^4 являє собою Н, галоген, (C_{1-6}) алкіл, галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл; або R^4 являє собою OR^{41} або SR^{41} , COR^{41} або $NR^{41}COR^{41}$, де кожен R^{41} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл;

або R^4 являє собою $NR^{42}R^{43}$, де R^{42} і R^{43} кожен незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, або обидва R^{42} і R^{43} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

L означає N або CR^5 , де R^5 має ті ж самі значення, що і R^4 , визначений вище;

M означає N або CR^7 , де R^7 має ті ж самі значення, що і R^4 , визначений вище;

Y^1 означає O або S;

Z означає OR^6 , де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл, заміщений:

- 1-4 замісниками, вибраними з OPO_3H , NO_2 , ціано, азидо, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NH(C_{1-6})$ алкілу або $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ алкілу; або

- 1-4 замісниками, вибраними з:

а) (C_{1-6}) алкілу або галогеналкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, C_{3-7} спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою (C_{1-6}) алкіл, заміщений радикалом R^{150} , (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

в) $OCOR^{105}$, де R^{105} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

г) SR^{108} , SO_3H , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, у яких кожен R^{108} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, і R^{112} являє собою Н, CN, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл-Het, $COOR^{115}$ або SO_2R^{115} , у яких R^{115} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het за умови, що в тому випадку, коли R^{111} означає Н або незаміщений алкіл, тоді R^{112} не приймає значення Н або незаміщений алкіл, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл-Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, або R^{118} ковалентно зв'язаний з R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

вказані алкіл, циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} , або R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, або R^{124} являє собою OH або $O(C_{1-6})$ алкіл або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил або (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою (C_{1-6}) алкіл, заміщений радикалом R^{150} , (C_{3-7}) циклоалкіл або

(C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил і (C₁₋₆)алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил, (C₁₋₆)алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

м) арилу, Het, (C₁₋₆)алкіл)арилу або радикала (C₁₋₆)алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ вибирають з:

-1-3 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано, азидо або

-1-3 замісників, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, у яких кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил, (C₁₋₆)алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, у яких R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або гетероцикл 5 необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, а R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆)алкіл, або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил і (C₁₋₆)алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил або (C₁₋₆)алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл)арил, (C₁₋₆)алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожен R¹⁶² незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

або Z означає OR⁶, де R⁶ являє собою (C₁₋₆)алкіл)арил, заміщений:

- 1-4 замісниками, вибраними з OPO₃H, азидо, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)алкілу або C(=NH)NHCO(C₁₋₆)алкілу; або

-1-4 замісниками, вибраними з:

а) (C₁₋₆)алкілу, заміщеного радикалом R^{150a}, галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, причому вказані галогеналкіл, циклоалкіл, спіроциклоалкіл, алкеніл, алкініл і алкіл-циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰, де R^{150a} є таким же, як і R¹⁵⁰, але не означає COOR^{150b}, N(R^{150b})₂, NR^{150b}, C(OR^{150b}), OR^{150b}, SR^{150b}, SO₂R^{150b}, SO₂N(R^{150b})₂, де R^{150b} являє собою H або незаміщений C₁₋₆алкіл;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SR^{108a}, SO₂N(R^{108a})₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, у яких кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰, де R^{108a} є таким же, як і R¹⁰⁸, але не означає H або незаміщений C₁₋₆алкіл;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, за умови, що в тому випадку, коли R¹¹¹ означає H або незаміщений алкіл, R¹¹² не означає H або незаміщений алкіл, або R¹¹² також означає COOR^{115a} або SO₂R^{115a}, у яких R¹¹⁵ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R^{115a} є таким же, як і R¹¹⁵, але не означає H або незаміщений алкіл, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, 5 (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)

алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язані з радикалом R¹¹⁹ і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ і R¹²² кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, за умови, що в тому випадку, коли R¹²⁹ являє собою H або незаміщений алкіл, R¹³⁰ не означає H або незаміщений алкіл, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

м) арилу, Het, (C₁₋₆алкіл)арилу або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ являє собою:

- 1-3 замісники, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо; або

- 1-3 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋

7) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{160} ,

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

в) $OCOR^{105}$, де R^{105} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

г) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, у яких кожен R^{108} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, і R^{112} являє собою H, CN, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het, $COOR^{115}$ або SO_2R^{115} , де R^{115} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані 5 один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, вказані алкіл, циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений радикалом R^{160} , і R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{124}

являє собою OH або $O(C_{1-6})$ алкіл, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

к) тетразолу, $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил і (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з наступних замісників: тетразол, галоген, CN, C_{1-6} алкіл, галогеналкіл, $COOR^{161}$, SO_3H , SO_2R^{161} , OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ або $CON(R^{162})_2$, у яких R^{161} і R^{162} є такими, як визначено вище;

або Z означає OR^6 , де R^6 являє собою (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-6}) алкеніл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-Het, де вказані циклоалкіл, алкеніл, арил, Het або алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{60} ,

або Z означає $N(R^{6a})R^6$, де R^{6a} являє собою H або (C_{1-6}) алкіл, і R^6 являє собою (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений:

- 1-4 замісниками, вибраними з: OPO_3H , NO_2 , ціано, азидо, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NH(C_{1-6})$ алкілу або $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ алкілу; або

- 1-4 замісниками, вибраними з:

а) (C_{1-6}) алкілу, заміщеного радикалом R^{150a} , галогеналкілу, заміщеного радикалом R^{150} , (C_{3-7}) циклоалкілу, C_{3-7} спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} , де R^{150a} є таким же, як і R^{150} , але не означає галоген, OH, $O(C_{1-6})$ алкіл, $COOH$, $COO(C_{1-6})$ алкіл, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкіл) і $N(C_{1-6})$ алкіл) $_2$;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою (C_{1-6}) алкіл, заміщений радикалом R^{150} , (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ,

в) $OCOR^{105}$, де R^{105} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ,

г) SR^{108} , SO_3H , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, де кожен R^{108} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R^{112} являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R^{115} являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, за умови, що в тому випадку, коли R^{111} являє собою H або незаміщений алкіл, R^{112} не означає H або незаміщений алкіл, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R^{118} ковалентно зв'язаний з радикалом R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

або R^{122} являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R^{124} являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл), або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним і з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані

алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

і) COR¹²⁷, де R^{127} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

к) COOR¹²⁸, де R^{128} являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R^{150} , (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

м) арилу, Het, (C₁₋₆алкіл)арилу або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} , де R^{150} вибирають з:

-1-3 замісників, які вибирають з: галогену, NO₂, ціано, азидо або

-1-3 замісників, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{160} ;

б) OR¹⁰⁴, де R^{104} являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

в) OCOR¹⁰⁵, де R^{105} являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

г) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, у яких кожен R^{108} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R^{112} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил,

Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, у яких R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і R¹²⁴ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

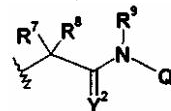
к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, у яких R¹⁶¹ і R¹⁶² є такими, як визначено вище;

або Z являє собою N(R^{6a})R⁶, де R^{6a} є таким, як визначено вище, і R⁶ являє собою (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₆)алкеніл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил, (C₁₋₆)алкіл-Het, де всі вказані алкіл, циклоалкіл, алкеніл, арил, Het, алкіл-арил, або алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R⁶⁰,

або Z являє собою OR⁶ або N(R^{6a})R⁶, де R^{6a} є таким, як визначено вище, і R⁶ означає:



де R⁷ і R⁸ кожен незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, галогеналкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил, (C₁₋₆)алкіл-Het, де вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил, (C₁₋₆)алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R⁷⁰, або

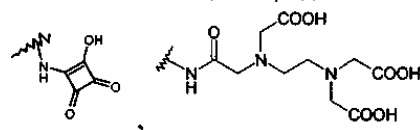
R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням другого (C₃₋₇)циклоалкілу або 4-, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з O, N і S; або, у тому випадку коли Z являє собою N(R^{6a})R⁶, будь-який з R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язаний з R^{6a} з утворенням при цьому азотвмісного 5- або 6-членного гетероциклу;

Y² являє собою O або S;

R⁹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил або (C₁₋₆)алкіл-Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R⁹⁰, або

R⁹ ковалентно зв'язаний або з R⁷, або з R⁸ з утворенням 5- або 6-членного гетероциклу;

Q являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил, (C₁₋₆)алкіл-Het, (C₁₋₆)алкіл-CONH-арил або (C₁₋₆)алкіл-CONH-Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом;



або сіль цієї сполуки, або похідне цієї сполуки;

де Het визначають як 5- або 6-членний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, або 9- або 10-членний містить 1-5 гетероатомів, які вибирають з O, N і S; і кожний з R¹⁰, R²⁰, R⁶⁰, R⁷⁰, R⁹⁰ і R¹⁰⁰ визначають як:

- 1-4 замісники, які вибирають з галогену, OPO₃H, NO₂, ціано, азидо, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)алкілу або C(=NH)NHCO(C₁₋₆)алкілу; або

- 1-4 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋

6алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, у яких R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язаний з радикалом R¹¹⁹ і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу,

або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ і R¹²² кожний представляє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋

6алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ представляє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

м) арилу, Het, (C₁₋₆алкіл)арилу або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ визначають як:

- 1-3 замісники, які вибирають з галогену, OPO₃H, NO₂, ціано, азио, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)алкілу або C(=NH)NHCO(C₁₋₆)алкілу; або

- 1-3 замісники, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або

7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно приєднаний до радикала R¹¹⁹ і до атома азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ і R¹²² кожен являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰, або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰; і

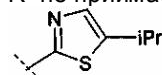
л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰; і

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з наступних замісників:

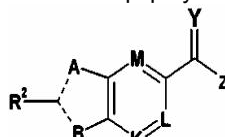
тетразол, галоген, CN, C₁₋₆алкіл, галогеналкіл, COOR¹⁶¹, SO₃H, SR¹⁶¹, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожен R¹⁶² незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу,

або її сіль,

за умови, що в тому випадку, коли А означає CH, R² означає феніл або N-бутил, В означає NR³, R³ означає Me, К означає CH, L означає CH, М означає CH, Y¹ означає O, і Z означає NHR⁶, тоді R⁶ не приймає значення



Як альтернатива, відповідно до першого аспекту даного винаходу, пропонується сполука, представлена формулою Ia



(Ia)

у якій:

А означає O, S, NR¹ або CR¹;

В означає NR³ або CR³;

R¹ вибирають із групи, яка складається з радикалів H, (C₁₋₆алкіл), бензил, (C₁₋₆алкіл)-(C₆₋₁₀арил), (C₁₋₆алкіл)-5- або 6-членний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і 5- або 6-членний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S,

де вказаний бензил і вказаний гетероатом необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з групи, яка складається з замісників COOH,

COO(C₁₋₆алкіл), галоген і (C₁₋₆алкіл);

R² вибирають із групи, яка складається з H, галогену, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, фенілу, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S,

вказані феніл, гетероцикл і гетеробіцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з групи, яка складається з наступних замісників:

галоген, C(галоген)₃, (C₁₋₆)алкіл, OH, O(C₁₋₆алкіл), NH₂, і N(C₁₋₆алкіл)₂;

R³ вибирають із групи, яка складається з 5-, 6- або 7-членного гетероциклу, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N, і S, норборнану, (C₃₋₇)циклоалкілу і радикала (C₃₋₇)циклоалкіл-(C₁₋₆алкіл);

M означає N, CR⁴ або COR⁵, де R⁴ вибирають із групи, яка складається з H, галогену і (C₁₋₆алкіл); і R⁵ вибирають із групи, яка складається з радикалів H і (C₁₋₆алкіл);

K і L означають N або CH;

----- представляє простий або подвійний зв'язок;

Y означає O або S;

Z означає OR⁶ або NR^{6a}R^{6a}

R⁶ вибирають із групи, яка складається з H, (C₁₋₆)алкілу, (C₃₋₆)циклоалкілу, (C₃₋₆)циклоалкіл(C₁₋₆)алкілу, (C₆₋₁₀)арилу, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₆)алкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₃₋₆)циклоалкіл(C₂₋₆)алкенілу, (C₆₋₁₀)арил(C₂₋₆)алкенілу, N{(C₁₋₆)алкіл}₂, NHCOO(C₁₋₆)алкіл(C₆₋₁₀)арилу, NHCO(C₆₋₁₀)арилу, (C₁₋₆)алкіл-5- або 6-атомний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і 9- або 10-атомний гетеробіцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S;

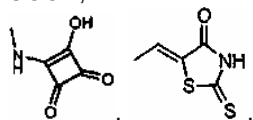
де кожен вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, алкеніл, гетероцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, вибраними з наступних замісників: OH, COOH, COO(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкіл-гідрокси, феніл, бензилокси, галоген, (C₂₋₄)алкеніл, (C₂₋₄)алкеніл-(C₁₋₆)алкіл-COOH, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S,

де вказані алкіл, циклоалкіл, арил, алкеніл і гетероцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з: (C₁₋₆алкіл), CF₃, OH, COOH,

NHC(C₁₋₆алкіл)₂, NHCO(C₁₋₆алкіл), NH₂, NH(C₁₋₆алкіл), і N(C₁₋₆алкіл)₂;

причому вказаний 9- або 10-членний гетеробіцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S, необов'язково заміщений 1-4 замісниками, вибраними з наступних замісників:

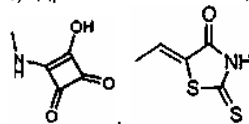
галоген, OPO₃H, сульфонамідо, SO₃H, SO₂CH₃, -CONH₂, -COCH₃, (C₁₋₃)алкіл, (C₂₋₄алкеніл)COOH, тетразоліл, COOH, -CONH₂, триазоліл, OH, NO₂, NH₂, -O(C₁₋₆алкіл)COOH, підантоїн, бензоїленсечовина, (C₁₋₆алкокси, ціано, азидо, -O-(C₁₋₆)алкіл COOH, -O-(C₁₋₆)алкіл COO-(C₁₋₆)алкіл, NHCO(C₁₋₆алкіл), -NHCOCOONH, -NHCOCOONH₂, -NHCOCOONHCH₃, -NHCO(C₁₋₆)алкіл-COOH, -NHCOCOONH(C₁₋₆)алкіл-COOH, -NHCO(C₃₋₇)циклоалкіл-COOH, -NHCONH(C₆₋₁₀)арил-COOH, -NHCONH(C₆₋₁₀)арил-COO(C₁₋₆)алкіл, -NHCONH(C₁₋₆)алкіл-COO(C₁₋₆)алкіл, -NHCONH(C₁₋₆)алкіл-(C₂₋₆)алкеніл-COOH, -NH(C₁₋₆)алкіл-(C₆₋₁₀)арил-O(C₁₋₆)алкіл COOH, -NH(C₁₋₆)алкіл-(C₆₋₁₀)арил-COOH, -NHCH₂COOH, -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆)гідроксіалкіл COOH, -OCO(C₁₋₆)гідроксіалкіл COOH, (C₃₋₆)циклоалкіл COOH,



-NHCN, -NHCHO, -NHSO₂CH₃ і -NHSO₂CF₃;

6- або 10-членний арил необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників:

галоген, OPO₃H, сульфонамідо, SO₃H, SO₂CH₃, -CONH₂, -COCH₃, (C₁₋₃)алкіл, (C₂₋₄алкеніл)COOH, тетразоліл, COOH, -CONH₂, триазоліл, OH, NO₂, NH₂, -O(C₁₋₆алкіл)COOH, підантоїн, бензоїленсечовина, (C₁₋₄)алкокси, ціано, азидо, -O-(C₁₋₆)алкіл COOH, -O-(C₁₋₆)алкіл COO-(C₁₋₆)алкіл, NHCO(C₁₋₆алкіл), -NHCOCOONH, -NHCOCOONH₂, -NHCOCOONHCH₃, -NHCO(C₁₋₆)алкіл-COOH, -NHCOCOONH(C₁₋₆)алкіл-COOH, -NHCO(C₃₋₇)циклоалкіл-COOH, -NHCONH(C₆₋₁₀)арил-COOH, -NHCONH(C₆₋₁₀)арил-COO(C₁₋₆)алкіл, -NHCONH(C₁₋₆)алкіл-COOH, -NHCONH(C₁₋₆)алкіл-COO(C₁₋₆)алкіл, -NHCONH(C₁₋₆)алкіл-(C₂₋₆)алкеніл-COOH, -NH(C₁₋₆)алкіл-(C₆₋₁₀)арил-O(C₁₋₆)алкіл COOH, -NH(C₁₋₆)алкіл-(C₆₋₁₀)арил-COOH, -NHCH₂COOH, -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆)гідроксіалкіл COOH, -OCO(C₁₋₆)гідроксіалкіл COOH, (C₃₋₆)циклоалкіл COOH,

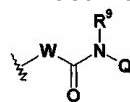


-NHCN, -NHCHO, -NHSO₂CH₃ і -NHSO₂CF₃;

кумарин, (C₁₋₆)алкіл-аміно, NH(C₁₋₆алкіл), C(галоген)₃, -NH(C₂₋₄)ацил, -NH(C₆₋₁₀)ароїл, -O(C₁₋₆алкіл)-Het;

R^{6a} являє собою H або (C₁₋₆алкіл), ковалентно зв'язаний або з R⁷, або з R⁸ з утворенням піролідину;

або Z означає



де W означає CR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ кожен незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл)феніл, (C₁₋₆алкіл)-(C₃₋₇циклоалкіл), (C₃₋₇циклоалкіл)-(C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл)-(C₂₋₄алкеніл), (C₁₋₆алкіл)-OH, феніл, СН₂біфеніл, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S, 9- або 10-членний гетеробіцикл, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, (C₁₋₆алкіл)-5- або 6-членний гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S, або (C₁₋₆алкіл)-9- або 10-членний гетеробіцикл, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

або R⁷ і R⁸ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому групи (C₃₋₇циклоалкіл), 4-, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N і S; або один з R⁷ або R⁸ ковалентно приєднаний до радикала R⁹ з утворенням піролідину;

де вказані алкіл, циклоалкіл, гетероцикл, гетеробіцикл, феніл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають із групи, яка складається з: OH, COOH, (C₁₋₆алкіл), (C₂₋₄алкеніл), CONH₂, NH₂, NH(C₁₋₆алкіл), N(C₁₋₆алкіл)₂, NHCOCOONH, NHCOCON(C₁₋₆алкіл)₂, NHCOCONH(C₁₋₆алкіл), SH, S(C₁₋₆алкіл), NHC(=NH)NH₂, галогену і COO(C₁₋₆алкіл);

R^9 являє собою H або $(C_{1-6} \text{ алкіл})$; i

Q вибирають із групи, яка складається з $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH-арилу}$, 6-, 9-, або 10-членного арилу, біфенілу, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, і 9- або 10-членного гетеробіциклу, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S;

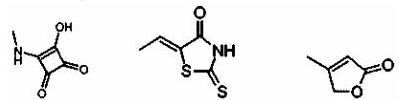
де всі вказані арил, біфеніл, гетероцикл і гетеробіцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників: OH, COOH, $\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, $(C_{1-6} \text{ алкіл})$, $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, $(C_{1-6} \text{ алкіл})(C_{2-4} \text{ алкініл})$, $(C_{1-6} \text{ алкіл-гідрокси})$, феніл, бензилокси, галоген, $(C_{2-4} \text{ алкеніл})$, $(C_{2-4} \text{ алкеніл})(C_{1-6} \text{ алкіл-COOH})$, 5- або 6-членний другий гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S, і NH-5- або 6-членний другий гетероцикл, який містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з O, N і S,

де вказані другий гетероцикл і феніл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників: $(C_{1-6} \text{ алкіл})$, CF_3 , OH, $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, $\text{O}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, $\text{CH}_2\text{феніл}$, $\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{O}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, COOH, $\text{NCH}(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$, $\text{NCO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, NH_2 , $\text{NH}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, галоген, і $\text{N}(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$;

галоген, OPO_3H , бензил, сульфонамідо, SH, SOCH_3 , SO_3H , SO_2CH_3 , $\text{S}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -CONH₂, -COCH₃, $(C_{1-3} \text{ алкіл})$, $(C_{2-4} \text{ алкеніл})\text{COOH}$,

де вказаний алкеніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками $(C_{1-6} \text{ алкіл})$,

$(C_{2-4} \text{ алкеніл})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, тетразоліл, COOH, триазоліл, OH, NO₂, NH₂, -O $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, гідантоїн, бензоїленсечовина, $(C_{1-4} \text{ алкокси})$, $(C_{1-4} \text{ алкокси})(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, ціано, азидо, -O $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -O $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONHON}$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}_2$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONHCH}_3$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONHCOOH}$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -NHCONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{COOH}$, -NHCONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -NHCONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -NHCONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -NHCONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{2-6} \text{ алкеніл})\text{COOH}$, -NH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{6-10} \text{ арил})\text{O}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -NH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{6-10} \text{ арил})\text{COOH}$, -NHCH₂COOH, -NHCONH₂, -NHCO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{гідроксіалкіл COOH}$, -OSO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{гідроксіалкіл COOH}$, $(C_{3-6} \text{ циклоалкіл})\text{COOH}$,



-NHCN, -NHCHO, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, кумарин, $(C_{1-6} \text{ алкіл-аміно})$, $\text{NH}(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$, $\text{C}(\text{галоген})_3$, $\text{NH}(C_{2-4} \text{ ацил})$, -NH $(C_{6-10} \text{ ароїл})$,

-CONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -CO $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -CONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, -CO-NH-аланіл, -CONH $(C_{2-4} \text{ алкіл})\text{CONH}(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$, -CONH $(C_{2-4} \text{ алкіл})\text{CONH-Het}$, -CONH $(C_{2-4} \text{ алкіл})\text{CONH}(\text{COOH})\text{-Het}$, -CONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONH}(\text{OH})(C_{1-2} \text{ алкіл})\text{OH}$, -CONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{CONHCOOH}$, -CONH $(C_{6-10} \text{ арил})$, -CONH-Het, -CONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{COOH}$, -CONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -CONH $(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COO}(C_{1-6} \text{ алкіл})$, -CONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{CONH}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{COOH}$, і -CONH $(C_{6-10} \text{ арил})\text{CONH}(C_{2-6} \text{ алкеніл})\text{COOH}$, або сіль цієї сполуки.

Відповідно до третього аспекту даного винаходу пропонується сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, як інгібітор РНК-залежної РНК-полімеразної активності ферменту NS5B, який кодується HCV.

Відповідно до четвертого аспекту даного винаходу пропонується сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, як інгібітор реплікації HCV.

Відповідно до п'ятого аспекту даного винаходу пропонується спосіб лікування або запобігання інфікування вірусом гепатиту С у ссавців, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до шостого аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція для лікування або запобігання інфікування вірусом гепатиту С, яка включає ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

Відповідно до спеціального варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції включають додатковий імуномодуючий агент. Приклади додаткових імуномодуючих агентів включають, але не обмежуються вказаним, α -, β -, δ -, γ - і ω -інтерферони.

Відповідно до альтернативного варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції, які є предметом даного винаходу, можуть додатково включати протівірусний агент. Приклади протівірусних агентів включають рибавірин і амантадин.

Відповідно до іншого альтернативного варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції, які є предметом даного винаходу, можуть додатково включати інші інгібітори HCV-протеази.

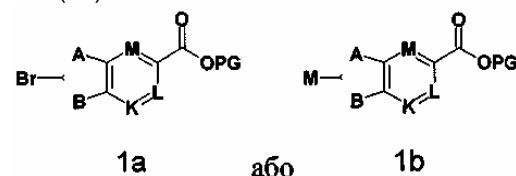
Згідно із ще одним альтернативним варіантом здійснення винаходу фармацевтичні композиції, які є предметом даного винаходу, можуть додатково включати інгібітор інших мішеней, які беруть участь у життєвому циклі HCV, таких як хеліказа, полімераза, металопротеаза або IRES.

Відповідно до сьомого аспекту даного винаходу пропонується застосування сполуки формули I для приготування лікарського засобу для лікування інфікованих вірусом гепатиту С.

Відповідно до восьмого аспекту даного винаходу пропонується застосування сполуки формули I для запобігання HCV-інфікування.

Відповідно до дев'ятого аспекту даного винаходу пропонується застосування сполуки формули I як інгібітора HCV-полімерази.

Відповідно до десятого аспекту даного винаходу пропонується проміжна сполука формули (1a) або (1b):



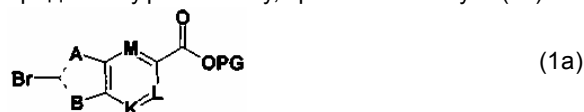
де A, B, K, L і M є такими, як описано вище, і PG являє собою H або захисну групу для карбоксигрупи.

Відповідно до одинадцятого аспекту даного винаходу пропонується застосування проміжної сполуки формули (Ia) для одержання сполуки формули (iii),



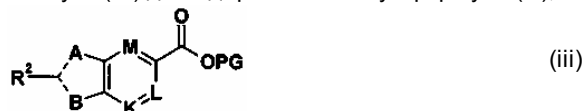
у якій A, R², B, K, L, M і PG є такими, як визначено в тексті заявки, спосіб включає:

а) взаємодію в присутності металевого катализатора (наприклад, такого як Pd, Ni, Ru, Cu), основи і добавки (наприклад, такої як фосфіновий ліганд, сіль міді, сіль літію, сіль амонію, CsF) у придатному розчиннику, проміжної сполуки (1a)



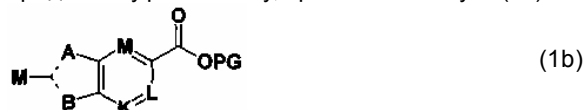
із сполукою R²-X, у якій R¹, R³, K, L, M і PG є такими, як визначено в тексті заявки, і X являє собою (але не обмежується вказаним): Sn(C₁-₆алкіл)₃, Sn(арил)₃, галогенід металу, B(OH)₂ і B(O(C₁-₆алкіл))₂, з одержанням при цьому сполуки формули (iii).

Як альтернатива одинадцятого аспекту даного винаходу пропонується застосування проміжної сполуки (Ib) для одержання сполук формули (iii),



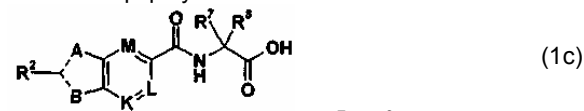
у якій A, R², B, K, L, M і PG є такими, як визначено в тексті заявки, спосіб включає:

б) взаємодію в присутності металевого катализатора (наприклад, такого як Pd, Ni, Ru, Cu), основи і добавки (наприклад, такої як фосфіновий ліганд, сіль міді, сіль літію, сіль амонію, CsF) у придатному розчиннику, проміжної сполуки (1b)



із сполукою R²-X', у якій X' являє собою галогенід, OSO₂(C₁-₆алкіл), OSO₂Ar, OSO₂CF₃ і подібні замісники, і M являє собою метал, такий як Li, Sn(C₁-₆алкіл)₃, Sn(арил)₃, B(OH)₂, B(OS(C₁-₆алкіл))₂, галогенід металу, з одержанням при цьому сполуки формули (iii).

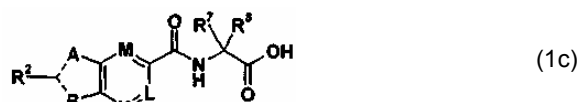
Відповідно до тринадцятого аспекту даного винаходу пропонується проміжна сполука, представлена формулою 1c:



у якій A, R, B, K, L, M, R⁷ і R⁸ є такими, як визначено в тексті заявки, або її сіль, або її похідне.

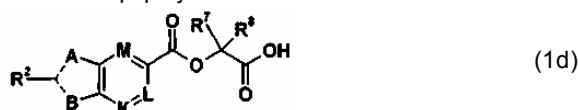
Відповідно до чотирнадцятого аспекту даного винаходу пропонується спосіб одержання сполук формули I, який включає:

а) взаємодію в суміші, яка містить апротонний розчинник, або без розчинника, яка містить конденсуючий агент, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 170°C проміжної сполуки 1c:



з аміном Q-NH₂ з одержанням при цьому сполук формули I, у якій A, R², B, R⁷, R⁸, Q, K, L, M і Q є такими, як визначено в даному описі винаходу.

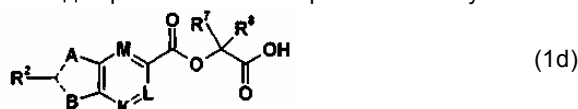
Відповідно до п'ятнадцятого аспекту даного винаходу пропонується проміжна сполука, представлена формулою 1d:



у якій A, R², B, K, L, M, R⁷ і R⁸ є такими, як визначено в тексті заявки, або її сіль, або її похідне.

Відповідно до шістнадцятого аспекту даного винаходу пропонується спосіб одержання сполук формули I, який включає:

а) взаємодію в суміші, яка містить придатний розчинник, або без розчинника, яка містить конденсуючий агент, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 170°C проміжної сполуки 1d:



з аміном Q-NH₂ з одержанням при цьому сполук формули I, у якій A, R², B, R⁷, R⁸, Q, K, L і M є такими, як визначено в тексті заявки.

Відповідно до сімнадцятого аспекту даного винаходу пропонується спосіб лікування або запобігання інфікування вірусом гепатиту C у ссавців, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі в сполученні з іншим агентом проти вірусу гепатиту C

Докладний опис винаходу

Використовувана термінологія

Якщо не вказано інше, використовуються наступні визначення.

При використанні в тексті заявки терміни "(C₁-₃)алкіл", "(C₁-₄)алкіл" або "(C₁-₆)алкіл", що використовуються окремо або разом з іншим радикалом, як передбачається, означають ациклічні алкільні радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які містять до трьох, чотирьох або шести атомів вуглецю, відповідно. Приклади таких радикалів включають метил, етил, пропіл, бутіл, гексил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил.

При використанні в тексті заявки термін "(C₂-₆)алкеніл", що використовується окремо або разом з іншим радикалом, як передбачається, 5 позначає ненасичений ациклічний алкільний радикал з лінійним ланцюгом, який містить від двох до шести атомів вуглецю.

При використанні в тексті заявки термін "(C₂-₆)алкініл", що використовується окремо або разом з іншою групою, як передбачається, позначає ненасичений sp-гібридизований ациклічний радикал з лінійним ланцюгом, який містить від двох до шести атомів вуглецю.

При використанні в тексті заявки термін "(C₃-₇)циклоалкіл", що використовується окремо або

разом з іншим радикалом, означає циклоалкільний радикал, який містить від трьох до семи атомів вуглецю, цей термін включає циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

При використанні в тексті заявки термін "(C₅₋₇)циклоалкеніл", що використовується окремо або разом з іншим радикалом, позначає ненасичений циклічний радикал, який містить від п'яти до семи атомів вуглецю.

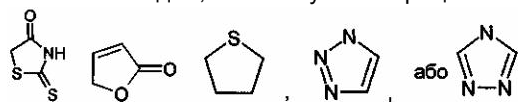
При використанні в тексті заявки термін "захисна група для карбоксигрупи" стосується захисної групи, яка може бути використана при здійсненні взаємодії, такі групи перераховані в: [Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981), а також у: "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol.3, Academic Press, New York (1981)], включені в даний опис як посилання.

α-Карбоксильну групу залишку з кінцевим С-атомом звичайно захищають і використовують у вигляді складноєфірної групи (CPG), яку можна видалити з одержанням при цьому групи карбонової кислоти. Захисні групи, які можуть бути використані, включають: 1) алкілові складні ефіри, наприклад, такі як метиловий, триметилсилілетиловий і трет-бутиловий, 2) аралкілові складні ефіри, наприклад, такі як бензиловий і заміщений бензиловий, або 3) складноєфірні групи, які можуть бути відщеплені при обробці м'якою основою або м'якими відновлюючими засобами, наприклад, такі як трихлоретилова і фенацилова складноєфірні групи.

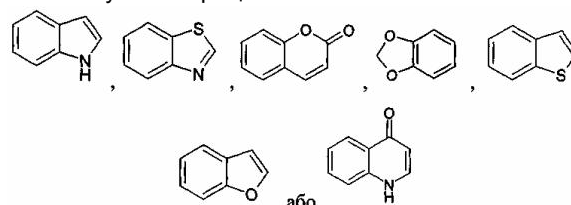
При використанні в тексті заявки термін "арил", або "6- або 10-членний арил", що використовується окремо або разом з іншим радикалом, означає ароматичний радикал, який містить шість або десять атомів вуглецю, наприклад фенол або нафтил.

При використанні в тексті заявки термін "гетероатом" означає O, S або N.

При використанні в тексті заявки термін "гетероцикл", що використовується окремо або разом з іншим радикалом, означає моновалентний радикал, отриманий за допомогою видалення атома вуглецю з п'яти-, шести-, або семичленного насиченого або ненасиченого (включаючи ароматичний) гетероциклу, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Крім того, термін "гетероцикл" при використанні в тексті заявки означає гетероцикл, відповідно до наведеного вище визначення, спряжений з одним або більше іншим циклом, який може бути або гетероциклом, або яким-небудь іншим циклом. Приклади таких гетероциклів включають, але не обмежуються вказаним, піролідін, тетрагідрофуран, тіазолідін, пірол, тіофен, кумарин, гідантоїн, діазепін, 1Н-імідазол, ізоксазол, тіазол, тетразол, піперидин, 1,4-діоксан, 4-морфолін, піридин, піридин-N-оксид, піримідин, тіазоло[4,5-b]-піридин, хінолін або індол, або наступні гетероцикли:



При використанні в тексті заявки термін "9- або 10-членний гетеробіцикл" або "гетеробіцикл", що використовується окремо або разом з іншим радикалом, означає гетероцикл, відповідно до наведеного вище визначення, спряжений з одним або більше іншим циклом, який може бути або гетероциклом, або яким-небудь іншим циклом. Приклади таких гетероциклів включають, не обмежуючись вказаним, тіазоло[4,5-b]-піридин, хінолін або індол, або наступні гетероцикли:



При використанні в тексті заявки термін "Het" означає 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 9- або 10-членний гетеробіцикл, який містить, де це можливо, від 1 до 5 гетероатомів, вибраних з O, N і S.

При використанні в тексті заявки термін "галоген" означає атом галогену і включає фтор, хлор, бром і йод.

При використанні в тексті заявки термін "галогеналкіл", як передбачається, означає алкіл, як це визначено вище, у якому кожен атом водню може бути послідовно замінений атомом галогену, наприклад, CH₂Br або CF₃.

При використанні в тексті заявки термін "галогенід металу", як передбачається, означає будь-який метал, який зв'язаний з атомом галогену, і який призначений для використання в реакції крос-сполучення, яка каталізується металами. Приклади таких галогенідів металів включають, але не обмежуються вказаним, -MgCl, -CuCl, або -ZnCl і подібні до них галогеніди.

При використанні в тексті заявки термін "OH" означає гідроксильну групу. Фахівцю в даній галузі техніки добре відомо, що гідроксильна група може бути замінена еквівалентними функціональними групами. Приклади таких еквівалентних функціональних груп, які розглядаються відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються вказаним, прості ефірні групи, сульфгідрильні групи, і первинні, вторинні і третинні аміногрупи.

При використанні в тексті заявки термін "SH" означає сульфгідрильну групу. Передбачається, що в рамках даного винаходу, незалежно від того, присутня група "SH" чи група "SR", вона також може бути замінена групою в будь-якому іншому придатному стані окислення, наприклад, такою групою, як SOR, SO₂R або SO₃R.

Передбачається, що термін "заміщений", у тому випадку, коли він використовується у відношенні радикала, який містить більш ніж один фрагмент, такого як C₁₋₆алкіл-арил, або C₁₋₆алкіл-Het, означає заміщення, що стосується обох фрагментів, тобто як алкіл, так і арил або фрагменти Het можуть бути заміщені певними замісниками.

При використанні в тексті заявки термін "CO-OH" означає групу карбонової кислоти. Фахівцям у даній галузі техніки добре відомо, що групи карбо-

нової кислоти можуть бути замінені еквівалентними функціональними групами. Приклади таких еквівалентних функціональних груп, які розглядаються відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються вказаним, складноефірні групи, амідні групи, групи боронових кислот або тетразольні групи.

При використанні в тексті заявки термін "еквівалентна функціональна група" як передбачається, означає фрагмент або його заміщене функціональне похідне, які можуть бути замінені іншим фрагментом, який має подібні електронні властивості, аналогічні гібридизацію і реакційну здатність.

При використанні в тексті заявки термін "катализатор на основі металу", як передбачається, означають метал, наприклад, такий як паладій (0) або паладій (2), який зв'язується з групою, що відщеплюється, і призначений для використання в реакції крос-сполучення. Приклади таких катализаторів на основі паладію включають, але не обмежуються вказаним, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, Pd/C , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 і подібні до них катализатори. Альтернативні сполуки металу, які можуть каталізувати реакції крос-сполучення, включають, але не обмежуються вказаним, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ або NiCl_2 .

При використанні в тексті заявки термін "похідне", як передбачається, означає "детектовану мітку", "афінну мітку" або "фотореактивну групу". Термін "детектована мітка" означає будь-яку групу, яка може зв'язуватися з полімеразою або із сполукою, яка є предметом даного винаходу, причому таку, що в тому випадку, коли сполука приєднується до мішені - полімерази, така мітка дозволяє здійснити прямо або посередньо розпізнавання сполуки, таким чином, що можливо знайти, виміряти і визначити кількість сполуки. Приклади таких "міток", як передбачається, включають, але не обмежуються вказаним, флуоресцентні мітки, хемілюмінесцентні мітки, колориметричні мітки, ферментативні маркери, радіоактивні ізомери й афінні мітки, наприклад, такі як біотин. Ці мітки приєднують до сполуки або до полімерази відповідно до добре відомих методик. Термін "афінна мітка" означає ліганд (який приєднується до полімерази або до сполуки, яка є предметом даного винаходу), сильна спорідненість якого до рецептора може бути використана для того, щоб виділити з розчинного об'єкта, до якого приєднався ліганд. Приклади таких лігандів включають біотин або його похідне, поліпептид на основі гістидину, поліаргінін, амілозний фрагмент сахариду або певний епітоп, який розпізнається специфічними антитілами. Такі афінні мітки приєднують до сполуки або до полімерази відповідно до добре відомих методик.

Термін "фотореактивна група" означає групу, яка при активації під впливом світла трансформується з інертної групи в реакційноздатну, наприклад таку, як вільний радикал. Приклади таких груп включають, але не обмежуються вказаним, бензофенонові, азидні і подібні до них групи.

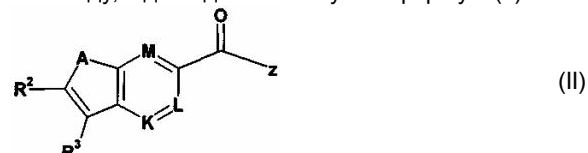
При використанні в тексті заявки термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає такі солі, які отримані з використанням фармацевтично прийнятних основ і нетоксичні. Приклади придатних основ включають холін, етаноламін і етилендіамін. В

обсяг даного винаходу також входять Na^+ , K^+ і Ca^{++} солі [див. також Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19], включене в даний опис як посилання).

Найбільш переважні варіанти здійснення винаходу

Ядро

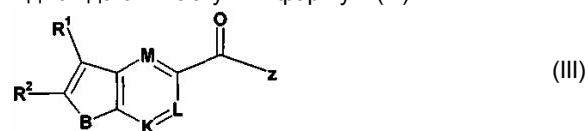
Переважно, сполуки, які є предметом даного винаходу, відповідають наступній формулі (II):



у якій, переважно, А означає О, S або NR^1 .

Більш переважно, А означає NR^1 .

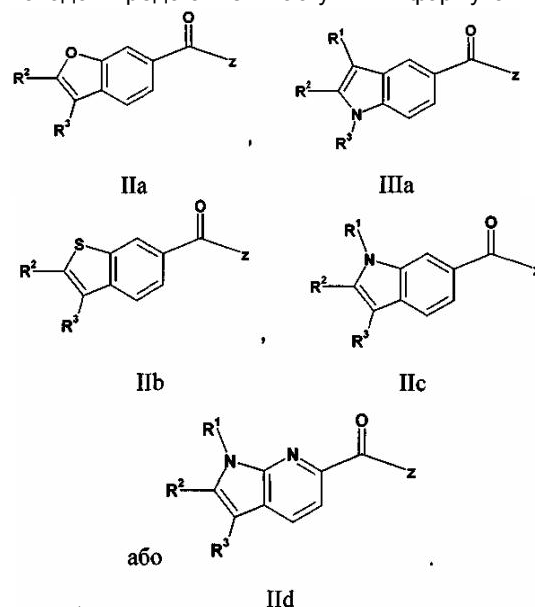
Переважно, сполуки згідно із даним винаходом відповідають наступній формулі (III):



у якій, переважно, В означає NR^3 .

Що стосується сполук формули (II) і (III), переважно, М, К і L означають СН або N. Більш переважно, М, К і L означають СН.

Більш переважно, сполуки згідно із даним винаходом представлені наступними формулами:



R^1 :

Переважно, R^1 вибирають із групи, яка складається з Н або (C_{1-6}) алкілу. Більш переважно, R^1 означає Н, CH_3 , ізопропіл або ізобутил. Навіть більш переважно, якщо R^1 означає Н або CH_3 . Найбільш переважно, R^1 означає CH_3 .

R^2 :

Переважно, R^2 означає $\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, де кожен R^{22} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{5-7}) циклоалкеніл, 6- або 10-членний арил або Het, або обидва R^{22} зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу з атомом азоту, до якого вони приєднані;

або R^2 вибирають з: Н, галогену, (C_{1-6}) алкілу, галогеналкілу, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{5-7}) циклоалкенілу, 6- або 10-членного арилу або Het; де кожен вказаний алкіл, галогеналкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{5-7}) циклоалкеніл, арил або Het необов'язково заміщені радикалом R^{20} , де R^{20} визначають у такий спосіб:

- 1-4 замісники, які вибирають з галогену, NO_2 , ціано, азида, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NH(C_{1-6})$ алкілу або $C(=NH)NHCOC(C_{1-6})$ алкілу; або

- 1-4 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (C_{1-6}) алкіл або галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-8}) алкініл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

в) $OCOR^{105}$, де R^{105} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

г) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, де кожен R^{108} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} .

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, і R^{112} являє собою Н, CN, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het, $COOR^{115}$ або SO_2R^{115} , де R^{115} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{118} ковалентно зв'язаний з радикалом R^{119} і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

або R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{124} являє собою OH або $O(C_{1-6})$ алкіл, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил і (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

м) арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} , де R^{150} являє собою:

- 1-3 замісники, які вибирають з галогену, NO_2 , ціано або азида;

або

- 1-3 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (C_{1-6}) алкіл або галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-8}) алкініл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{160} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

г) SR^{108} , SO_3H , $SO_2N(R^{108})_2$ або $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, де кожен R^{108} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язаний один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} .

д) $NR^{111}R^{112}$, де R^{111} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, а R^{112} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, $COOR^{115}$ або SO_2R^{115} , де R^{115} являє собою (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} .

е) $NR^{116}COR^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожен являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані (C₁₋₆)алкіл і (C₃₋₇)циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} .

ж) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожен являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, або R^{118} ковалентно зв'язаний з радикалом R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} .

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

або R^{122} означає OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно представляє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} .

к) $COOR^{128}$, де R^{128} являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані (C₁₋₆)алкіл і (C₃₋₇)циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ; і

л) $CONR^{129}R^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з галогену, CN, C₁₋₆алкілу, галогеналкілу, $COOR^{161}$, OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ або $CON(R^{162})_2$, де R^{161} і кожен R^{162} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R^{162} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

Більш переважно, R^2 вибирають з арилу або Het, кожен з яких необов'язково монозаміщений або дизаміщений замісниками, які вибирають із групи, яка складається з галогену, галогеналкілу, N_3 або

а) (C₁₋₆)алкілу, необов'язково заміщеного групами OH, O(C₁₋₆)алкіл або SO_2 (C₁₋₆алкіл);

б) (C₁₋₆)алкокси;

д) $NR^{111}R^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або R^{112} являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил або (C₁₋₆)алкіл-Het; або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому азотвмісного гетероциклу, кожен із вказаних алкілу, циклоалкілу, арилу, Het, алкіл-арилу або алкіл-Het необов'язково заміщений галогеном або:

- OR^{2h} або $N(R^{2h})_2$, де кожен R^{2h} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, або обидва R^{2h} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому азотвмісного гетероциклу;

е) $NHCOR^{117}$, де R^{117} являє собою (C₁₋₆)алкіл, O(C₁₋₆)алкіл або O(C₃₋₇)циклоалкіл;

і) CO-арилу; і

л) $CONH_2$, $CONH$ (C₁₋₆алкіл), CCN (C₁₋₆алкіл)₂, $CONH$ -арилу, або $CONHC$ ₁₋₆алкіл арилу.

Крім того, більш переважно, якщо R^2 являє собою арил або Het, кожен з яких необов'язково монозаміщений або дизаміщений замісниками, вибраними з групи, яка складається з наступних замісників: галоген, галогеналкіл, або

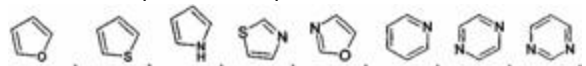
а) (C₁₋₆)алкілу, необов'язково заміщений групою OH, O(C₁₋₆)алкіл або SO_2 (C₁₋₆алкіл);

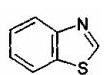
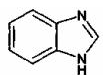
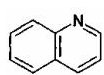
б) (C₁₋₆)алкокси; і

д) $NR^{111}R^{112}$, де обидва R^{111} і R^{112} незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або R^{112} являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆)алкіл-арил або (C₁₋₆)алкіл-Het; або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому азотвмісного гетероциклу, причому кожен вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, Het, алкіл-арил або алкіл-Het необов'язково заміщений галогеном або:

- OR^{2h} або $N(R^{2h})_2$, де кожен R^{2h} незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, або обидва R^{2h} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому азотвмісного гетероциклу.

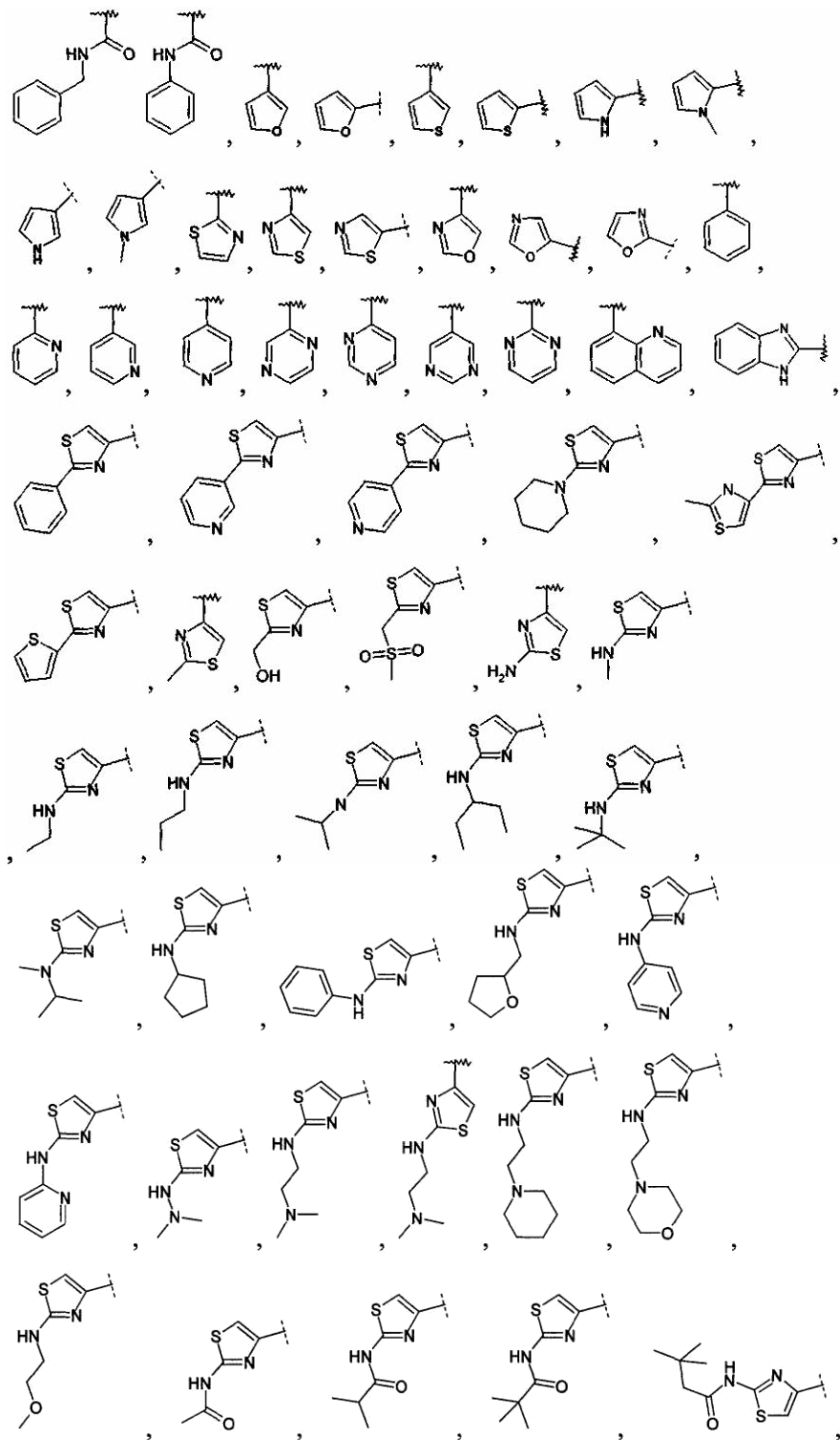
Навіть більш переважно, якщо R^2 означає феніл або гетероцикл, вибраний з:

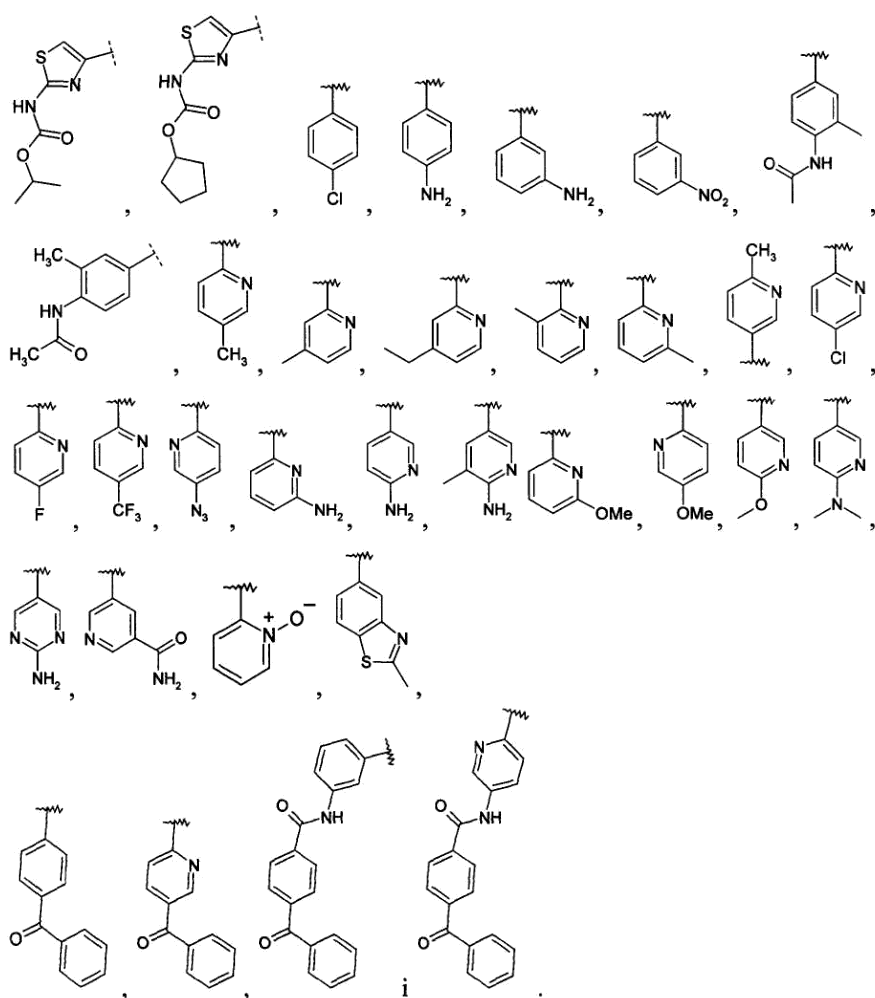




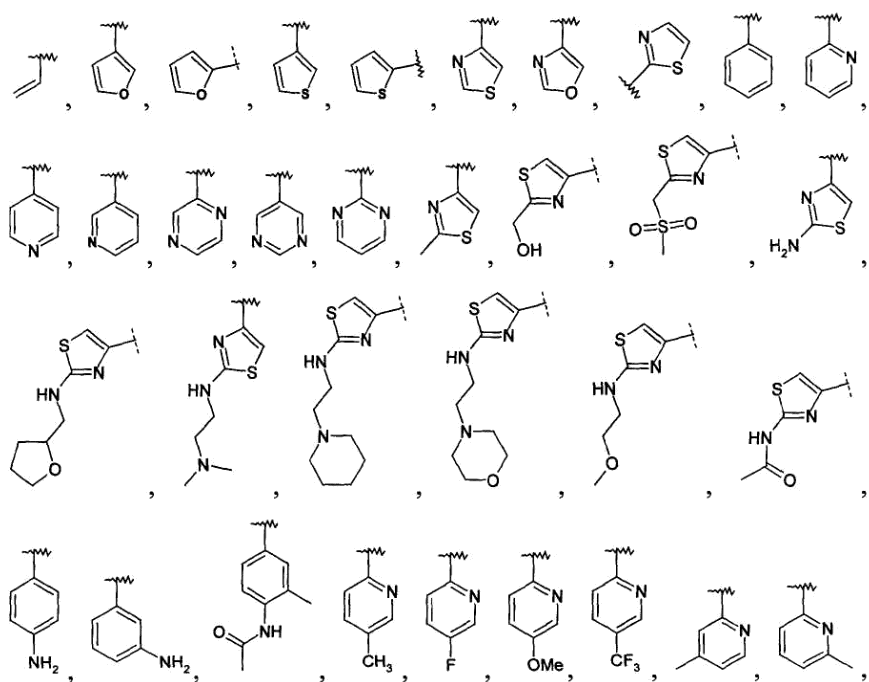
кожний з яких необов'язково заміщений таким чином, як визначено вище.

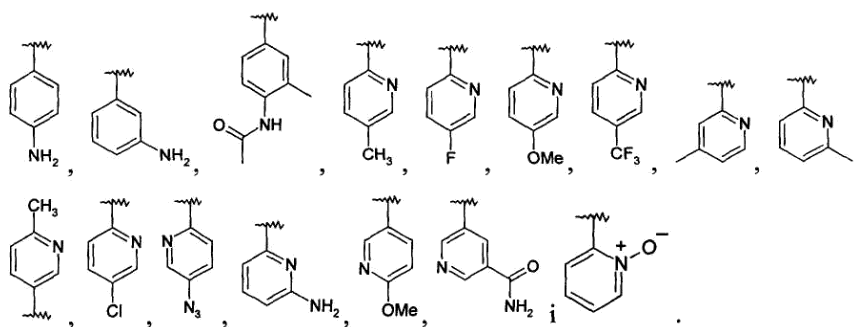
Далі, більш переважно, якщо R^2 вибирають із групи, яка складається з H, Br, CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$, H, Br, CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$,



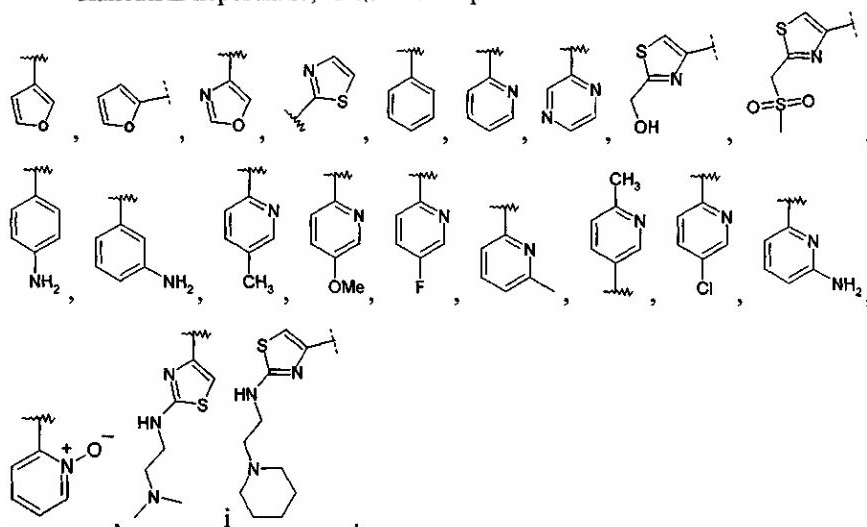


Ще більш переважно, якщо R² вибирають з





Найбільш переважно, якщо R^2 вибирають з



Переважно, R^3 вибирають з (C_{3-7}) циклоалкілу, (C_{3-7}) циклоалкенілу, (C_{6-10}) біциклоалкілу, (C_{6-10}) біциклоалкенілу, 6- або 10-членного арилу або Het. Більш переважно, якщо R^3 означає (C_{3-7}) циклоалкіл. Найбільш переважно, якщо R^3 означає циклопентил або циклогексил.

 $X:$

Переважно, Y^1 означає 0.

Z:

Переважно, Z означає OR^6 , де R^6 являє собою (C₁₋₆алкіл)арил, заміщений

- 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R^{150a}, галогеналкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, C₃₋₇спіроциклоалкіл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₈)алкініл, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані галогеналкіл, циклоалкіл, спіроциклоалкіл, алкеніл, алкініл і алкіл-циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰, де R^{150a} є таким же, 20 як і R¹⁵⁰, але не приймає значення COOR^{150b} , $\text{N(R}^{150b})_2$, $\text{NR}^{150b}\text{C(O)R}^{150b}$, OR^{150b} , SR^{150b} , $\text{SO}_2\text{R}^{150b}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{150b})_2$, де R^{150b} являє собою H або незаміщений C₁₋₆алкіл;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою $(C_{1-6} \text{ алкіл})$, заміщений радикалом R^{150} , (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, $(C_{1-6} \text{ алкіл})$ арил або $(C_{1-6} \text{ алкіл})$ Het, причому вказані циклоалкіл,

арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het не-
обов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SR^{108a} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108a})_2$ або $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ $\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, де кожен R^{108} незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6}$ алкіл)арил або $(\text{C}_{1-6}$ алкіл) Het , або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het , $(\text{C}_{1-6}$ алкіл)арил або $(\text{C}_{1-6}$ алкіл) Het або гетероцикл необов'язково замінює радикалом R^{150} , де R^{108a} є таким же, як і R^{108} , але не приймає значення H або незаміщений C_{1-6} алкіл;

д) $\text{NR}^{11}\text{R}^{112}$, де R^{111} являє собою Н, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ арил або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ Het, і R^{112} являє собою Н, CN , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ арил, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ Het, за умови, що в тому випадку, коли R^{111} означає Н або незаміщений алкіл, R^{112} не приймає значення Н або незаміщений алкіл, або R^{112} також означає COOR^{115} або $\text{SO}_2\text{R}^{115a}$, де R^{115} являє собою Н, $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$, $(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}-(\text{C}_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het , $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ арил або $(\text{C}_{1-6})\text{алкіл}$ Het, і R^{115a} є таким же, як і R^{115} , але не приймає значення Н або незаміщений алкіл, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з

атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою (C₁₋₆алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язаний з R¹¹⁹ і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H або C₁₋₆алкіл, а R¹²² означає OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл), або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою (C₁₋₆)алкіл, заміщений радикалом R¹⁵⁰, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, за умови, що в тому випадку, коли R¹²⁹ означає H або незаміщений алкіл, R¹³⁰ не приймає значення H або незаміщений алкіл, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

м) арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ являє собою:

-1-3 замісники, які вибирають з галогену або азидо; або

-1-3 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆) алкіл або галогеналкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, C₃₋₇спіроциклоалкіл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₈)алкініл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алил), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, а R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R ковалентно зв'язані один з

з) $NR^{121}COCOR^{122}$, де R^{121} являє собою H , $(C_{1-6})алкіл$ і R^{122} являє собою OR^{123} або $N(R^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою H , $(C_{1-6})алкіл$, арил або Het , або R^{124} являє собою OH або $O(C_{1-6})алкіл$, причому вказані алкіл, арил і Het необов'язково замінені радикалом R^{160} .

к) тетразол, COOR^{128} , де R^{128} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений радикалом R^{160} ; і

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, арил або Het, причому вказані алкіл, арил і Het необов'язково заміщені радикалом R^{160} ; і

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN, C_{1-6} алкілу, галогеналкілу, COOR^{161} , SO_3H , $\text{SO}_2\text{R}^{161}$, OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ або $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, де R^{161} і R^{162} є такими, як визначено вище.

Навіть більш переважно, якщо Z означає OR^6 , де R^6 являє собою (C_{2-6}) алкеніл, (C_{1-6}) алкіл-Het, причому вказані алкеніл або алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{60} , де R^{60} являє собою:

- 1-4 замісники, які вибирають з галогену; або

- 1-4 замісники, які вибирають з:

а) (C_{1-6}) алкілу або галогеналкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, C_{3-7} спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C_{2-6}) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} .

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою Н, (C_{1-6}) аліл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} .

г) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ або $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, де кожен R^{108} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{108} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} .

д) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, де R^{111} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, а R^{112} являє собою Н, CN, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het, COOR^{115} або $\text{SO}_2\text{R}^{115}$, де R^{115} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва радикали R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

е) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

ж) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{118} ковалентно зв'язаний з R^{119} і з атомом азоту, до якого вони приєднані з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} .

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений радикалом R^{150} , і R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або R^{124} являє собою OH або $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ алкіл) або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

і) COR^{127} , де R^{127} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} .

к) COOR^{128} , де R^{128} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, причому вказані (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил і (C_{1-6}) алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил, (C_{1-6}) алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

м) арилу, Het, (C_{1-6}) алкіл)арилу або (C_{1-6}) алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ; де R^{150} визначають як:

- 1-3 замісники, які вибирають з галогену або азидо; або

- 1-3 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (C_{1-6}) алкіл або галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, C_{3-7} спіроциклоалкіл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C_{1-6}) алкеніл, (C_{2-8}) алкініл, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{160} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл)арил або (C_{1-6}) алкіл)Het, при-

чому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, а R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язаний з радикалом R¹¹⁹ і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H або (C₁₋₆алкіл, не обов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, а R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл), або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

к) тетразол, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰; і

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-5 циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SR¹⁶¹, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожен R¹⁶² незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

Навіть більш переважно, якщо R⁶⁰ означає:

- 1-4 замісники, які вибирають з галогену; або
- 1-4 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆) алкіл або галогеналкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, C₃₋₇спіроциклоалкіл, який не обов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₈)алкініл, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, кожний з яких не обов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het не обов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SO₃H, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл) або арил, причому вказані алкіл і арил не обов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, (C₁₋₆алкіл), COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆алкіл) або (C₁₋₆алкіл)арил, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл не обов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, арил або Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, арил або Het не обов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), арил або Het, при-

вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою Н, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, (C_{1-6}) арил, (C_{3-7}) циклоарил, (C_{1-6}) гетероарил, (C_{3-7}) гетероцикл.

6) алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил, (С₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з: тетразолу, галогену, CN, С₁₋₆алкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожен R¹⁶² незалежно являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

Більш переважно, R⁶ являє собою (С₂₋₆)алкеніл, арил, Het, (С₁₋₆)алкіл-арил, (С₁₋₆)алкіл-Het, де всі вказані алкеніл, арил, Het, алкіл-арил або алкіл-Het необов'язково заміщені:

- 1-4 замісниками, які вибирають з галогену, NO₂, ціано, азидо; або

- 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників:

а) (С₁₋₆)алкілу або галогеналкілу, (С₃₋₇)циклоалкілу, С₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (С₂₋₆)алкенілу, (С₂₋₈)алкінілу, (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (С₁₋₆алкіл), (С₃₋₇)циклоалкіл, або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SH, S(С₁₋₆алкіл), SO₃H, SO₂NH(С₁₋₆алкіл) або SO₂NHC(O)С₁₋₆алкіл;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил, (С₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (С₁₋₆)алкіл, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл або

гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл, циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (С₁₋₆алкіл) або (С₃₋₇)циклоалкіл, або R¹²⁴ являє собою OH або O(С₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил і (С₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил, і (С₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

м) арилу, Het, (С₁₋₆алкіл)арилу або (С₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰; і де R¹⁵⁰ вибирають з:

- 1-3 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо;

- 1-3 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) (С₁₋₆) алкіл або галогеналкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, С₃₋₇спіроциклоалкіл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (С₂₋₆)алкеніл, (С₂₋₈)алкініл, (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (С₁₋₆алкіл), (С₃₋₇)циклоалкіл, або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

г) SH, S(С₁₋₆алкіл), SO₃H, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил або (С₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (С₁₋₆алкіл)арил, (С₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (С₁₋₆)алкіл, (С₃₋₇)циклоалкіл, або (С₁₋₆)алкіл-(С₃₋₇)циклоалкіл, арил,

Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰; і

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалент-

но зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-5 циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з наступних замісників: тетразол, галоген, CN, C₁₋₆алкіл, галогеналкіл, COOR¹⁶¹, SO₃H, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і R¹⁶² незалежно являють собою H або (C₁₋₆алкіл).

Найбільш переважно, R⁶ являє собою C₂₋₆алкеніл, феніл, (C₁₋₆алкіл-арил), (C₁₋₆алкіл-Het, де вказані алкеніл, феніл і алкільна частина вказаних алкіл-арилу або алкіл-Het необов'язково заміщена 1-3 замісниками, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆алкіл) C₃₋₇спіроциклоалкіл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆алкеніл), кожний з яких необов'язково заміщений радикалом C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси, NH₂, NH(Me) або N(Me)₂;

д) NHR¹¹², де R¹¹² являє собою арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

к) COOH;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇циклоалкіл), (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

м) феніл або Het, обидва необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰ і де R¹⁵⁰ вибирають з:

- 1 або 2 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо;

- 1 або 2 замісників, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆алкіл) або (C₂₋₆алкеніл), обидва необов'язково заміщені групою COOH або CONH₂;

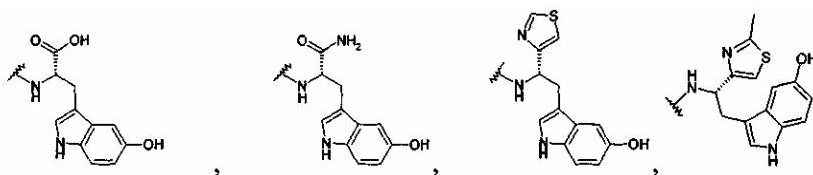
б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H або (C₁₋₆алкіл), необов'язково заміщеною групою COOH;

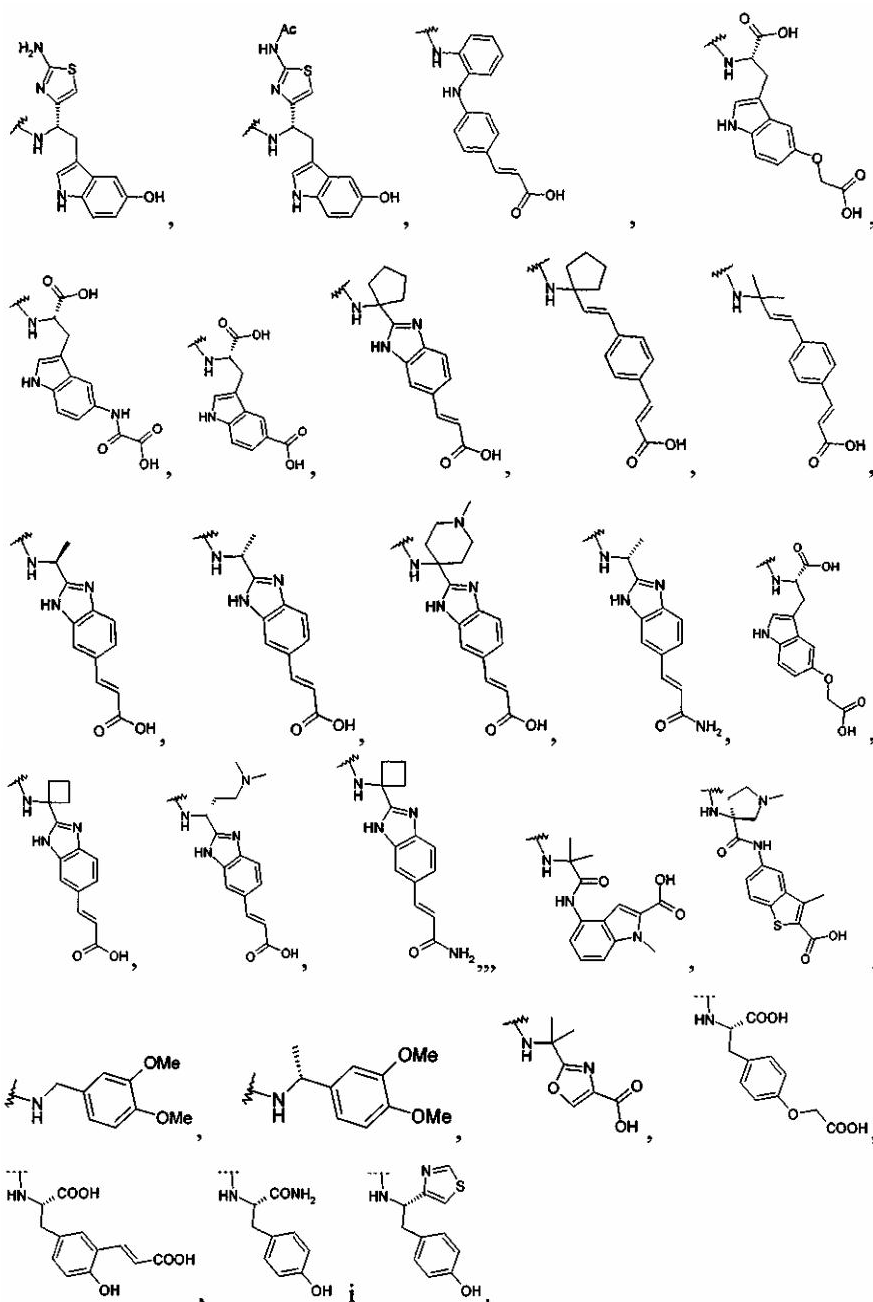
з) NHCOCOOH;

к) COOH; і

л) CONH₂.

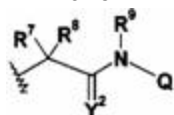
Переважно, Z являє собою





Діаміди:

Найбільш переважно, R^6 являє собою:



де, переважно, R^7 і R^8 кожен незалежно являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл-Het, де вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл-Het необов'язково заміщені радикалом R^{70} ; або

R^7 і R^8 ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому другого (C_{3-7}) циклоалкілу або 4, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з O, N і S;

або в тому випадку, коли Z являє собою $N(R^{6a})R^6$, або R^7 або R^8 ковалентно приєднаний до радикала R^{6a} з утворенням азотвмісного 5- або 6-членного гетероциклу; де R^{70} вибирають з:

- 1-4 замісників, які вибирають з галогену, NO_2 , ціано, азидо; або

-1-4 замісників, які вибирають з наступних замісників:

а) (C_{1-6}) алкілу або галогеналкілу, (C_{3-7}) циклоалкілу, C_{3-7} спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C_2-6) алкенілу, (C_{2-8}) алкінілу, (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл,

арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,
 г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно приєднаний до радикала R¹¹⁹ і до атома азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰, і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, у яких R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-

членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

і) COR¹²⁷, де R¹²⁷ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰.

м) арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де, R¹⁵⁰ вибирають з:

-1-3 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано, азидо; або

-1-3 замісників, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆)алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰.

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂, де R¹⁰⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл) або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл, і R¹¹² являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл) або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані (C₁₋₆)алкіл або (C₃₋₇)циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰.

ж) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H , (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл; або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} являє собою H , (C_{1-6}) алил або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

або R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алил або (C_{3-7}) циклоалкіл, або R^{124} являє собою OH або $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ алкіл), або обидва R^{124} ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ,

к) тетразолу, COOR^{128} , де R^{128} являє собою H , (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, причому вказані (C_{1-6}) алкіл і (C_{3-7}) циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R^{160} , і

л) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, де R^{129} і R^{130} незалежно являють собою H , (C_{1-6}) алкіл або (C_{3-7}) циклоалкіл, або обидва R^{129} і R^{130} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{160} ;

де R^{160} визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN , C_{1-6} алкілу, галогеналкілу, COOR^{161} , OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ або $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, де R^{161} і кожен R^{162} незалежно являє собою H або (C_{1-6}) алкіл.

Більш переважно, R^7 і R^8 кожен незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het , (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл- Het , кожний з яких необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які вибирають з галогену або з наступних замісників:

а) (C_{1-6}) алкіл; і

б) $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$, COR^{8a} , або SO_2R^{8a} COOR^{8a} , COCOR^{8a} , $\text{CON}(\text{R}^{8a})_2$, $\text{COCON}(\text{R}^{8a})_2$, де кожен R^{8a} або $\text{R}^{8a'}$ незалежно являють собою H , (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл; або кожний з R^{8a} , незалежно, ковалентно зв'язаний один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або $\text{R}^{8a'}$ незалежно являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл або (C_{1-6}) алкіл- (C_{3-7}) циклоалкіл,

або R^7 і R^8 ковалентно зв'язані один з одним з утворенням (C_{3-7}) циклоалкілу, 4-, 5- або 6-членного гетероциклу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з O , N і S .

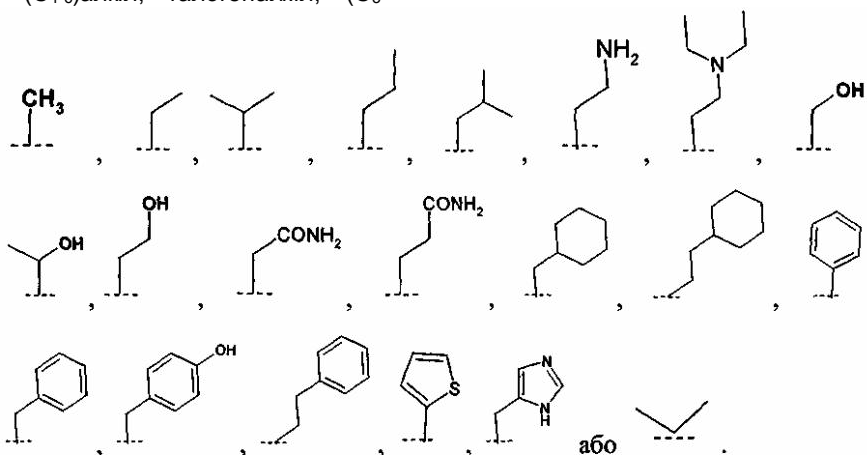
Найбільш переважно, R^7 і R^8 кожен незалежно являє собою H , (C_{1-6}) алкіл, галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het , (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл- Het ; або R^7 і R^8 ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, піролідину, піперидину, тетрагідрофурану, тетрагідропірану або пентаметилсульфіду;

де вказані алкіл, галогеналкіл, (C_{3-7}) циклоалкіл, 6- або 10-членний арил, Het , (C_{1-6}) алкіл-арил, (C_{1-6}) алкіл- Het , циклопропіл, циклобутил, циклопентил, піролідін, піперидин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран або пентаметилсульфід необов'язково є монозаміщеними замісниками, вибраними з:

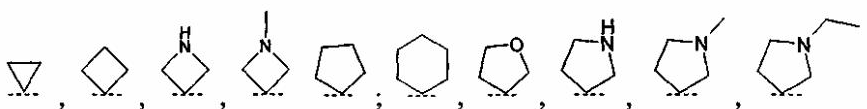
а) (C_{1-6}) алкілу; і

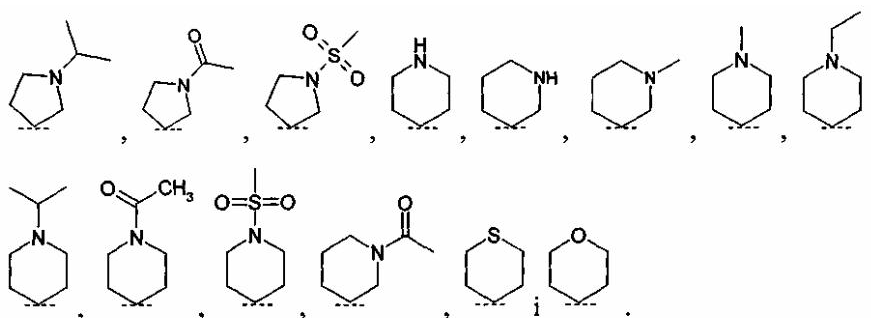
б) NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH})_2$, COCH_3 або SO_2CH_3 .

Більш переважно, R^7 і R^8 вибирають з:

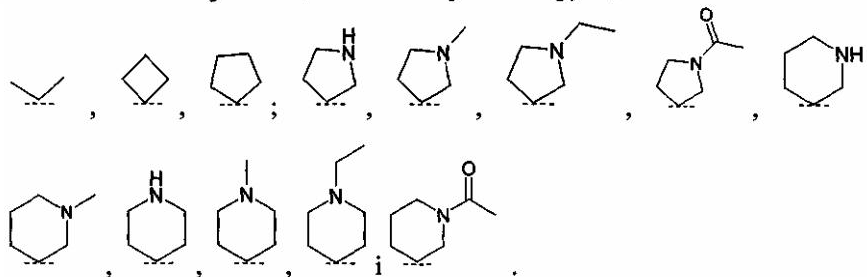


R^7 і R^8 разом утворюють





Найбільш переважно, R^7 і R^8 вибирають із групи, яка складається з:

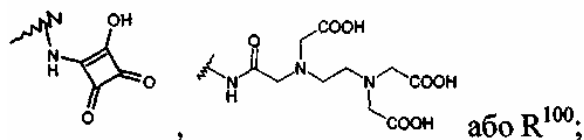


R^9 :

Переважно, R^9 означає H, або R^9 ковалентно зв'язаний або з R^7 , або з R^8 з утворенням при цьому 5- або 6-членного гетероциклу. Більш переважно, R^9 означає H.

Q:

Переважно, Q означає 6- або 10-членний арил, Het, $(C_{1-6}\text{алкіл})\text{арил}$ або $(C_{1-6}\text{алкіл})\text{Het}$, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом:



де R^{100} означає:

- 1-4 замісники, які вибирають з галогену, NO_2 , ціано або азида; або
- 1-4 замісники, які вибирають з наступних замісників:

а) $(C_{1-6})\text{алкіл}$ у або галогеналкіл, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$ у, $(C_{2-6})\text{алкеніл}$ у, $(C_{2-6})\text{алкініл}$ у, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$ у, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ;

б) OR^{104} , де R^{104} являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$ необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

г) SR^{108} , де R^{108} являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R^{150} ;

д) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, де R^{111} являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, і R^{112} являє собою H, CN, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, COOR^{115} або $\text{SO}_2\text{R}^{115}$, де R^{115} являє собою $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$,

або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, або обидва R^{111} і R^{112} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

е) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, де R^{116} і R^{117} кожний являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, причому вказані $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$ необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

ж) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, де R^{118} , R^{119} і R^{120} кожний являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, або R^{118} ковалентно приєднаний до радикала R^{119} і до атома азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; або R^{119} і R^{120} ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу;

вказані алкіл, циклоалкіл, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$ або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

з) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, де R^{121} і R^{122} кожний являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, 6- або 10-членний арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{арил})$ або $(C_{1-6})\text{алкіл}(\text{Het})$ необов'язково заміщені радикалом R^{150} ;

або R^{122} являє собою OR^{123} або $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, де R^{123} і кожен R^{124} незалежно являє собою H, $(C_{1-6})\text{алкіл}$, $(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$, або $(C_{1-6})\text{алкіл}-(C_{3-7})\text{циклоалкіл}$,

7) циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл), або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰,

м) арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ вибирають з:

- 1-3 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо;

або

- 1-3 замісників, які вибирають з:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, C₃₋₇спіроциклоалкілу, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл), арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з

атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁸ ковалентно зв'язаний з радикалом R¹¹⁹ і з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

де R¹⁶⁰ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з тетразолу, галогену, CN, C₁₋₆балкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SR¹⁶¹, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і кожен R¹⁶² незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно

но зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

Більш переважно, Q являє собою 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)-Het, кожний з яких необов'язково заміщений:

- 1-4 замісниками, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо; або

- 1-4 замісниками, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

д) NR¹¹⁰R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, і R¹¹² являє собою H, CN, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹¹¹ і R¹¹² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, і R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і кожен R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл) або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним і з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл 5 необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил і (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил, (C₁₋₆алкіл)Het і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰;

м) арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰, де R¹⁵⁰ переважно вибирають з:

- 1-3 замісників, які вибирають з галогену, NO₂, ціано або азидо; або

- 1-3 замісників, які вибирають з наступних замісників:

а) (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил і Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

в) OCOR¹⁰⁵, де R¹⁰⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

г) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ або SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, де кожен R¹⁰⁸ незалежно являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або обидва R¹⁰⁸ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰;

д) NR¹¹¹R¹¹², де R¹¹¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, і R¹¹² являє собою H, (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, COOR¹¹⁵ або SO₂R¹¹⁵, де R¹¹⁵ являє собою (C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, або обидва R¹¹¹ і R¹¹²

ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

е) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, де R¹¹⁶ і R¹¹⁷ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл)-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₁₋₆алкіл)-(C₃₋₇)циклоалкіл, арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

ж) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁸, R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл, або R¹¹⁹ і R¹²⁰ ковалентно зв'язаний один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу; вказані алкіл, циклоалкіл або гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

з) NR¹²¹COCOR¹²², де R¹²¹ являє собою H, (C₁₋₆алкіл), необов'язково заміщений радикалом R¹⁶⁰, або R¹²² являє собою OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і R¹²⁴ незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл) або (C₃₋₇)циклоалкіл, або R¹²⁴ являє собою OH або O(C₁₋₆алкіл), або обидва R¹²⁴ ковалентно зв'язані один з одним з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

к) тетразолу, COOR¹²⁸, де R¹²⁸ являє собою H, (C₁₋₆алкіл) або (C₃₋₇)циклоалкіл, причому вказані (C₁₋₆алкіл) і (C₃₋₇)циклоалкіл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰, і

л) CONR¹²⁹R¹³⁰, де R¹²⁹ і R¹³⁰ незалежно являють собою H, (C₁₋₆алкіл) або (C₃₋₇)циклоалкіл, або обидва R¹²⁹ і R¹³⁰ ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного 15 насиченого гетероциклу, причому вказані алкіл, циклоалкіл і гетероцикл необов'язково заміщені радикалом R¹⁶⁰,

де R¹⁶ визначають як 1 або 2 замісники, які вибирають з: тетразолу, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, галогеналкілу, COOR¹⁶¹, SO₃H, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² або CON(R¹⁶²)₂, де R¹⁶¹ і R¹⁶² незалежно являє собою H, (C₁₋₆алкіл), (C₃₋₇)циклоалкіл або (C₁₋₆алкіл)-(C₃₋₇)циклоалкіл; або обидва R¹⁶² ковалентно зв'язані один з одним і з атомом азоту, до якого вони обидва

приєднані, з утворенням при цьому 5-, 6- або 7-членного насиченого гетероциклу.

Найбільш переважно, Q означає 6- або 10-членний арил або Het, обидва необов'язково заміщені:

-1-3 атомами галогену, NO₂, ціано, азидо; або

- 1-3 замісниками, які вибирають з наступних

замісників:

а) перший (C₁₋₆) алкіл або галогеналкіл, перший (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₈)алкініл, (C₁₋₆) алкіл-(C₃₋₇)циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений радикалом R¹⁵⁰,

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ означає H, (C₁₋₆алкіл);

г) SO₂NHR¹⁰⁸, де R¹⁰⁸ означає H або (C₁₋₆)алкіл;

д) NR¹¹¹R¹¹², де обидва R¹¹¹ і R¹¹² незалежно являють собою H або (C₁₋₆)алкіл;

е) NHCOR¹¹⁷, де R¹¹⁷ означає H або (C₁₋₆)алкіл;

ж) NHCONR¹¹⁹R¹²⁰, де R¹¹⁹ і R¹²⁰ кожний являє собою незалежно H або (C₁₋₆)алкіл;

з) NHCOCOR¹²², де R¹²² означає OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, де R¹²³ і R¹²⁴ незалежно являє собою H або (C₁₋₆алкіл);

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ означає H, (C₁₋₆)алкіл;

л) CONHR¹³⁰, де R¹³⁰ означає H, (C₁₋₆)алкіл;

м) 6- або 10-членний арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het, причому вказані арил, Het, (C₁₋₆алкіл)арил або (C₁₋₆алкіл)Het необов'язково заміщені радикалом R¹⁵⁰; де, переважно, R¹⁵⁰ вибирають з:

- 1-3 атомів галогену; або

- 1-3 замісників, які вибирають з:

а) першого (C₁₋₆) алкілу або галогеналкілу, першого (C₃₋₇)циклоалкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₈)алкінілу, (C₁₋₆)алкіл-(C₃₋₇)циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений тетразолом, OR¹⁰², COOR¹⁰², де R¹⁰² означає H або (C₁₋₆)алкіл;

б) OR¹⁰⁴, де R¹⁰⁴ означає H, (C₁₋₆алкіл);

г) SO₂NHR¹⁰⁸, де R¹⁰⁸ означає H або (C₁₋₆)алкіл;

д) NR¹¹¹R¹¹², де обидва R¹¹¹ і R¹¹² незалежно являють собою H або (C₁₋₆)алкіл;

е) NHCOR¹¹⁷, де R¹¹⁷ означає H або (C₁₋₆)алкіл;

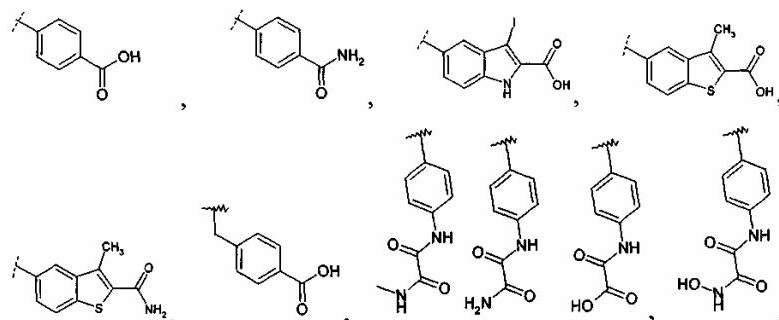
і

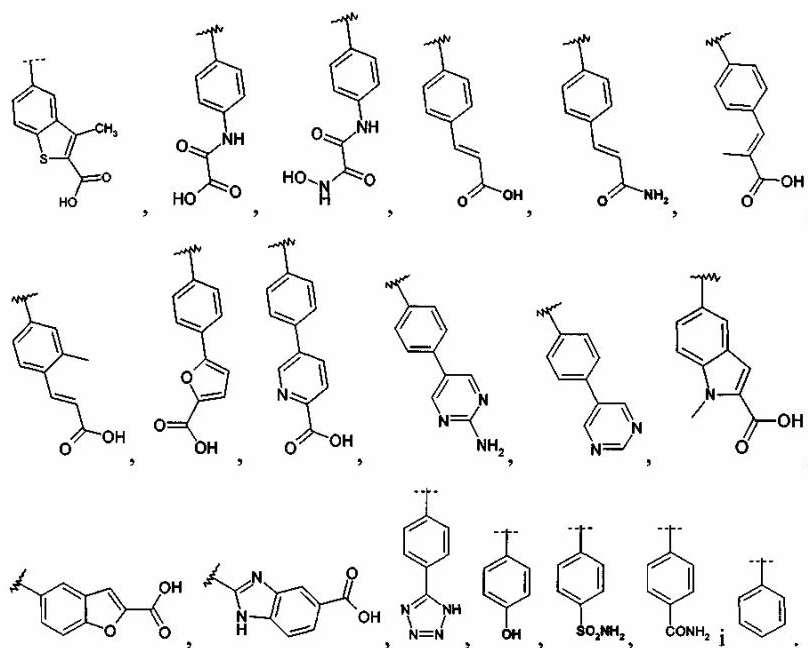
з) NHCOCOR¹²², де R¹²² означає OR¹²³ або N(R¹²⁴)₂, у якому R¹²³ і R¹²⁴ незалежно являє собою H або (C₁₋₆алкіл);

к) COOR¹²⁸, де R¹²⁸ означає H, (C₁₋₆алкіл); і

л) CONHR¹³⁰, де R¹³⁰ означає H, (C₁₋₆)алкіл.

Більш переважно, Q вибирають з наступних замісників:





Конкретні варіанти здійснення винаходу
В обсяг даного винаходу входять усі сполуки формули I, які представлені в таблицях 1 і 2.

Активність полімерази

Здатність сполук формули (I) інгібувати синтез РНК, який здійснюється під впливом РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С, може бути оцінена за будь-якою методикою, придатною для вимірювання активності РНК-залежної РНК-полімерази. Придатна методика описана в прикладах.

Специфічність активності РНК-залежної РНК-полімерази

Для того щоб показати, що сполуки, які є предметом даного винаходу, специфічно інгібують активність HCV-полімерази, сполуки були протестовані у відношенні інгібуючої активності за методикою з використанням ДНК-залежної РНК-полімерази.

У тому випадку, коли сполуку формули (I), або одну з її терапевтично прийнятних солей використовують як протівірусний агент, цю сполуку вводять перорально, місцево або системно ссавцям, наприклад, людям, кроликам або мишам, разом з наповнювачем, який включає один або більше фармацевтично прийнятний носій, кількісне співвідношення якого визначається розчинністю і хімічною природою сполуки, вибраним способом введення і загальноприйнятою біологічною практикою.

Для перорального введення сполука або терапевтично прийнятна сіль можуть використані для виготовлення за рецептурою одиничних дозованих форм, таких як капсули або таблетки, кожна з яких містить певну кількість активного інгредієнта, яка змінюється від приблизно 25 до 500мг, у фармацевтично прийнятному носії.

Для місцевого введення може бути виготовлена за рецептурою композиція, яка містить сполуку у фармацевтично прийнятному носії, із вмістом активного агента від 0,1 до 5 відсотків, переважно

0,5 до 5 відсотків. Такі композиції можуть знаходитися у формі розчину, крему або лосьйона.

У випадку парентерального введення сполуку формули (I) вводять внутрішньовенною або підшкірною, або внутрішньом'язовою ін'єкцією, у вигляді композиції з фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями. Для введення за допомогою ін'єкції переважно використовувати сполуку у вигляді розчину в стерильному водному розріджувачі, який також може містити інші розчинені речовини, такі як буферні засоби або консерванти, а також достатню кількість фармацевтично прийнятних солей або глюкози, для того, щоб розчин був ізотонічним.

Придатні наповнювачі або носії для вищевказаних композицій описані в посібниках з фармацевтики, наприклад у ["Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, або в посібнику "Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems", 6th ed., H.C. Ansel et al., Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995].

Дозування сполук буде істотно змінюватися залежно від форми введення і конкретного вибраного активного агента. Крім того, воно буде значно змінюватися для різних конкретних пацієнтів. Як правило, лікування починають з невеликого поступового збільшення дози, доти, поки не буде досягнутий оптимальний за даних обставин ефект. Як правило, сполуку формули I найбільш бажано вводити в концентрації, рівень якої дозволяє в основному досягти ефективного протівірусного впливу, не виявляючи при цьому якої-небудь шкідливої або небезпечної побічної дії.

Для перорального введення сполуку або терапевтично прийнятну сіль вводять у кількості, яка знаходиться в інтервалі від 10 до 200мг на кілограм маси тіла в день, переважно, в інтервалі від 25 до 150мг на кілограм.

При системному введенні сполуку формули (I) вводять у дозі від 10мг до 150мг на кілограм маси

тіла в день, хоча можливі вказані вище варіації. Для того, щоб вплив був ефективним, найбільш переважне дозування, яке знаходиться в інтервалі від приблизно 10мг до 100мг на кілограм маси тіла в день.

У тому випадку, коли композиції згідно із даним винаходом включають комбінацію сполуки формули I і одного або більше терапевтичного або профілактичного агента, обидві сполуки і додатковий агент повинні бути присутні у такій кількості, щоб дозування становило від приблизно 10 до 100%, і більш переважно, між приблизно 10 і 80% від дозування, яке вводиться звичайно при використанні режиму монотерапії.

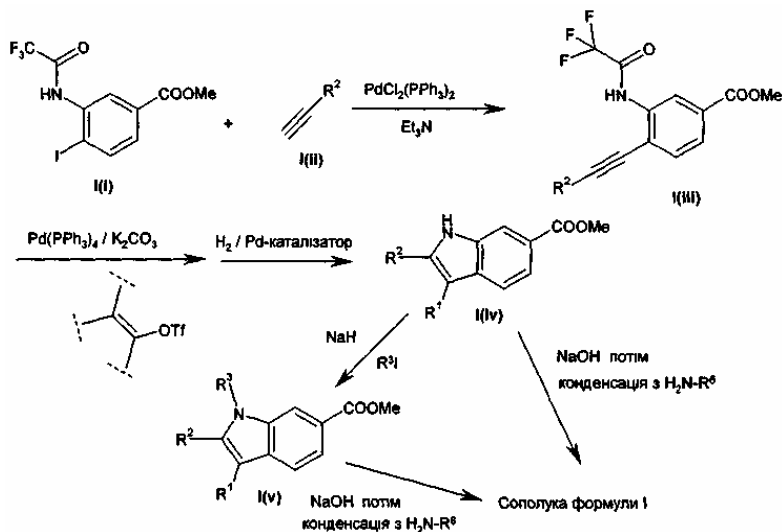
У тому випадку, коли ці сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі використані для приготування композиції разом з фармацевтично прийнятним носієм, отримана композиція може бути введена *in vivo* ссавцю, такому як людина, для того, щоб інгібувати активність HCV-полімерази, або для лікування або запобігання інфекційного вірусного захворювання, яке викликається HCV. Таке лікування також може бути досягнуте при використанні сполук, які є предметом даного винаходу, у сполученні з агентами, які включають, але не обмежуючись вказаним, наступне: імуномодуючі агенти, такі як α -, β -, δ - або γ -інтерферони,

інші противірусні агенти, такі як рибавірин, амантадин, інші інгібітори NS5B HCV-полімерази, інгібітори інших мішеней, які беруть участь у життєвому циклі HCV, що включають, але не обмежуються вказаним, наступне: хеліказу, NS2/3-протеазу, NS3-протеазу або внутрішній сайт входу рибосоми (IRES - від англ. internal ribosome entry site); або їх комбінацію. Для створення одиної дозованої форми із сполуками згідно із даним винаходом можуть бути об'єднані додаткові агенти. Як альтернатива такі додаткові агенти можуть бути введені ссавцю окремо як частина складеної дозованої форми.

Методологія і синтез

Похідні індолу або аналоги згідно із даним винаходом можуть бути отримані з відомих моноциклічних ароматичних сполук при здійсненні, з необхідною модифікацією, відомих з літератури послідовних реакцій, наприклад, таким чином, як описано [в статті J.W. Ellingboe et al., Tet. Lett., 1997, v.38, p.7963 і в статті S. Cacchi et al., Tet. Lett., 1992, v.33, p.3915]. На схемі 1, наведеній нижче, значення R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , K, L і Me такими, як вказано в тексті заявки, на цій схемі показано, яким чином вказані методики можуть бути використані для синтезу сполуки формули 1, яка є предметом даного винаходу.

Схема 1



При здійсненні способу, показаного на схемі 1, придатним способом захищена 3-трифторацетамідо-4-йодбензойна кислота I(i) взаємодіє з алкіном I(ii) у присутності каталізатора на основі металу (наприклад, комплексу 5 металевого паладію, такого як $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ і подібної до них сполуки), основи (Et_3N , ДІЕА і подібна сполука, або сіль неорганічної основи, включаючи карбонати металів, фториди і фосфати), і, необов'язково, у присутності додаткового фосфінового ліганду (триарил- або гетероарилфосфін, dppf (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен), dppr (1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан) і подібні до них ліганди). Придатні розчинники для проведення цієї

реакції включають ДМФ, діоксан, ТГФ, ДМЕ (1,2-диметоксіетан) толуол, MeCN, ДМА і подібні до них розчинники, при температурі, яка змінюється від 20°C до 170°C , або, як альтернатива, без розчинника при спільному нагріванні компонентів. Як альтернатива, у реакції крос-сполучення може бути використаний 3-аміно-4-йодбензоат у придатно захищеному вигляді, а аміногрупа може бути піддана трифторацетилюванню на наступній стадії, як описано в статті [J.W. Ellingboe et al., Tet. Lett., 1997, v.38, p.7963].

Реакція вищевказаних діарилалкінів I(iii) із трифлатом енолу в умовах реакції крос-сполучення, аналогічних до описаних вище умов, дозволяє одержати після гідратування подвійного

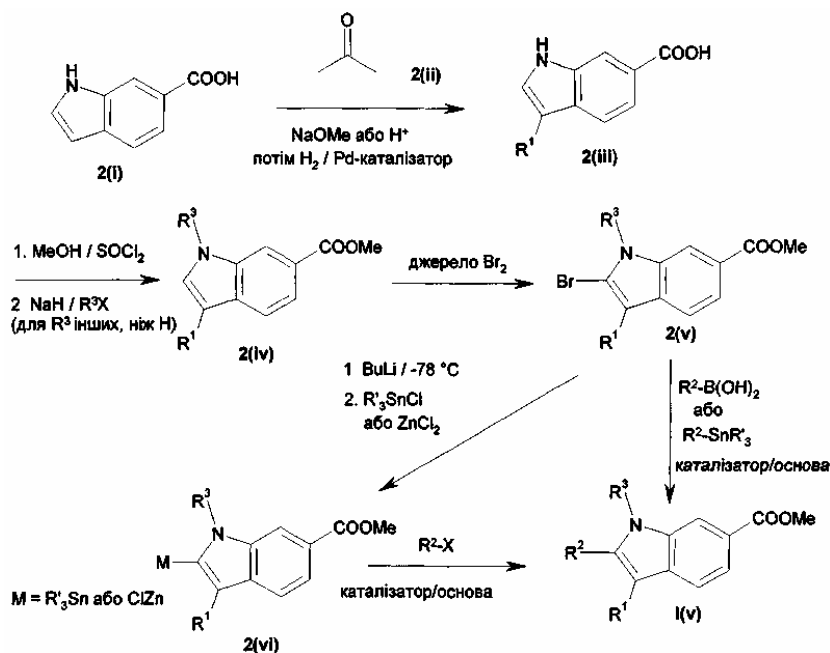
зв'язку похідне індолу I(iv). Трифлати енолу відомі і можуть бути отримані з відповідних кетонів відповідно до відомих з літератури методів (наприклад, трифлат циклогексену може бути отриманий з циклогексанону, ангідриду трифторметансульфонової кислоти (triflic anhydride) і просторово утрудненої органічної основи, наприклад, такої як 2,6-дизетил-4-метилпіридин). Гідратування подвійного зв'язку, який спочатку присутній у R¹, може бути здійснене під дією газоподібного водню або донора водню (форміату амонію, мурашиної кислоти і подібних до них сполук) у присутності каталізатора на основі металу (переважно, Pd) у придатному розчиннику (нижчі алкілові спирти, ТГФ і т.п.).

На закінчення, після гідролізу складноєфірної захисної групи сполуки I(iv), отримане в результаті похідне 6-карбоксііндолу I(v) перетворюють у сполуку формули 1 за допомогою взаємодії з придатним аміном формули H₂N-R⁶. Конденсація 6-

індолкарбонової кислоти з амінами H₂N-R⁶ може бути здійснена при використанні звичайних реагентів, які використовуються для утворення амідного зв'язку, таких як ТБТУ, ГАТУ, БОФ, BroP, EDAC, DCC, ізобутилхлорформіат і подібні до них сполуки, або за допомогою активації карбоксильної групи перетворенням у відповідний хлорангідрид перед проведенням конденсації з аміном. Після цієї стадії захисну групу видаляють з одержанням при цьому сполуки формули 1.

Як альтернатива, сполуки формули 1 можуть бути отримані при введенні замісників у попередньо наявне індольне ядро при адаптуванні описаної в літературі методики, наприклад, такої, як описано в статті [P. Gharagozloo et al., Tetrahedron, 1996, v.52, p.10185 або в статті K. Freter., J. Org. Chem., 1975, v.40, p.2525]. Така методика показана на схемі 2:

Схема 2



При використанні способу, показаного на схемі 2, як вихідну речовину використовують комерційно доступну 6-індолкарбонову кислоту 2(i), яку також можливо одержати відповідно до способу, описаного в статті [S. Kamiya et al. Chem. Pharm. Bull., 1995, v.43, p.1692]. Індол 2(i) взаємодіє з кетоном 2(ii) в умовах реакції альдольного типу з використанням кислоти або основи. Придатні умови для проведення такої конденсації включають використання сильних основ, таких як гідроксиди лужних металів, алкоксиди і гідриди в середовищі розчинників, таких, як нижчі алкілові спирти (MeOH, EtOH, трет-BuOH і т.п.), ТГФ, діоксан, ДМФ, ДМСО, ДІА і подібні до них розчинники при температурі реакції, яка змінюється від -20°C до 120°C. Як альтернатива, конденсацію можливо проводити в кислотних умовах з використанням органічних або мінеральних кислот, або тих і інших. Придатні умови включають використання суміші AcOH і водного розчи-

ну фосфорної кислоти при температурі, яка змінюється від 15°C до 120°C.

Після введення захисту для карбоксильної групи у вигляді складноєфірної групи (звичайно з нижчим алкілом) відомими методами, індольний атом азоту може бути проалкілований із введенням радикала R³, якщо це необхідно. Умови реакції алкілювання атома похідного індолу добре відомі фахівцям у даній галузі техніки і включають використання сильних основ, таких як гідриди лужних металів, гідроксиди, амідні, алкоксиди й алкілпохідні металів, у придатному розчиннику (наприклад, такому як ТГФ, діоксан, ДМЕ, ДМФ, MeCN, ДМСО, спирти і подібні до них розчинники) при температурі, яка змінюється від -78 до 140°C. Для алкілювання індольного аніона використовують електрофільну форму R³. Приклади таких електрофілів включають йодиди, броміди, хлориди і

складні ефіри -сульфонати (мезилат, тозилат, брозилат або трифлат).

Галогенування (звичайно бромовання, але також і йодування) 2-положення індолу 2(iv) дозволяє одержати сполуку 2(v). Придатні галогенувальні агенти включають, наприклад, елементарний бром, N-бромсукцинімід, трибромід піридину, дибромідантоїн і відповідні йодпохідні. Придатні розчинники для проведення такої реакції інертні по відношенню до реакційноздатних галогенувальних агентів і включають, наприклад, вуглеводні, хлоровані вуглеводні (ДХМ, CCl_4 , CHCl_3), прості ефіри (ТГФ, ДМЕ, діоксан), оцтову кислоту, етилацетат, IPA і суміші цих розчинників. Температура реакції змінюється від -40°C до 100°C . Обраний спосіб проведення бромовання індолів, показаний на схемі 2, описаний у статті [L. Chu., Tet. Lett., 1997, v.38, p.3871].

Похідні 2-броміндолу 2(v) можуть бути безпосередньо перетворені в повністю заміщені ключові похідні 1(v) за допомогою реакції крос-сполучення з арил- або гетероарилпохідними боронових кислот, складними ефірами боронових кислот або похідними триалкілстананів. Ці боронові або оловоорганічні реагенти комерційно доступні або можуть бути отримані відповідно до загальноприйнятих методик, описаних в літературі. Крос-сполучення з органобороновими реагентами може бути проведене з використанням яких-небудь варіантів реакції Сузукі - реакції крос-сполучення, про яку повідомлялося в літературі. Ця реакція, як правило, включає використання каталізатора на основі перехідного металу (звичайно Pd°), триарил- або гетероарилфосфінових лігандів, добавки, такої як неорганічний хлорид (наприклад, LiCl), і основи (звичайно водного розчину неорганічної основи, такої як карбонат або фосфат натрію або калію). Реакцію звичайно проводять у спиртовому розчиннику (EtOH), ДМЕ, толуолі, ТГФ і подібних розчинниках при температурі, яка змінюється від 25°C до 140°C .

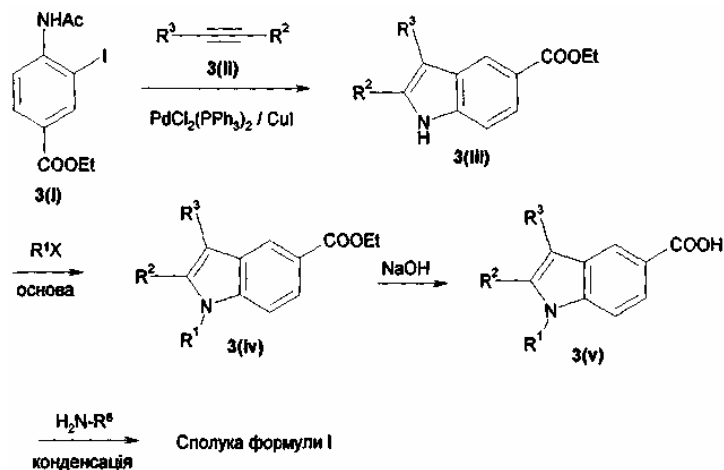
Крос-сполучення з оловомісними реагентами може проводитися за допомогою яких-небудь варіантів реакції Штіле (Stille) - реакції крос-

сполучення, про яку повідомлялося в літературі. Для проведення цієї реакції звичайно використовують каталізатор на основі перехідного металу (звичайно Pd°), триарильні або тригетероарильні фосфінові ліганди, і добавки, наприклад, такі як неорганічний хлорид (наприклад, LiCl) або йодид (наприклад, CuI). Придатні розчинники для проведення цієї реакції включають толуол, ДМФ, ТГФ, ДМЕ і подібні до них розчинники при температурі, яка змінюється від 25°C до 140°C . Проміжну сполуку 1(v) потім перетворюють у сполуку формули 1, як показано на схемі 1.

Як альтернатива, похідне 2-броміндолу 2(v) може бути піддано транс-металуванню під дією оловоорганічних реагентів (або цинкорганічних реагентів) і використано в реакції крос-конденсації за Штіле в умовах, описаних вище. У цьому випадку для введення R^2 використовують ароматичні і гетероароматичні галогеніди (хлориди, броміди, йодиди) або трифлати. Перетворення похідних 2-броміндолу 2(v) у відповідну оловоорганічну сполуку 2(vi) проводять за допомогою первинного обміну галоген-метал при низькій температурі (звичайно від -78°C до -30°C) з використанням алкіллітієвого реагенту (наприклад, $n\text{-BuLi}$ або трет- BuLi) або з використанням металевого літію. Нестійку 2-літійіндолю сполуку потім стабілізують взаємодією з галогенідом триалкілолова (наприклад, таким як $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ або Me_3SnCl). Як альтернатива, літійіндолю проміжна сполука може бути стабілізована взаємодією з хлоридом цинку з утворенням при цьому відповідного орґаноцинкату, який також може вступати в реакцію крос-сполучення, яка каталізується перехідними металами, з ароматичними або гетероароматичними галогенідами або трифлатами, яка описана, наприклад, у статті [M. Rowley., J. Med. Chem., 2001, v.44, p.1603].

Даний винахід також стосується сполуки формули 1, у якій карбоксильна група знаходиться в 5-положенні індолюїї системи. Синтез таких сполук ґрунтується на використанні, з необхідними модифікаціями, відомих з літератури методик і показаний на схемі 3:

Схема 3



При здійсненні способу синтезу, показаного на схемі 3, етил-4-ацетамідо-3-йодобензоат 3(i) вступає в реакцію крос-сполучення, яка каталізується металами, з алкіном 3(ii) з утворенням при цьому 2,3-дизаміщеного-5-індолкарбоксилату 3(iii) відповідно до адаптованого варіанта методики, описаної в статті [A. Bedeschi et al., Tet. Lett. 1997, v.38, p.2307]. Похідне індолу 3 (iii) потім алкілюють по атому азоту, використовуючи електрофільні групи R^1 (галогеніди, складні ефіри - сульфони), під дією основ, таких як гідроксиди лужних металів, фториди, гідриди амідів, алкіллітій, фосфорвімісні основи і подібні до них сполуки, з одержанням при цьому сполуки 3(iv). Придатні розчинники для проведення такого алкілювання включають ДМФ, DMA, ДМСО, MeCN, ТГФ, діоксан, ДМЕ і подібні до них основи. Після омилення складноефірної групи лужним розчином отримане похідне 5-індолкарбонової кислоти 3(v) піддають взаємодії з H_2N-R^6 , застосовуючи звичайні реагенти, які використовують для утворення амідного зв'язку, як описано вище (Схема 1), з одержанням при цьому сполуки формули I.

Приклади

Даний винахід більш докладно проілюстрований представленими нижче прикладами, які не обмежують обсяг винаходу. Усі реакції проводять в атмосфері азоту або аргону. Значення температури вказані в градусах Цельсія. Експрес-хроматографію здійснюють на силікагелі. Процентні значення або співвідношення для розчинів належать до співвідношення об'єму до об'єму, якщо не вказано інше. Аналізи методом мас-спектрометрії виконані з використанням мас-спектрометрії з електроспреєм. Скорочення і позначення, які використовуються в тексті заявки, включають наступні:

ДІЕА: діізопропілетиламін;
DMAП: 4-(диметиламіно)піридин;
ДМСО: диметилсульфоксид;
ДМФ: N,N-диметилформамід;
Et: етил;
EtOAc: етилацетат;
Et₂O: діетиловий ефір;
РХВР: рідинна хроматографія високого розді-

лення;

Pr: ізопропіл

Me: метил;

MeOH: метанол;

MeCN: ацетонітрил;

Ph: феніл;

ТБЕ: трис-борат-ЕДТА;

ТБТУ: 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурионій тетрафторборат;

ТФО: трифтороцтова кислота;

ТФОА: ангідрид трифтороцтової кислоти;

ТГФ: тетрагідрофуран;

МС (ЕС): мас-спектрометрія з електроспреєм;

БУЕ: бляшкоутворюючі одиниці;

ДЕПК: діетилпірокарбонат;

ДТТ: дитіотреїтол;

ЕДТА: етилендіамінтетраацетат;

ГАТУ: O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-

тетраметилурионій гексафторфосфат;

БОФ: бензотриазол-1-ілокси-

трис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат;

EDAC: див. ЕДК;

ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодіїмід;

ГОБТ: 1-гідроксibenзотриазол;

ES⁺: електроспрей (позитивна іонізація);

ES⁻: електроспрей (негативна іонізація);

ДХМ: дихлорметан;

ТБМЕ: трет-бутилметиловий простий ефір;

ТШХ: тонкошарова хроматографія;

AcOH: оцтова кислота;

EtOH: етанол;

ДБУ: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундер-7-ен;

ВОС: трет-бутоксикарбоніл;

Cbz: карбобензилокси карбоніл;

ⁱPrOH: ізопропанол;

N-МП: N-метилпіролідон;

ЕДК: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлорид;

RNAsin: інгібітор рибонуклеази, які випускаються фірмою «Promega Corporation»;

Трис: 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол;

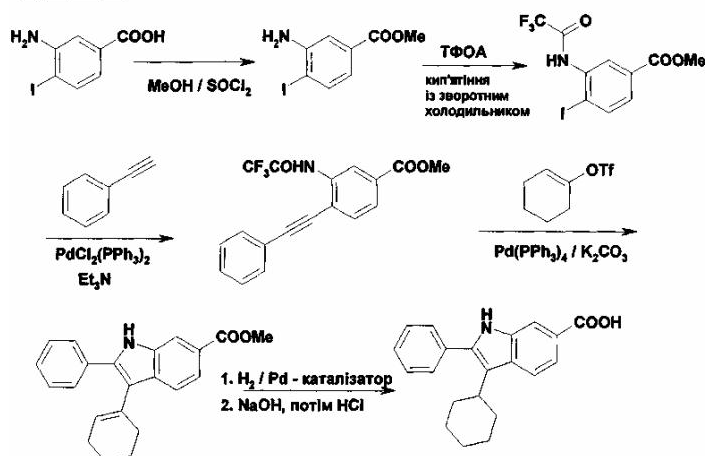
UMP: уридину 5'-монофосфат;

УТР: уридину 5'-трифосфат;

ІПА: ізопропілацетат;

Приклади 1-45 ілюструють способи синтезу найбільш типових сполук згідно із даним винаходом.

Приклад 1



Метилловий ефір 3-аміно-4-йодбензойної кислоти

3-Аміно-4-йодбензойну кислоту (13,35г, 50,8ммоль) додають до MeOH (150мл), потім додають SOCl_2 (4,8мл, 65,8ммоль, 1,3 еквіваленти). Отриману суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 3 годин і потім видаляють леткі компоненти при зниженому тиску. Отриманий залишок три рази піддають упарюванню з MeOH і висушують у вакуумі (15,23г).

Метилловий ефір 3-трифторацетамідо-4-йодбензойної кислоти

Похідне аніліну, отримане, як вказано вище (14,53г, 52ммоль), розчиняють у ДХМ (200мл) і додають ТФОА (15мл, 104ммоль). Темно-фіолетовий розчин кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і отриманий залишок пропускають через невеликий шар силікагелю, використовуючи як елюент ДХМ. Цільовий продукт одержують у вигляді рожевої твердої речовини (13,81г).

Метилловий ефір 4-фенілетиніл-3-(2,2,2-трифторетаноламіно)бензойної кислоти

Йодид, отриманий, як описано вище (0,742г, 2ммоль), феніл ацетилен (0,37мл, 3,9ммоль, 1,7 еквіваленти) і Et_3N (6мл) поміщають у суху колбу в атмосфері аргону. Додають $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,241г, 0,3ммоль), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі до завершення реакції, яке визначають аналізом з використанням РХВР (~5 год). Реакційну суміш концентрують до половини об'єму при зниженому тиску, потім розбавляють водою (80мл). Суміш екстрагують, використовуючи EtOAc ($3 \times 100\text{мл}$), отриманий органічний екстракт промивають 5%-ним розчином HCl (100мл), потім (100мл) і насиченим розчином солі (40мл). Після висушування над MgSO_4 залишок очищають методом експрес-хроматографії, використовуючи як елюент 20% EtOAc - гексан, і одержують цільовий алкін - продукт крос-сполучення у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (0,442г).

Метилловий ефір 3-(циклогексеніл)-2-феніліндол 6-карбонової кислоти

У висушену при сильному нагріванні колбу поміщають тонкоподрібнений безводний K_2CO_3

(0,153г, 1,1ммоль) і алкінове похідне, отримане, як описано вище (0,390г, 1,1ммоль). Додають сухий ДМФ (4мл) і дегазують суспензію, пропускаючи аргон. Додають енольний трифлат, отриманий з циклогексанону (0,802г, 3,3ммоль, 3 еквіваленти), що одержують відповідно до методики, описаної в: [A.G. Martinez, M. Hanack et al. J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1237], або використовуючи еквівалентні до неї методи, описані в літературі, а потім додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,086г, 0,07ммоль) і отриману суміш перемішують протягом 8 год при кімнатній температурі. ДМФ видаляють під вакуумом, а залишок очищають методом експрес-хроматографії, використовуючи як елюент ДХМ (0,260г).

Метилловий ефір 3-циклогексил-2-феніліндол 6-карбонової кислоти

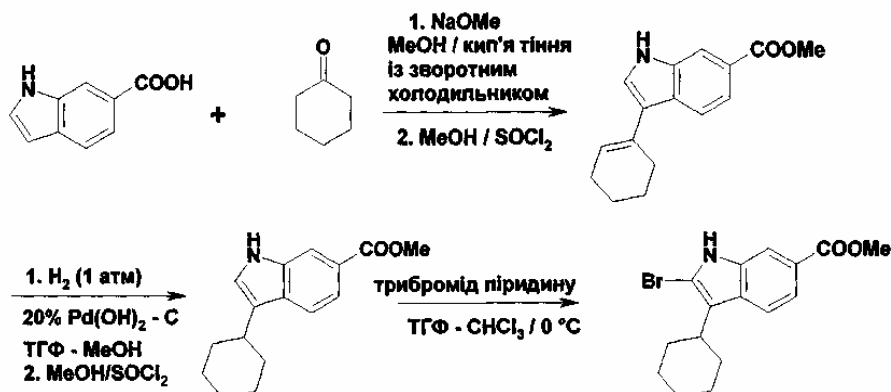
Сполуку, отриману, як описано вище, підрують (газоподібний H_2 , 1атм) над 20%-ним $\text{Pd}(\text{OH})_2$ звичайним способом, використовуючи MeOH як розчинник. Цільовий циклогексаніндол виділяють, відфільтрувавши катализатор.

3-Циклогексил-2-феніліндол 6-карбонова кислота

Складний метилловий ефір, отриманий, як описано вище (0,154г, 0,15ммоль), кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі в суміші MeOH (10мл) і 2Н розчину NaOH (6мл) доти, поки не відбудеться повністю гідроліз, закінчення якого визначають аналізом з використанням РХВР. Після охолодження до кімнатної температури додають 2Н розчин HCl (5мл), а потім AcOH до pH7. MeOH видаляють при зниженому тиску, додають воду (50мл) і екстрагують продукт, використовуючи EtOAc . Екстракт промивають водою і насиченим розчином солі, потім висушують (MgSO_4). Після видалення летких компонентів при зниженому тиску одержують вказану в заголовку індолкарбонову кислоту у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини (0,149г).

За тією ж самою методикою, але використовуючи 2-етинілпіридин замість фенілацетилену, одержують 3-циклогексан-2-(2-піридил)індол-6-карбонову кислоту.

Приклад 2



3-Циклогексеніл-6-індолкарбонова кислота

Крулодонну колбу об'ємом 12л обладнують зворотним холодильником і механічною мішалкою, і продувають систему газоподібним азотом. У колбу поміщають 6-індолкарбонову кислоту (300,00г, 1,86моль, 3 еквіваленти), а потім додають MeOH (5,5л). Після перемішування протягом 10хв при кімнатній температурі додають циклогексанон (579мл, 5,58моль). Додають частинами метоксид натрію в метанолі (25% мас/мас, 2,6л, 11,37моль, 6,1 еквіваленти) протягом 10хв. Суміш потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 48год. Після охолодження до кімнатної температури додають воду (4л) і видаляють метанол при зниженому тиску. Водну фазу, що залишилася, підкисляють до рН1 концентрованою HCl (~1,2л). Отриманий жовтуватий осад збирають фільтрацією, промивають водою і висушують під вакуумом при 50°C. Цільове похідне циклогексану одержують у вигляді сірувато-жовтої твердої речовини (451,0г, вихід 100%).

3-Циклогексил-6-індол карбонова кислота

Ненасичене похідне, отримане, як описано вище, гідрують протягом 20год при тиску газоподібного водню 55фунт/кв. дюйм над 20% Pd(OH)₂/C (10,25г), використовуючи суміш ТГФ-MeOH (2,5л) у співвідношенні 1:1 як розчинник. Після того, як каталізатор відфільтрований, леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок розтирають з гексаном. Сірувато-жовту тверду речовину збирають фільтрацією, промивають гексаном і висушують під вакуумом (356,4г, вихід 78%).

Метилловий ефір 3-циклогексил-6-індолкарбонової кислоти

Тригорлу колбу об'ємом 5 л обладнують зворотним холодильником і механічною мішалкою і продувають систему газоподібним азотом. Індолкарбонову кислоту, отриману, як описано вище (300,00г, 1,233моль), поміщають у колбу і суспендують у MeOH (2л). Додають по краплях тіонілхлорид (5мл, 0,0685моль, 0,05 еквіваленти) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 48год. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок розтирають з гексаном, одержуючи при цьому сірувато-жовту тверду речовину, яку промивають гексаном і висушують під вакуумом (279,6г, вихід 88%).

Метилловий ефір-2-бromo-3-циклогексил-6-індолкарбонової кислоти

Застосовуючи методику, описану в статті [L. Chu., Tet. Lett., 1997, v.38, p.3871], метилловий ефір 3-циклогексил-6-індолкарбонової кислоти (4,65г, 18,07ммоль) розчиняють у суміші ТГФ (80мл) і CHCl₃ (80мл). Отриманий розчин охолоджують на бані з льодом і додають пербромід піридиніброміду (трибромід піридину, 7,22г, 22,6ммоль, 1,25 еквіваленти). Після перемішування протягом 1,5год при 0°C, за даними ТШХ, реакція повністю завершується. Реакційну суміш розбавляють, використовуючи CHCl₃ (200мл), промивають 1М розчином NaHSO₃ (2×50мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×50мл) і насиченим розчином

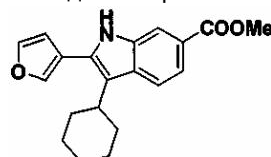
солі (50мл). Після висушування над Na₂SO₄, розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок перекристалізують із ТБМЕ-гексану. Цільове похідне 2-броміндолу збирають фільтрацією, промивають гексаном і висушують (3,45г). Після упарювання маточної рідини одержують червону тверду речовину, яку очищають експрес-хроматографією, використовуючи 15% EtOAc у гексані, одержуючи додаткові 3,62г чистої речовини. Сумарний вихід становить 5,17г (вихід 85%).

Приклад 3

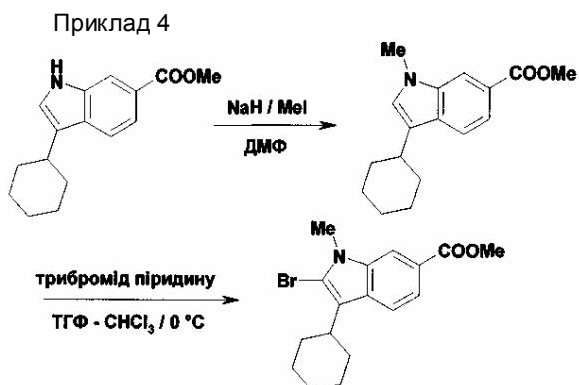
Загальна методика проведення реакції Сузукі - крос-сполучення арил- і гетероарилборонових кислот з похідними 2-броміндолу

Крос-сполучення ароматичних/гетероароматичних боронових кислот або їх складноефірних похідних з 2-броміндолами, такими, наприклад, як описана в прикладі 2 сполука, може бути здійснене при використанні будь-яких модифікацій звичайної реакції Сузукі-реакції крос-сполучення, яка каталізується металами, яка описана в літературі і добре відома фахівцям у даній галузі техніки. Наведені далі приклади служать для ілюстрації таких способів і не обмежують обсяг даного винаходу.

Метилловий ефір 3-циклогексил-2-фуран-3-іл-1Н-індол-6-карбонової кислоти



2-Броміндол, отриманий відповідно до прикладу 2 (8,92г, 26,5ммоль), 3-фуранборонову кислоту [B.P. Roques et al., J. Heterocycl. Chem., 1975, v.12, p.195]; 4,45г, 39,79ммоль, 1,5 еквіваленти) і LiCl (2,25г, 53ммоль, 2 еквіваленти) розчиняють у суміші EtOH (100мл) і толуолу (100мл). Додають 1М водний розчин Na₂CO₃ (66мл, 66ммоль) і дегазують суміш аргонном протягом 45хв. Додають Pd(PPh₃)₄ (3,06г, 2,65ммоль, 0,1 еквівалента) і перемішують суміш протягом ночі при 75-85°C в атмосфері аргону. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок повторно розчиняють у EtOAc (500мл). Розчин промивають водою, насиченим NaHCO₃ (100мл) і насиченим розчином солі (100мл). Після висушування над сумішшю MgSO₄ і знебарвлювальним активованим вугіллям суміш відфільтровують і концентрують при зниженому тиску. Маслянисту речовину, яка залишилася, розтирають із сумішшю ТБМЕ (20мл) і гексану (40мл), охолоджують на льоді і збирають фільтрацією тверду речовину, яка випала в осад, промивають холодним 25%-ним ТБМЕ в гексані і висушують (3,09г). Фільтрат і промивну рідину, отриману при вказаній вище фільтрації, об'єднують, концентрують і очищають експрес-хроматографією, використовуючи 10-25% EtOAc у гексані, одержуючи при цьому додатково 4,36г продукту. Сумарний вихід 2-(3-фурил)індолу, отриманого відповідно до прикладу 3, становить 8,25г.

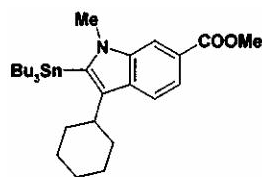


Метилловий ефір 2-бromo-3-циклогексил-1-метил-6-індолкарбонової кислоти

Похідне 1-метиліндолу, отримане, як описано вище (136,40г, 0,503моль), поміщають у тригорлу колбу об'ємом 5л, обладнану механічною мішалкою і продувають газоподібним азотом. Додають CHCl_3 (750мл) і ТГФ (750мл), і розчин охолоджують до 0°C. Додають невеликими порціями трибромід піридину (пербромід піридиніброміду, 185,13г, 0,579моль, 1,15 еквіваленти), і перемішують суміш протягом 1год при 0°C. Розчинник видаляють при зниженому тиску при кімнатній температурі, і залишок розчиняють у EtOAc (3л). Розчин промивають водою і насиченим розчином солі, висушують (знебарвлення активованим вугіллям/ MgSO_4) і концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендують у ТБМЕ і нагрівають до 50°C. Суспензію витримують протягом ночі в холодильнику, і збирають фільтрацією кристалічний продукт кремового кольору. Цей продукт промивають, використовуючи ТБМЕ, і потім висушують у вакуумі (134,3г, вихід 76%).

Приклад 5

Метилловий ефір циклогексилметилтрибутилстананіл-1Н-індол-6-карбонової кислоти



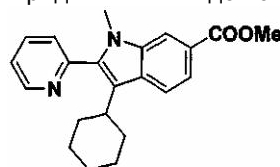
Похідне броміндолу, отримане відповідно до прикладу 4 (2,70г, 7,71ммоль), розчиняють у сухому ТГФ (40мл) і розчин охолоджують до -78°C в атмосфері аргону. Додають по краплях протягом 15хв розчин H-BuLi у гексані (1,4М, 6,90мл, 9,64ммоль, 1,25 еквіваленти) і продовжують перемішування при низькій температурі протягом 75хв. До отриманої суспензії протягом 5хв додають $\text{H-Bu}_3\text{SnCl}$ (2,93мл, 10,8ммоль, 1,4 еквіваленти). Суспендовану речовину переводять у розчин і перемішують отриманий розчин протягом 1год при -78°C. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і видаляють ТГФ при зниженому тиску. Залишок розчиняють у ТБМЕ (150мл), промивають сумішшю насиченого розчину солі і води в співвідношенні 1:1 і висушують над MgSO_4 . Речовину очищують хроматографією на силікагелі, який попередньо дезактивують змішуванням з 5%-ним розчином Et_3N у гексані. Цей же розчинник використовують як елюент для хроматографії. Вказаний у заголовку станан виділяють у вигляді жовтої маслянистої речовини (3,42г, вихід 79%).

Приклад 6

Загальна методика проведення реакції Штіле - крос-сполучення 2-стананіндолу, отриманого відповідно до прикладу 5, з ароматичними/гетероароматичними галогенідами

Крос-сполучення ароматичних/гетероароматичних галогенідів або псевдогалогенідів (переважно, бромідів, йодидів і трифлатів) із стананпохідним, отриманим відповідно до прикладу 5, може бути здійснене з використанням будь-яких варіантів загальновідомої реакції Штіле, яка каталізується металами, - реакції крос-сполучення, як це описано в літературі. Наведений нижче приклад служить для ілюстрації такого способу.

Метилловий ефір 3-циклогексил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбонової кислоти



Стананпохідне, отримане відповідно до прикладу 5 (3,42г, 6,1ммоль), розчиняють у ДМФ (10мл) і додають CuI (0,116г, 0,61ммоль, 0,1 еквівалента), LiCl (0,517г, 12,21ммоль, 2 еквіваленти), трифенілфосфін (0,320г, 1,22ммоль, 0,2 еквіваленти) і 2-бромпіридин (0,757мл, 7,94ммоль, 1,3 еквіваленти). Розчин дегазують, пропускаючи аргон (30хв), додають $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,352г, 0,31ммоль, 0,05 еквіваленти). Після пропускання аргону додатково протягом 10хв розчин нагрівають і перемішують при 100°C протягом ночі в атмосфері аргону. Потім ДМФ видаляють під вакуумом, а залишок розчиняють у EtOAc (150мл). Розчин промивають 1Н NaOH (25мл) і насиченим розчином солі (25мл) і

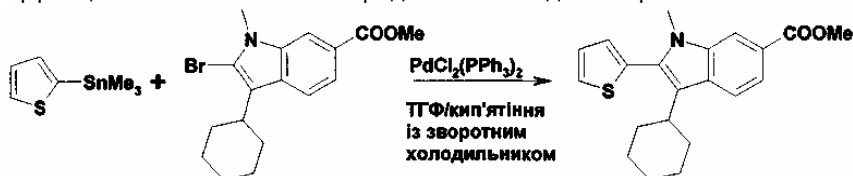
висушують над MgSO_4 . Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищають експрес-хроматографією, використовуючи як елюент

CHCl_3 , а потім 5-10% EtOAc у CHCl_3 (1,516г, вихід 71%).

Приклад 7

Загальна методика проведення реакції Штіле - крос-сполучення 2-броміндолів з арил- або гетероарил-тананами

Метилловий ефір 3-циклогексил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти



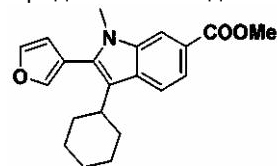
Похідне 2-броміндолу, отримане відповідно до прикладу 4 (0,150г, 0,428ммоль), і 2-триметилстанілтіофен [S.F. Thames et al., J. Organometal. Chem. 1972, v.38, p.29]; 0,150 г, 0,61ммоль, 1,4 еквіваленти розчиняють у сухому ТГФ (7мл) у герметично закритій пробірці, і дегазують розчин потоком аргону протягом 30хв. Додають $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,018г, 0,026ммоль, 0,06 еквіваленти) і герметично закривають пробірку. Розчин нагрівають до 80°C протягом 40год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають EtOAc (10мл) і відфільтровують суспензію. Після упарювання розчинника залишок повторно обробляють в умовах реакції протягом додаткових 20год, використовуючи свіжий 2-станілтіофен (0,150г, 0,61ммоль) і каталізатор (0,020г). Після охолодження до кімнатної температури, відфільтрувавши тверді речовини, розчинник упарюють, а залишок очищають експрес-хроматографією, використовуючи як елюент 15-100% CHCl_3 у гексані (0,133г, вихід 88%).

Ця ж методика може бути використана для проведення взаємодії стананпохідних з 2-броміндолом, отриманим відповідно до прикладу 2.

Приклад 8

Загальна методика проведення N-алкілювання 2-арил і 2-гетероарил-6-індолкарбоксилатів

Метилловий ефір 3-циклогексил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти



NaH (60%-на дисперсія в маслі, 0,186г, 4,64ммоль, 1,5 еквіваленти) промивають гексаном (20мл) для того, щоб видалити масло, і потім повторно суспендують у ДМФ (5мл). Після охолодження до 0°C на бані з льодом індольне похідне, отримане відповідно до прикладу 3 (1,000г, 3,09ммоль), додають по краплях у вигляді розчину в ДМФ (3мл+2мл для промивання). Після переми-

шування протягом 15хв в один прийом додають йод метан (0,385мл, 6,18ммоль, 2 еквіваленти) і перемішують суміш протягом 2год на холоді і додатково 2год при кімнатній температурі. Потім реакцію зупиняють, додаючи 1Н розчин HCl (1мл), і розбавляють, використовуючи ТБМЕ (100мл). Розчин промивають 1Н розчином HCl (25мл) і висушують (MgSO_4). Після видалення летких компонентів при зниженому тиску отриманий залишок очищають методом експрес-хроматографії, використовуючи як елюент 5-10% EtOAc у гексані, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,903г, вихід 86%).

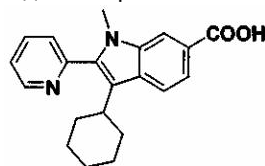
Інші N-алкіліндольні похідні, які входять в обсяг даного винаходу, можуть бути отримані з відповідних електрофілів (наприклад, таких як EtI , ізо-PrI , ізо-Bul , BnBr) з використанням аналогічної методики.

Приклад 9

Загальна методика проведення омилення 6-індолкарбоксилатів для одержання відповідних вільних карбонових кислот

Цю методику використовують як для індолзаміщених, так і для N-метиліндолзаміщених карбоксилатів.

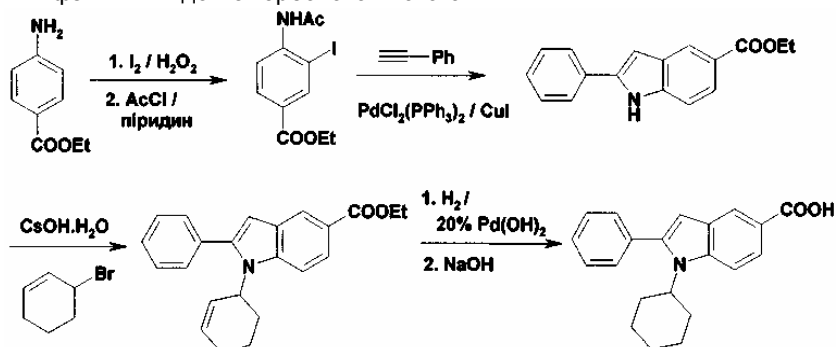
3-Циклогексил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонова кислота



6-Індолкарбоксилат, отриманий відповідно до прикладу 6 (1,517г, 4,35ммоль), розчиняють у ДМСО (8мл) і додають 5Н розчин NaOH (4,4мл). Суміш перемішують при 50°C протягом 30хв. Розчин потім охолоджують до кімнатної температури і по краплях додають до води (15мл). Чорні домішки, які не розчинилися, видаляють фільтруванням, потім до фільтрату додають по краплях AcOH (2мл). Утворений білий осад збирають фільтрацією, промивають водою і висушують (1,37г, вихід 94%).

Приклад 10

1-Циклогексил-2-феніл-1H-індол-5-карбонова кислота



Етиловий ефір 4-аміно-3-йодбензойної кислоти

Етиловий ефір 4-амінобензойної кислоти (15,00г, 91ммоль) і йод (11,80г, 46,5ммоль) змішують з водою (80мл) і хлорбензолом (4,60г, 41ммоль). Суміш перемішують, у цей час температура поступово підвищується до 90°C протягом 30хв. Потім протягом 10год при 90°C додають перексид водню (30%, 50мл). Після перемішування при вказаній температурі протягом додаткових 6год суміш охолоджують і відокремлюють декантуванням розчин від залишків твердої речовини. Тверду речовину розчиняють у ДХМ і промивають розчин послідовно тиосульфатом натрію і насиченим розчином солі. Після висушування (MgSO_4) розчинник видаляють при зниженому тиску, і отриману коричневу тверду речовину розтирають з гексаном, для того, щоб видалити дийодовані побічні продукти. Цільову сполуку одержують у вигляді коричневої твердої речовини (22,85г, вихід 86%).

Етиловий ефір 4-ацетанілідо-3-йодбензойної кислоти

Анілін, отриманий, як описано вище (1,00г, 3,44ммоль), розчиняють у піридині (5мл) і охолоджують розчин на льоді. Додають по краплях AcCl (0,32мл, 4,47ммоль, 1,3 еквіваленти) і перемішують суміш протягом 1год при 0°C і 2год при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім розбавляють 1Н розчином HCl і екстрагують продукт, використовуючи ТБМЕ (100мл). Органічну фазу промивають 1Н розчином HCl (50мл), висушують (MgSO_4) і концентрують, одержуючи при цьому цільову сполуку у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (1,121г, вихід 97%).

Етиловий ефір 2-феніл-індол-5-карбонової кислоти

Відповідно до методики, описаної в статті [A. Bedeschi et al., Tet. Lett., 1997, v.38, p.2307, ацетанілідне похідне, отримане, як описано вище (0,900г, 2,7ммоль), піддають взаємодії з фенілацетиленом (0,385мл, 3,5ммоль, 1,3 еквіваленти) у присутності $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мольних %) і CuI (10

мольних %) у суміші діоксану (5мл) і тетраметилгуанідину (5мл). Цільовий 2-феніліндол (0,589г, вихід 82%) виділяють у вигляді жовтої твердої речовини після експрес-хроматографії з використанням 15% EtOAc у гексані.

Етиловий ефір 1-циклогекс-1-еніл-2-феніл-1H-індол-5-карбонової кислоти

Похідне 2-феніліндолу, отримане, як описано вище (0,265г, 1,0ммоль), розчиняють у ДМФ (2мл) і додають моногідрат гідроксиду цезію (0,208г, 1,2ммоль, 1,2 еквіваленти). Отриманий розчин охолоджують на бані з льодом і додають по краплях 3-бromoциклогексен (0,193г, 1,2ммоль, 1,2 еквіваленти) (5хв) у вигляді розчину в ДМФ (1мл). Суміш перемішують протягом 30хв при 0°C. Реакційну суміш розбавляють водою (25мл), екстрагують, використовуючи Et_2O (2×50мл), і отриманий екстракт висушують над MgSO_4 . Розчинник упарюють при зниженому тиску, одержуючи білу спінену речовину (0,095г), яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

1-Циклогексил-2-феніл-1H-індол-5-карбонова кислота

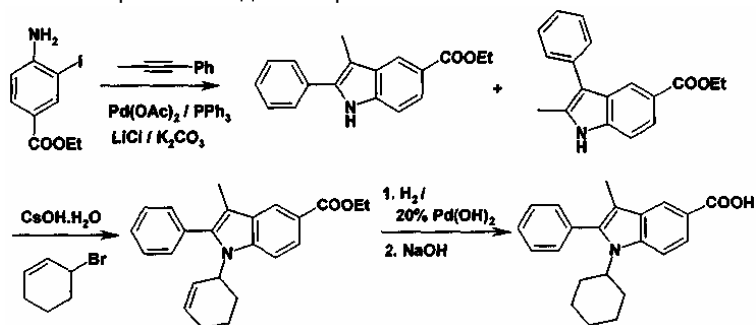
Індол, отриманий, як описано вище (без проведення очищення), гідрують звичайним способом (1атм, газоподібний H_2) у EtOH над 20%-ним $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вуглєці протягом 20год при кімнатній температурі. Після того, як каталізатор відфільтрований, EtOH видаляють при зниженому тиску.

Залишок розчиняють у суміші MeOH (1мл) і DMCO (1мл) і додають 5Н розчин NaOH (0,5мл). Суміш перемішують протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш охолоджують і додають воду (10мл).

Після підкислення 1Н розчином HCl продукт піддають екстракції в Et_2O (70мл), після чого висушують розчин (Na_2SO_4). Після упарювання розчинника одержують залишок зеленого кольору (85мг), який складається із суміші цільової 1-циклогексил-2-феніліндол-5-карбонової кислоти і 1,3-дициклогексил-2-феніліндол-5-карбонової кислоти в співвідношенні 2:1.

Приклад 11

1-Циклогексил-3-метил-2-феніл-1Н-індол-5-карбонова кислота



Етиловий ефір 2-феніл-3-метил-індол-5-карбонової кислоти

Використовуючи методику, описану в статті [H.-C. Zhang., Tet. Lett., 1997, v.38, p.2439], етиловий ефір 4-аміно-3-йодбензойної кислоти (отриманий відповідно до прикладу 10, 0,500, 1,72ммоль) розчиняють у ДМФ (5мл) і додають LiCl (0,073г, 1,72ммоль, 1 еквівалент), PPh₃ (0,090г, 0,34ммоль, 0,2 еквіваленти), K₂CO₃ (1,188г, 8,6ммоль, 5 еквівалентів) і фенілпропін (0,645мл, 5,76ммоль, 3 еквіваленти). Розчин дегазують, пропускаючи аргон протягом 1год, і додають ацетат паладію (0,039г, 0,17ммоль, 0,1 еквівалента). Суміш перемішують при 80°C в атмосфері аргону протягом 20год. Реакційну суміш розбавляють водою (25мл) і екстрагують, використовуючи EtOAc (50мл). Екстракт промивають насиченим розчином солі (3×25мл) і висушують (MgSO₄). Після концентрування при зниженому тиску й очищення експрес-хроматографією з використанням 10-15% EtOAc-гексану одержують цільовий 2-феніл-3-метиліндол (0,275г, найменш полярний компонент) і 3-феніл-2-метильний ізомер (0,109г, більш полярний компонент).

Етиловий ефір 1-(3-циклогексеніл)-3-метил-2-феніліндол-5-карбонової кислоти

Менш полярний ізомер, отриманий, як описано вище (0,264г, 0,95ммоль), розчиняють у ДМСО (2мл) і додають моногідрат гідроксиду цезію (0,191г, 1,14ммоль, 1,2 еквіваленти), а потім 3-бромociклогексен (0,183г, 1,14ммоль, 1,2 еквіваленти в 0,7мл ДМСО). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають додаткову кількість моногідрату CsOH (0,400г, 2,4

еквіваленти) і 3-бромociклогексен (0,400г, 2,4 еквіваленти) і продовжують перемішування протягом додаткових 30хв. Ще раз додають аналогічну кількість цих двох реагентів, і після ще 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють 1 Н розчином HCl (6мл) і водою (20мл). Продукт екстрагують, використовуючи ТБМЕ (100мл), висушують (MgSO₄) і після концентрування при зниженому тиску отриманий залишок очищують методом експрес-хроматографії, використовуючи як елюент 5-10% EtOAc у гексані, одержуючи при цьому цільовий N-алкілований індол (0,130г).

Етиловий ефір 1-циклогексил-3-метил-2-феніліндол-5-карбонової кислоти

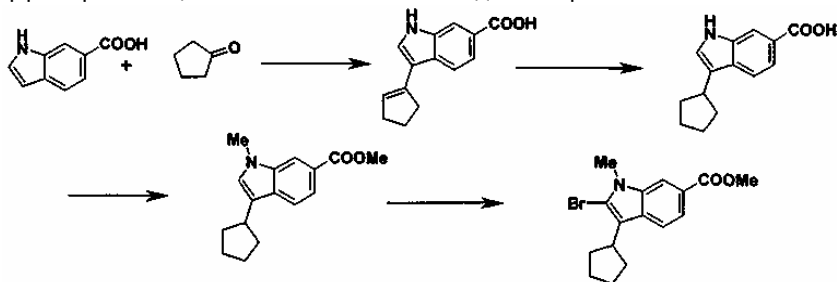
Ненасичений продукт, отриманий, як описано вище, гідрують звичайним способом (1атм, газоподібний H₂) над 20%-ним Pd(OH)₂ у EtOH при кімнатній температурі протягом 3год.

1-Циклогексил-3-метил-2-феніл-1Н-індол-5-карбонова кислота

Гідровану сполуку, отриману, як описано вище, розчиняють у суміші ДМСО (2мл) і MeOH (2мл). Додають 5 Н розчин NaOH (0,5мл) і перемішують суміш протягом ночі при 60°C. Після розведення водою (40мл), водну фазу, яка містить продукт, промивають сумішшю Et₂O - гексан (50мл) у співвідношенні 1:1, після чого підкисляють 1 Н розчином HCl до pH1. Вивільнену вільну кислоту екстрагують діетиловим ефіром (2×50мл) і висушують екстракт над Na₂SO₄. Після видалення розчинника при зниженому тиску одержують цільовий індол у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (0,074г).

Приклад 12

Метилловий ефір 2-бromo-3-циклопентил-1-метил-1Н-індол-6-карбонової кислоти



У тригорлу колбу об'ємом 3л, обладнану механічною мішалкою, поміщають індол-6-карбонову кислоту (220г, 1,365моль) і гранули КОН (764,45г, 13,65моль, 10 еквівалентів). Додають воду (660мл) і MeOH (660мл) і нагрівають суміш до 75°C. Циклопентанон (603,7мл, 6,825моль, 5 еквівалентів) додають по краплях протягом 18год, використовуючи помпу. Реакційну суміш нагрівають протягом додаткових 3год (після чого, за даними РХВР, реакція повністю завершується) і охолоджують до 0°C протягом 1год. Сіль калію, яка випала в осад, збирають фільтруванням, потім промивають, використовуючи ТБМЕ (2×500мл) для того, щоб видалити продукти автоконденсації циклопентанону. Коричневу тверду речовину повторно розчиняють у воді (2,5л) і промивають розчин, використовуючи ТБМЕ (2×1л). Після підкислення до pH3 концентрованою HCl (425мл) жовтувато-коричневий осад збирають фільтрацією, промивають водою (2×1л) і висушують під вакуумом при 70°C. Маса неочищеного продукту становить 275,9г (вихід за масою 88,9%), а гомогенність становить 85% (за даними РХВР).

Продукт, отриманий, як описано вище, без проведення очищення, (159,56г, 0,70моль), розчиняють у MeOH (750мл) і додають 20%-ний Pd(OH)₂ на вуглєці (8,00г). Суміш гідрують в апараті Парра при тиску газоподібного водню 50фунт/кв. дюйм протягом 18год. Після закінчення гідрування каталізатор видаляють фільтруванням через цеоліт, а розчинник відганяють при зниженому тиску. Отриману коричневу тверду речовину висушують при 70°C під вакуумом протягом 12год. Продукт (153,2г, без проведення очищення) одержують у вигляді коричневої твердої речовини, за даними РХВР гомогенність продукту становить 77%.

Неочищену 3-циклопентиліндол-6-карбонову кислоту (74,00г, 0,323моль), поміщають у тригорлу колбу об'ємом 3л, обладнану механічною мішалкою і термометром. Систему продувають газоподібним азотом і додають безводний ДМФ (740мл). Після розчинення вихідної сполуки додають безводний карбонат натрію (66,91г, 0,484моль, 1,5 еквіваленти) і перемішують суміш протягом 5 хвилин. Додають йодметан (50мл, 0,807моль, 2,5 еквіваленти) і перемішують суміш протягом 5год, після чого за даними аналізу методом РХВР спостерігається 97% конверсія реакційної суміші в складний метиловий ефір.

Реакційну суміш охолоджують на бані з льодом і додають невеликими порціями протягом 3хв гідрид натрію (95%, не містить домішки масла, 10,10г, 0,420моль, 1,3 еквіваленти) (виділення тепла: підвищення температури всередині колби від 8°C до 30°C). Після перемішування протягом додаткових 15хв, охолодну баню забирають і продовжують перемішування протягом 1,5год при кімнатній температурі, після чого подальший перебіг реакції не спостерігається (РХВР). Додають додаткову кількість NaN (1,55г, 65ммоль, 0,2 еквівален-

ти) і йодметану (1,0мл, 16ммоль, 0,05 еквіваленти) і після перемішування протягом 15хв за даними РХВР реакцію вважають завершеною (96% N-метилювання).

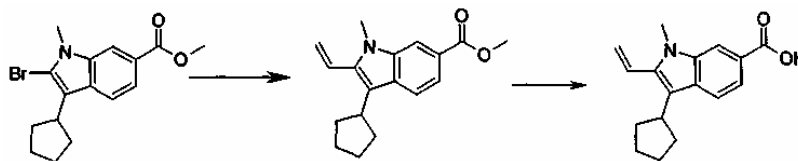
Реакційну суміш повільно (2хв) виливають у воду (4л) при енергійному перемішуванні і через 10хв підкисляють до pH<2 концентрованою HCl (85мл). Суміш перемішують протягом 5хв для того, щоб завершити перетворення якої-небудь кількості карбонату, що залишилася, і бікарбонату калію в більш розчинний хлорид. Значення pH доводять до ~7 4N розчином NaOH (40мл) і перемішують суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Речовину, яка випала в осад, збирають фільтрацією, промивають водою (600мл) і висушують при 60°C під вакуумом. Неочищену сполуку (79%-на гомогенність за даними РХВР) одержують у вигляді коричневої твердої речовини (72,9г).

Сполуку, отриману, як описано вище, без проведення очищення, розтирають з мінімальною кількістю MeOH для того, щоб видалити незначну кількість домішок. Тверду речовину потім збирають фільтрацією і розчиняють у мінімальній кількості EtOAc. Після охолодження до кімнатної температури додають гексан (5×об'єм), потім суміш охолоджують на льоді й відфільтровують. Після цього фільтрат упарюють досуха, одержуючи при цьому цільовий продукт.

N-Метиліндол, отриманий, як описано вище (10,60г, 41,2ммоль), розчиняють у ізопропілацетаті (150мл) і додають ацетат натрію (5,07г, 62ммоль, 1,5 еквіваленти). Охолоджують суспензію на бані з льодом і додають по краплях бром (2,217мл, 43,3ммоль, 1,05 еквіваленти) протягом 2хв. Суспензія блідо-жовтого кольору змінює свій колір на темно-червоний (екзотермічний процес: нагрівання від 5°C до 13°C). Суспензію перемішують протягом 1год при 0°C. Реакція повністю завершується при додаванні додаткової кількості бром (0,21мл, 4,2ммоль, 0,10 еквівалента), про що свідчать дані аналізу методом РХВР. Після цього реакцію зупиняють додаванням 10%-ного водного розчину сульфату натрію (15мл), а потім води (50мл) і K₂CO₃ (10,6г, 1,8 еквіваленти) для того, щоб нейтралізувати HBr. Органічний шар відокремлюють, промивають 10%-ним водним розчином сульфату натрію і водним розчином K₂CO₃, потім висушують (MgSO₄). Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок піддають спільному упарюванню з ТБМЕ (75мл), для того щоб одержати сірувато-жовту тверду речовину, яку висушують під вакуумом протягом ночі (13,80г). Неочищену речовину розтирають з киплячим MeOH (80мл) протягом 30хв, охолоджують на льоді і сірувато-жовту тверду речовину відокремлюють фільтруванням. Отриманий продукт висушують при 60°C під вакуумом (10,53г, вихід 76%).

Приклад 13

3-Циклопентил-1-метил-2-вініл-1H-індол-6-карбонова кислота



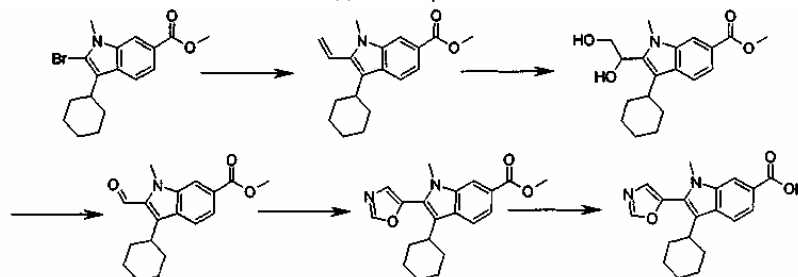
До похідного 2-броміндолу, отриманого відповідно до прикладу 12 (2,044г, 6,08ммоль), у сухому діоксані (20мл) додають вінілтрибутилово (1,954мл, 6,69ммоль). Розчин дегазують, барбуючи азот протягом 15хв. Потім додають біс (трифенілфосфін) паладій (II) хлорид (213,4мг, 0,304ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляють ефіром і послідовно промивають водою і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) залишок піддають експрес-хроматографії (5см, 10% AcOEt -гексан), щоб виділити цільову сполуку (1,32г,

4,70ммоль, вихід 77%) у вигляді білої твердої речовини.

До складного ефіру, отриманого, як описано вище (153мг, 0,54ммоль), у суміші ТГФ (2,8мл) і метанолу (1,4мл) додають водний розчин гідроксиду літію (226,6мг, 5,40ммоль у 1,6мл води). Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 1,5год і розбавляють водою. Водний шар підкисляють 1М водним розчином HCl і екстрагують три рази, використовуючи CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари послідовно промивають водою (2 X) і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) виділяють цільову неочищену кислоту (150мг).

Приклад 14

3-Циклогексил-1-метил-2-оксазол-5-іл-1H-індол-6-карбонова кислота



До броміду, отриманого відповідно до прикладу 4 (1,00г, 2,855ммоль), у сухому діоксані (10мл) додають вінілтрибутилово (917,8мкл, 3,141ммоль). Розчин дегазують, барбуючи через нього азот протягом 15хв. Потім додають біс (трифенілфосфін) паладій (II) хлорид (101мг, 0,144ммоль) і кип'ятять розчин із зворотним холодильником протягом 7 годин. Реакційну суміш розбавляють ефіром і послідовно промивають водою і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) залишок піддають експрес-хроматографії (5см, градієнт - гексан-2,5% AcOEt -5% AcOEt -10% AcOEt -гексан), одержуючи при цьому цільову сполуку (773мг, 2,60ммоль, вихід 91%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

До олефінового похідного, отриманого, як описано вище (100мг, 0,336ммоль), у суміші ацетону (690мкл), трет-бутанолу (690мкл) і води (690мкл) послідовно додають N-метилморфолін-N-оксид (NMMO; 48мг, 0,410ммоль) і 2,5%-ний розчин тетраоксиду осмію в трет-бутанолі (33мкл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів і потім концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc і послідовно промивають водою (2X) і насиченим розчином солі. Після звичай-

ної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) виділяють неочищений діол (117мг).

До неочищеного діолу, отриманого як описано вище (приблизно 0,336ммоль), у суміші ТГФ (3,2мл) з водою (3,2мл) при 0°C додають періодат натрію (86,2мг, 0,403ммоль). Охолодну баню потім забирають, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години 45хв. Потім додають AcOEt . Отриманий розчин послідовно промивають 10%-ним водним розчином лимонної кислоти, водою, насиченим водним розчином. NaHCO_3 , водою (2X) і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) виділяють цільовий неочищений альдегід (92мг, 0,307ммоль, вихід 91%).

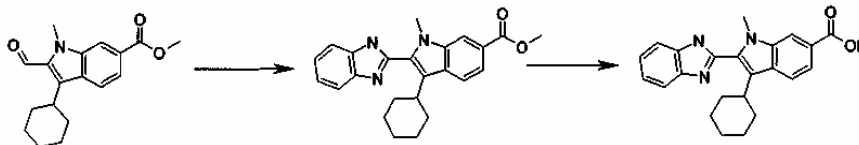
Суміш альдегіду, отриманого як описано вище (25,8мг, 0,086ммоль), безводного карбонату натрію (12,4мг, 0,090ммоль) і Tosmic (паратолуолсульфонілметил ізоціанід, 17,57мг, 0,090ммоль) в абсолютному MeOH (500мкл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Потім додають AcOEt і послідовно промивають суміш водою (2x) і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) виділяють цільовий неочищений оксазол (28мг, 0,083ммоль, вихід 96%).

До складного ефіру, отриманого, як описано вище (28мг, 0,083ммоль), у суміші ТГФ (425мл), MeOH (210мл) і води (250мл) додають гідроксид літію (34,8мг, 0,830ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляють водою і підкисляють 1Н водним

розчином HCl. Водний шар екстрагують дихлорметаном (3X) і послідовно промивають водою (2X) і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO₄, фільтрація і концентрування) виділяють неочищену кислоту (30мг).

Приклад 15

2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-3-циклогексил-1-метил-1Н-індол-6-карбонова кислота

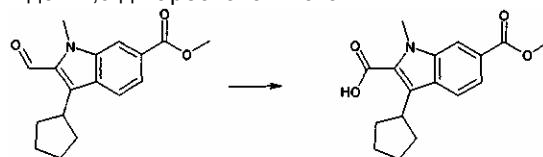


До суміші альдегіду, отриманого відповідно до прикладу 14 (28мг, 0,094ммоль), і 1,2-діамінобензолу (10,9мг, 0,101ммоль) в ацетонітрилі (500мл) і ДМФ (200мл) додають хлораніл (24,8мг, 0,101ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів. Додають AcOEt і реакційну суміш послідовно промивають 1Н водним розчином NaOH (2X), водою (4X) і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO₄, фільтрація і концентрування) залишок піддають експрес-хроматографії (1см, 30% AcOEt-гексан), з одержанням при цьому цільового похідного - бензімідазолзаміщеного складного ефіру (11мг, 0,028ммоль, вихід 30%).

До складного ефіру, отриманого, як описано вище (11мг, 0,028ммоль), у суміші ТГФ (240мл), MeOH (120мл) і води (140мл) додають гідроксид літію (11,7мг, 0,280ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляють водою і підкисляють 1Н водним розчином HCl. Водний шар екстрагують дихлорметаном (3X) і послідовно промивають водою (2X) і насиченим розчином солі. Після 20 звичайної обробки (MgSO₄, фільтрація і концентрування) виділяють вказану в заголовку неочищену кислоту (9мг, 0,0241ммоль, вихід 86%).

Приклад 16

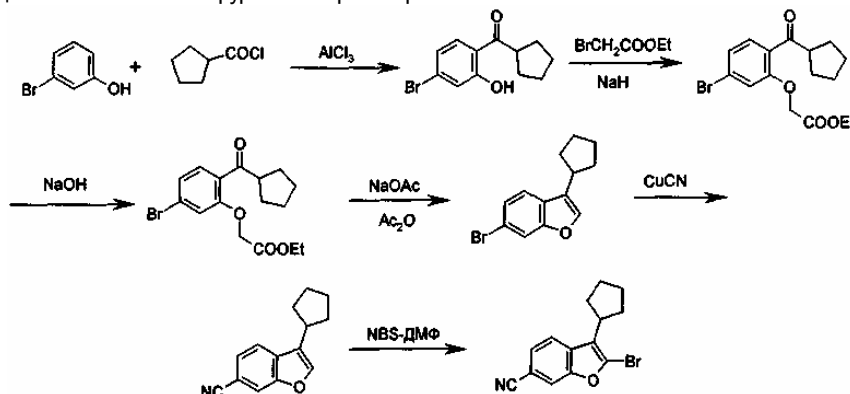
6-Метил-овий ефір 3-циклопентил-1-метил-1Н-індол-2,6-дикарбонової кислоти



До 3-циклопентилзаміщеного альдегіду, отриманого за методикою, аналогічною до описаної у прикладі 15 (20мг, 0,07ммоль), і 2-метил-2-бутену (541мл, 5,11ммоль) у трет-бутанолі (500мл) при 0°C додають свіжоприготовлений розчин хлориту натрію (64,2мг, 0,711ммоль) у фосфатному буфері (98мг NaH₂PO₄ у 150мл води). Реакційну суміш перемішують протягом 45хв. при кімнатній температурі, потім додають насичений розчин солі. Водний шар двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари послідовно промивають 0,5Н водним розчином HCl і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO₄, 10 фільтрація і концентрування) виділяють 23,1мг цільової неочищеної кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 17

2-Бromo-3-циклопентил-бензофуран-6-карбонітрил



До розчину 3-бромофенолу (10г, 57,8ммоль) у 1,2-дихлорпентані (50мл), обережно, двома рівними порціями, при кімнатній температурі додають AlCl₃ (11,5г, 86,2ммоль). Потім при кімнатній температурі додають по краплях, за допомогою шпри-

ца, цикlopentanкарбоніл хлорид (7,7г, 58,1ммоль). Реакційний розчин після цього кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Охолоджують реакційний розчин до кімнатної температури й обережно виливають у 100мл

1Н розчину HCl у вигляді льодяної кашки. Через кілька хвилин обережного перемішування фази розділяють і екстрагують водну фазу 1,2-дихлоретаном. Органічні фази об'єднують і промивають водою і насиченим розчином солі, після чого висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищають на «подушці» силікагелю з використанням гексану. Збирають 17,2г (78%) продукту у вигляді суміші жовтої рідини і низькоплавкої твердої речовини.

До розчину вищевказаного фенолу (12,2г, 45,3ммоль) у 80мл ДМФ при 0°C додають 60%-ний NaN (2,67г, 66,7ммоль). Баню з льодом забирають, і реакційний розчин залишають при перемішуванні протягом 30 хвилин. Потім додають по краплях за допомогою шприца етиловий ефір бромцукрової кислоти (11,4г, 68,3ммоль). Відбувається невелике виділення тепла (~40°C), після чого реакційний розчин залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обережно виливають у 150мл охолодженої льодом води, потім підкисляють до pH 4-5 1Н розчином HCl. Потім реакційну суміш екстрагують, використовуючи EtOAc. Фази розділяють, і промивають органічну фракцію насиченим розчином $NaHCO_3$, водою і насиченим розчином солі, потім висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищену сполуку використовують на наступній стадії й обробляють, розраховуючи на теоретичний вихід.

16,1г (45,3ммоль) вказаного вище неочищеного складного ефіру об'єднують з 61мл 1Н розчину NaOH і 137мл ТГФ і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі (якщо залишається вихідна речовина, яка не прореагувала, то може бути додана додаткова кількість 1Н розчину NaOH). Після закінчення гідролізу ТГФ видаляють, екстрагуючи водну фазу з використанням EtOAc, який потім відкидають як відходи. Потім отриману водну фазу підкисляють до pH 2-3 1Н розчином HCl і екстрагують, використовуючи EtOAc. Фази розділяють, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином солі, після чого висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищену речовину використовують на наступній стадії такою, яка вона є, і обробляють відповідно до теоретичного виходу.

Неочищену кислоту (13,3г, 40,7ммоль), отриману як описано вище, розчиняють у 200мл Ac_2O . Додають NaOAc (6,7г, 81,7ммоль), і отриману су-

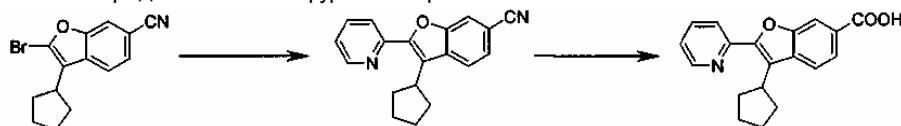
міш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин в атмосфері N_2 . Нагрівання припиняють, і реакційної суміші дають охолонути до кімнатної температури. Потім реакційний розчин розбавляють 100мл толуолу і нейтралізують сумішшю лід/6Н розчин NaOH (сильне виділення тепла!). Фази розділяють, і водну фазу екстрагують, використовуючи EtOAc. Органічні фракції об'єднують і промивають водою і насиченим розчином солі, потім висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищають на «подушці» із силікагелю, використовуючи петролейний ефір. Продукт (7,8г (72%)) збирають у вигляді суміші прозорої рідини і низькоплавкої твердої речовини.

Похідне-бромбензофуран (29,6г, 111,6ммоль), отримане, як описано вище, розчиняють у 60мл ДМФ. Додають CuCN (12,0г, 134,0ммоль), і кип'ятять суміш із зворотним холодильником в атмосфері N_2 протягом 7 годин. Нагрівання припиняють, і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають у 300мл 5%-ного водного розчину NaCN, і додають 200мл EtOAc. Отриманий розчин обережно перемішують доти, поки уся тверда речовина не перейде в розчин. Шари розділяють, водну фракцію екстрагують, використовуючи EtOAc. Органічні фракції об'єднують і промивають 5%-ним водним розчином NaCN, водою і насиченим розчином солі, потім висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищену коричневу тверду речовину очищають на подушці із силікагелем, використовуючи 10% EtOAc/гексан, після чого очищають перекристалізацією з гексану.

Розчин N-бромсукциніміду (5,340г, 30ммоль) у ДМФ (20мл) додають по краплях до розчину вищевказаного бензофуранового похідного (2,00г, 9,47ммоль) у ДМФ (20мл). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, після чого бромовання вважають завершеним (за даними РХВР). Реакційну суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, і промивають послідовно водою (3X) і насиченим розчином солі. Після висушування ($MgSO_4$) розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищають експрес-хроматографією, використовуючи 3% EtOAc у гексані й одержуючи при цьому вказане в заголовку 2-бромобензофуранове похідне у вигляді білої твердої речовини (1,45г, вихід 53%).

Приклад 18

3-Циклопентил-2-піридин-2-іл-бензофуран-6-карбонова кислота



2-Бромбензофуранове похідне, отримане відповідно до прикладу 17 (0,850г, 2,93ммоль), 2-три(н-бутил)станілпіридин (1,362г, 3,7ммоль), трифенілфосфін (0,760г, 2,90ммоль), хлорид літію (0,250г, 5,9ммоль) і CuI (0,057г, 0,3ммоль) розчиняють у ДМФ (30мл) і дегазують суміш при барботуванні аргону протягом 30хв. Додають тетра-

кіс(трифенілфосфін)паладій (0,208г, 0,18ммоль), і перемішують суміш при 100°C в атмосфері аргону. Через 19год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду (70мл) і екстрагують, використовуючи ТБМЕ. Органічну фазу промивають водою (2X) і насиченим розчином солі, висушують ($MgSO_4$), потім концентрують,

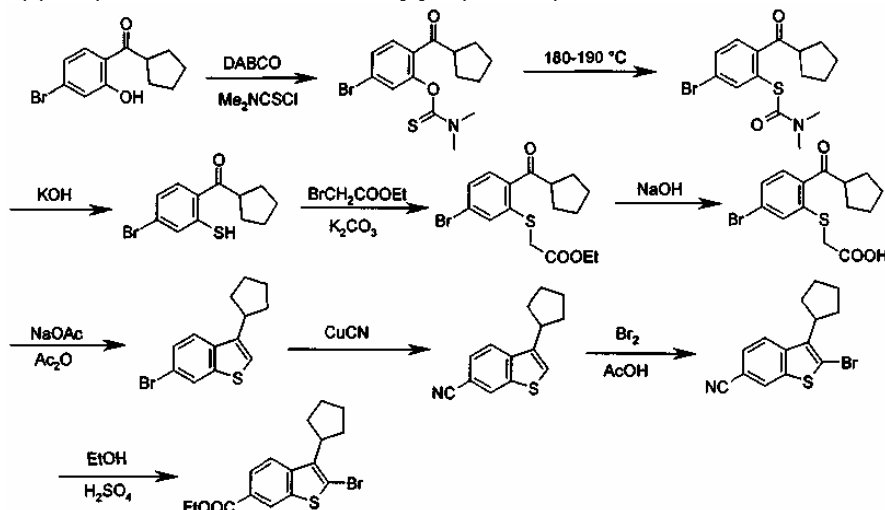
одержуючи при цьому залишок, який очищають експрес-хроматографією. Цільове похідне 2-(2-піридил)бензофуран (0,536г, вихід 63%) одержують у вигляді білої твердої речовини.

Нітрил, отриманий, як описано вище (0,200г, 0,694ммоль), суспендують у суміші конц. H_2SO_4 (5мл), AcOH (4мл) і води (2мл). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1,5 год дані ТШХ свідчать про завершення гідролізу. Суміш

охладжують на льоді і додають по краплях 10Н розчин NaOH до pH9. Водний шар промивають диетилметаном і потім підкисляють до pH6 5Н розчином HCl . Отриманий продукт екстрагують, використовуючи EtOAc , висушують (MgSO_4) і видаляють розчинники при зниженому тиску. Цільову карбонову кислоту одержують у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 19

Етиловий ефір 2-бromo-3-циклопентил-бензо[b]тіофен-6-карбонової кислоти



До розчину 3-бromo-6-циклопентанкарбонілфенолу, отриманого відповідно до прикладу 17 (5,194г, 19,30ммоль), у ДМФ (58,0мл) додають при кімнатній температурі 1,4-діазобіцикло[2,2,2]октан (4,33г, 38,60ммоль) і диметилтіокарбаміл хлорид (4,77г, 38,6ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш підкисляють 1Н розчином HCl до pH3 і потім екстрагують, використовуючи EtOAc . Органічні шари об'єднують і промивають насиченим розчином солі, після чого висушують над MgSO_4 . Неочищену суміш очищають, пропускаючи через «пробку» силікагелю, використовуючи 3% EtOAc /гексан з одержанням при цьому 6,976г (100%) цільового тіокарбамату у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Чистий О-3-бromo-6-циклопентанкарбоніл-N,N-диметилтіокарбамат, отриманий, як описано вище (43,147г, 121,1ммоль), нагрівають до температури, яка дорівнює всередині колби 180-190°C протягом 5 годин. Для контролю над перебігом реакції використовують ТШХ (20% EtOAc /гексан: Rf: 0,6 (вихідна речовина), 0,5 (продукт)). Неочищену речовину використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

S-3-бromo-6-циклопентанкарбоніл-N,N-диметилтіокарбамат, отриманий як описано вище, без проведення очищення, розчиняють у MeOH (600мл), додають KOH (40,0г, 714ммоль), і кип'ятять суміш із зворотним холодильником протягом 1,5 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і видаляють розчинник, використовуючи роторний випарник. Залишок розчиняють у воді і підкисляють 6Н розчином HCl до pH3. Проводять

екстракцію, використовуючи EtOAc , і потім неочищений продукт очищають хроматографією на силікагелі з використанням 1-5% EtOAc /гексан. Цільове тіофенольне похідне (31,3г, 91%) одержують у вигляді жовтої маслянистої речовини.

До розчину 3-бromo-6-циклопентанкарбонілтіофенолу, отриманого, як описано вище (0,314г, 1,105ммоль), в ацетоні (5,0мл) додають K_2CO_3 (0,477г, 3,45ммоль), а потім етилбромацетат (0,221г, 0,147мл, 1,33ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровують через паперовий фільтр і концентрують фільтрат. Після очищення на силікагелі з використанням 5% EtOAc /гексан одержують 0,334г (82%) продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Складний ефір, отриманий, як описано вище, без проведення очищення, розчиняють у ТГФ (12,0мл), додають при кімнатній температурі 1Н розчин NaOH (5,0мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2-3 годин, або доти, поки дані ТШХ не будуть свідчити про завершення реакції. Розчинник видаляють, використовуючи роторний випарник. Додають воду і підкисляють суміш 6Н розчином HCl до pH3, потім екстрагують, використовуючи EtOAc , промивають насиченим розчином солі і висушують над MgSO_4 . Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок використовують без додаткового очищення.

До неочищеної кислоти, отриманої, як описано вище, додають ангідрид оцтової кислоти (16,0мл), і потім NaOAc (0,573г), після чого суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають

ють у суміш льоду і толуолу. Додають 6Н розчин NaOH доти, поки значення pH не досягне приблизно 7, і екстрагують, використовуючи EtOAc, промивають насиченим розчином солі і висушують над $MgSO_4$. Розчинник видаляють на роторному випарнику й очищують залишок на силікагелі, використовуючи гексан, одержуючи при цьому 0,795г (80%) 6-бромо-3-циклопентилбензотіофену у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Суміш 6-бромо-3-циклопентилбензотіофену, отриманого, як описано вище (0,723г, 2,57ммоль), і ціаніду міді (0,272г, 3,04ммоль) у ДМФ (1,4мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і потім розбавляють, використовуючи EtOAc. Додають 2Н розчин NH_4OH , і отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин, після чого відфільтровують через цеоліт. Водний шар екстрагують, використовуючи EtOAc. Органічні шари об'єднують і промивають насиченим розчином солі, висушують над $MgSO_4$, і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий продукт використовують без додаткового очищення.

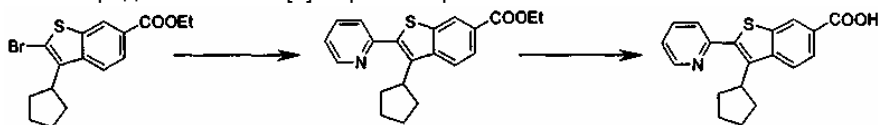
3-Циклопентил-6-ціанобензотіофен (17,65г, 77,65ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (310мл), додають бром (49,64г, 310,6ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній

температурі протягом ночі, для контролю над перебігом реакції використовують РХВР. Після завершення реакції до реакційної суміші додають толуол для того, щоб видалити оцтову кислоту (3×100мл). Продукт, без проведення очищення, висушують при зниженому тиску і використовують без додаткового очищення.

Неочищене ціанопохідне, отримане, як описано вище, додають до етанолу (150мл, денатурований) і конц. H_2SO_4 (45мл), і кип'ятять суміш із зворотним холодильником протягом 1-2 днів. Після завершення реакції (РХВР) реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають в охолоджувану льодом воду, потім екстрагують дихлорметаном (5×100мл), органічні шари об'єднують і промивають 5%-ним розчином $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищують на силікагелі, використовуючи 1% EtOAc/гексан. Зібрані фракції концентрують, а залишок суспендують у метанолі. Тверду речовину відфільтровують і промивають льодяним метанолом, з одержанням при цьому 15,9г (58%, дві стадії) чистого складного етилового ефіру у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 20

3-Циклопентил-2-піридин-2-іл-бензо[*b*]тіофен-6-карбонова кислота



2-Бромбензотіофен, отриманий відповідно до прикладу 19 (0,354г, 1,00ммоль), 2-три(н-бутил)станілпіридин (0,442г, 1,2ммоль), трифенілфосфін (0,262г, 1,00ммоль), хлорид літію (0,085г, 2,0ммоль) і CuI (0,019г, 0,1ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл) і суміш дегазують при барботуванні аргону протягом 30хв. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,069г, 0,06ммоль) і перемішують суміш при 100°C в атмосфері аргону. Через 24год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду (70мл) і екстрагують, використовуючи ТБМЕ. Органічну фазу промивають водою (2X) і насиченим розчином солі, висушують ($MgSO_4$) і концентрують, одержуючи при цьому залишок, який очищують експрес-хроматографією.

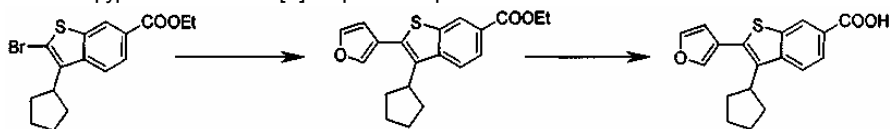
Цільовий 2-(2-піридил)-бензотіофензаміщений складний ефір (0,197г, вихід 56%) одержують у вигляді блідо-жовтої воскоподібної речовини.

Складний ефір, отриманий, як описано вище, піддають гідролізу звичайним способом, використовуючи NaOH, з одержанням при цьому вказаної у заголовку кислоти, яку можна використовувати безпосередньо або після очищення методом РХВР або методом експрес-хроматографії.

Кислота може вступати у взаємодію з похідними аміну відповідно до загальної методики, яка описана в прикладі 37.

Приклад 21

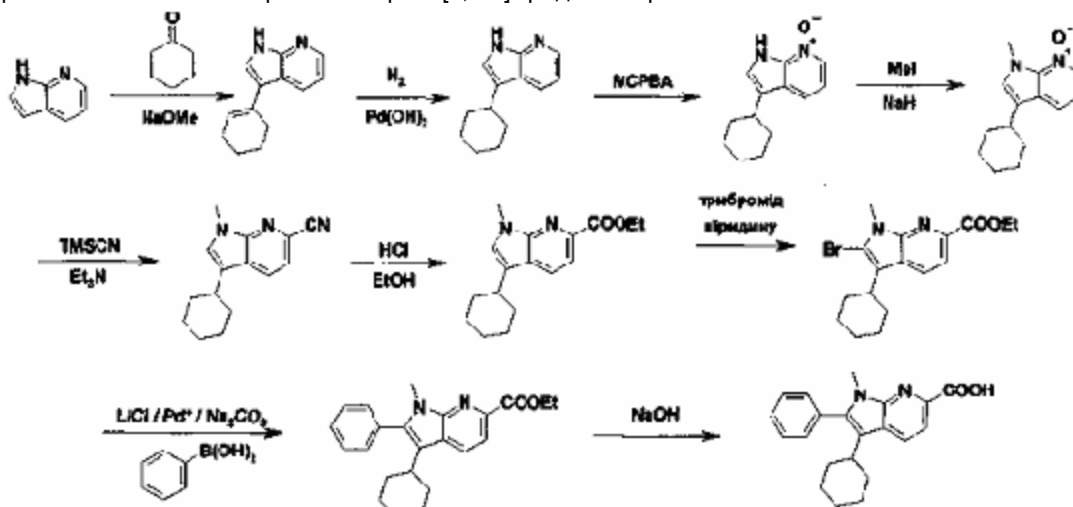
3-Циклопентил-2-фуран-3-іл-бензо[*b*]тіофен-6-карбонова кислота



2-Бромбензотіофензаміщений складний ефір, отриманий відповідно до прикладу 19, піддають взаємодії з 3-фуранбороною кислотою, як описано в прикладі 3, з одержанням при цьому цільового 2-(3-фурил)бензотіофензаміщеного складного

ефіру з виходом 85%. Омилення складного етилового ефіру здійснюють під дією NaOH при кімнатній температурі й одержують вказане в заголовку похідне карбонової кислоти.

Приклад 22

3-Циклогексил-1-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота

7-Азаіндол (15,00г, 0,127моль) розчиняють у MeOH (330мл) і додають метоксид натрію (25% мас/мас у MeOH, 172мл, 0,753моль) і циклогексанон (52,86мл, 0,51моль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 60год і потім концентрують при зниженому тиску. Після охолодження сумішшю води з льодом реакційну суміш підкисляють до pH 8 3Н розчином HCl і збирають фільтрацією твердої речовини, яка випала в осад. Отриманий продукт промивають водою, розтирають із сумішшю ТБМЕ-гексан і висушують азеотропною перегонкою з толуолом (19,8г).

Речовину, отриману, як описано вище (15,00г, 75,65ммоль), розчиняють у суміші EtOH (130мл) і ТГФ (30мл) і додають 20%-ний Pd(OH)₂ на вуглєці (1,30г). Суміш гідрують при тиску газоподібного H₂, що дорівнює 1атм, протягом 24год, після чого додають додаткову кількість каталізатора (1,30г). Після перемішування в атмосфері газоподібного H₂ протягом додаткових 16год каталізатор видаляють фільтруванням, а розчин упарюють при зниженому тиску й одержують залишок, який розтирають із ТБМЕ, одержуючи при цьому тверду речовину янтарного кольору (13,9г).

Похідне азаіндолу, отримане, як описано вище (7,50г, 37,45ммоль), розчиняють у DME (130мл) і додають мета-хлорпербензойну кислоту (12,943г, 60,0ммоль). Після перемішування протягом 2год леткі речовини видаляють при зниженому тиску і залишок суспендують у воді (100мл). Суміш підлогувають до pH 10 додаванням насиченого водного розчину Na₂CO₃ при енергійному перемішуванні. Тверду речовину потім збирають фільтрацією, промивають водою і невеликою кількістю ТБМЕ, потім висушують (7,90г).

Н-оксид (4,00г, 18,49ммоль), отриманий, як описано вище, без проведення очищення, розчиняють у ДМФ (350мл) і додають невеликими порціями NaNH (60%-на дисперсія, 1,52г, 38ммоль) протягом 5хв. Перемішують суміш протягом 30хв, після чого до суспензії додають по краплях йодметан (1,183мл, 19ммоль) протягом 20хв. Після пе-

ремішування протягом 3год при кімнатній температурі за даними аналізу методом РХВР реакція припиняється. Реакційну суміш виливають у воду й екстрагують 3 рази, використовуючи EtOAc. Екстракт промивають насиченим розчином солі, висушують (MgSO₄) і упарюють, одержуючи при цьому тверду речовину янтарного кольору (3,65г, 60% гомогенності за даними ЯМР), яку відразу ж використовують без додаткового очищення.

Продукт, без проведення очищення, отриманий, як описано вище (0,80г, 3,47ммоль), розчиняють у MeCN (10мл). Додають триетиламін (1,13мл, 8,1ммоль), а потім додають триметилсиліліанід (2,13мл, 16ммоль). Розчин потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 19год. Після охолодження до кімнатної температури реакцію зупиняють повільним додаванням водного розчину NaHCO₃ і екстрагують продукт, використовуючи EtOAc. Екстракт промивають насиченим розчином солі, висушують (MgSO₄) і концентрують, одержуючи при цьому залишок, який очищують експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи 15% EtOAc-гексан (0,285г).

Нітрил (0,300г, 1,254ммоль) суспендують у EtOH (15мл) і барботують через суспензію газоподібний хлороводень протягом 15хв, одержуючи прозорий розчин. Розчин потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1,5год, доти, поки дані ТШХ не будуть свідчити про повну конверсію вихідної сполуки. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок розчиняють у EtOAc. Розчин промивають насиченим розчином солі, висушують (MgSO₄) і концентрують. Отриманий залишок очищують експрес-хроматографією на силікагелі (15-20% EtOAc-гексан), одержуючи при цьому цільовий складний етиловий ефір у вигляді блідо-жовтої гумоподібної речовини (0,227г).

Складний ефір, отриманий, як описано вище (0,100г, 0,35ммоль) розчиняють у ТГФ (4мл) і додають пербромід гідроброміду піридинію (0,200г, 0,532ммоль). Суміш перемішують при 65°C у гер-

метично закритій пробірці протягом 16 год (>80% конверсії). Розчин упарюють і переносять залишок у EtOAc. Розчин промивають водою і насиченим розчином солі, висушують (MgSO_4) і концентрують. Отриману неочищену речовину очищують експрес-хроматографією на силікагелі (15% EtOAc-гексан).

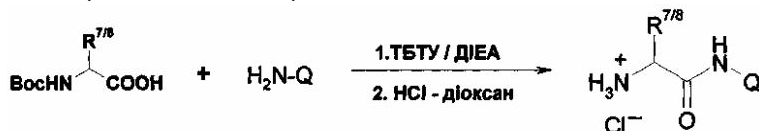
Бромід, отриманий, як описано вище (0,100г, 0,274ммоль), фенілборонову кислоту (0,049г, 0,4ммоль) і хлорид літію (0,019г, 0,45ммоль) розчиняють у суміші толуолу (2мл), EtOH (2мл) і 1M Na_2CO_3 (0,43мл). Суміш дегазують, пропускаючи через розчин газоподібний аргон протягом 30хв, і потім додають тетракіс-трифенілфосфін паладій (0,035г, 0,03ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 год, після чого додають додаткову кількість каталізатора (0,035г, 0,03ммоль). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом додаткових 2 год EtOH видаля-

ють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у EtOAc і промивають розчин 10%-ним водним розчином HCl і насиченим розчином солі, потім висушують (MgSO_4). Після видалення летких компонентів при зниженому тиску одержують жовтогарячу гумоподібну речовину, яку очищують експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи 20% EtOAc-гексан (0,105г, неочищений).

Частково очищений складний ефір, отриманий, як описано вище (0,100г, 0,276ммоль) розчиняють у суміші ТГФ (2мл) і EtOH (2мл). Додають 1Н розчин NaOH (2,8мл) і перемішують суміш протягом 4 год при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок розбавляють 10%-ним водним розчином HCl . Продукт екстрагують, використовуючи EtOAc (3Х), висушують (MgSO_4), упарюють і очищують обертано-фазовою препаративною РХВР з одержанням при цьому вказаної в заголовку сполуки.

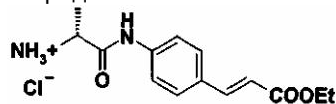
Приклад 23

Загальна методика одержання похідних ароматичних амідів з α -монозаміщених N-Вос-амінокислот



N-Вос захищені α -монозаміщені амінокислоти піддають взаємодії з похідними ароматичних амідів, використовуючи звичайні конденсуючі реагенти, які використовуються при утворенні амідного зв'язку. Потім N-Вос захисну групу видаляють у кислому середовищі, відповідні амінопохідні виділяють у вигляді солей-гідрохлоридів. Наведена нижче методика конденсації TV-Вос-D-аланіну з етиловим ефіром 4-амінокоричної кислоти є типовою.

(R)-1-[4-(E)-2-Етоксикарбонілвініл]фенілкарбамоїл]етиламоній хлорид



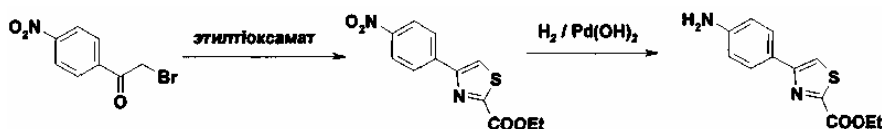
N-Вос-D-аланін (0,284г, 1,5ммоль) розчиняють у ДМСО (2мл) і додають DIEA (1,04мл, 6ммоль, 4

еквіваленти). Додають етиловий ефір 4-амінокоричної кислоти (0,287г, 1,5ммоль), а потім додають ТБТУ (0,578г, 1,80ммоль) і перемішують суміш протягом 24 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють, використовуючи EtOAc (75мл), і промивають розчин водою (40мл), 1Н розчином NaOH (3×25мл), 1М розчином KHSO_4 (2×25мл) і 5%-ним розчином NaHCO_3 (25мл). Екстракт висушують (MgSO_4) і концентрують, одержуючи при цьому цільовий N-Вос-захисний анілід у вигляді жовтої твердої речовини (0,411г).

Речовину, отриману, як описано вище, перемішують протягом 1 год з 4Н розчином HCl у діоксані (10мл). Після видалення летких компонентів при зниженому тиску і розтирання залишку з ТБМЕ одержують вказану в заголовку соль-гідрохлорид у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 24

Етиловий ефір 4-(4-амінофеніл)тіазол-2-карбонової кислоти



4'-Нітро-2-бромацетофенон (6,100г, 25ммоль) і етилтіоксамат (3,460г, 26ммоль) розчиняють у MeOH (20мл) і кип'ятять розчин із зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину, яка випала в осад, збирають фільтрацією, промивають холодним MeOH і висушують під вакуумом (5,15г, вихід 75%).

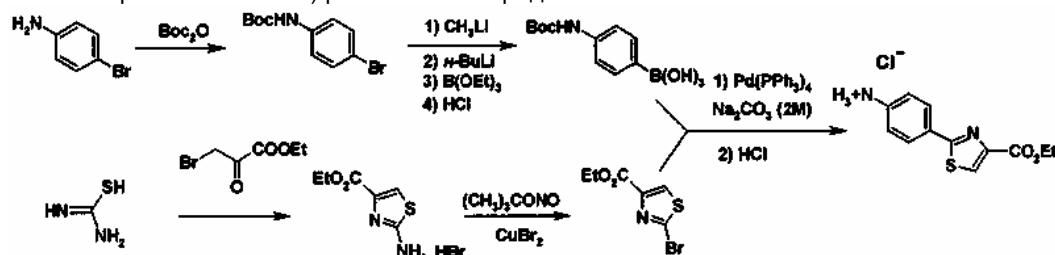
Суспензію складного нітроефіру, отриманого, як описано вище (2,50г, 8,98ммоль), і 20%-ного $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вуглиці (200мг) у суміші EtOH-ТГФ 5 (60мл) у співвідношенні 2:1 перемішують протягом 3 год при тиску газоподібного водню 1 атм. Суспензію відфільтровують для того, щоб видалити каталізатор, а леткі речовини видаляють при зниженому тиску з одержанням при цьому вказаної в

заголовку сполуки у вигляді червонуватої спіненої

речовини (2,05г, вихід 92%).

Приклад 25

4-(4-етоксикарбонілітіазол-2-іл)феніламоній хлорид



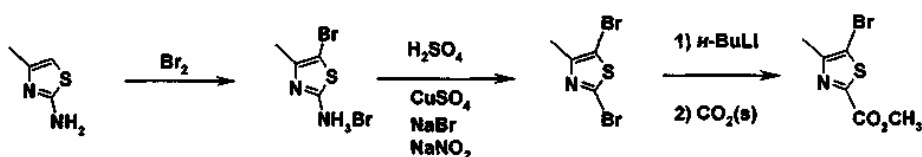
n-Броманілін (13,0г, 76ммоль) і Boc_2O (19,8г, 91ммоль) розчиняють у толуолі (380мл) і перемішують при 70°C протягом 15год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, упарюють досуха, повторно розчиняють у EtOAc і промивають 0,1М розчином HCl і насиченим розчином солі. Органічний розчин висушують над безводним MgSO_4 , упарюють досуха й очищують колонковою експрес-хроматографією, використовуючи градієнт від 5% до 10% EtOAc у гексані як елюент, з одержанням при цьому Вос-захищеного аніліну (23г). Вос-захищений броманілін (10,7г, 39,2ммоль) розчиняють у безводному ТГФ (75мл) у колбі, обладнаному підвісною мішалкою. Розчин охолоджують до 0°C і додають по краплях MeLi (1,2 M у Et_2O , 33мл, 39,2ммоль), підтримуючи температуру всередині колби нижче 7°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 15хв і потім охолоджують до -78°C перед тим, як додати по краплях N-BuLi (2,4M у гексані, 17мл, 39,2ммоль), підтримуючи температуру всередині колби нижче -70°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 1год, додають по краплях $\text{B}(\text{OEt})_3$ (17мл, 98ммоль) (температура всередині колби <-65°C) і продовжують перемішування протягом 45хв при -78°C і при 0°C протягом 1год. Реакційну суміш потім обробляють 5%-ним водним розчином HCl (~100мл, до pH ~1) протягом 15хв, і додають NaCl для того щоб одержати 5 насичений водний шар. Водний шар екстрагують 0,5М розчином NaOH (4×100мл), і об'єднані водні шари підкисляють 5%-ним розчином HCl (150мл, до pH ~1), а потім екстрагують, використовуючи Et_2O (3×200мл). Об'єднані органічні шари висушують над безводним MgSO_4 , відфільтровують і концентрують, одержуючи при цьому N-Вос-карбамат 4-амінофенілборонової кислоти у вигляді твердої речовини (7,5г).

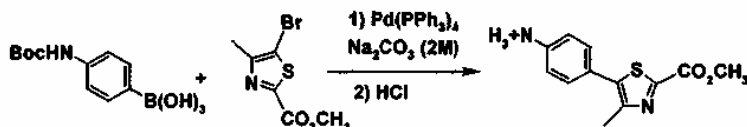
Змішують тіосечовину (7,60г, 100ммоль) і етилбромопіруват (12,6мл, 100ммоль) і нагрівають до 100°C протягом 45хв. Після охолодження реакційної суміші отриману тверду речовину розтирають з ацетоном, відфільтровують і перекристалізують з EtOH, одержують цільовий амініотіазольний продукт (10,6г, 40ммоль). Потім повільно додають амініотіазол (протягом 20хв) до розчину трет-бутилнітрилу (6,2г, 60ммоль) і CuBr_2 (10,7г, 48ммоль) у MeCN (160мл) при 0°C. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 2,5год. Суміш потім додають до водного розчину HCl (20%) і екстрагують, використовуючи Et_2O (2×400мл). Органічний шар промивають водним розчином HCl (10%), висушують над безводним MgSO_4 і упарюють досуха. Цільовий продукт - бромтіазол виділяють з ~85% виходом (4,3г) після колонкової експрес-хроматографії з використанням як елюенту 15% EtOAc у гексані.

До дегазованого розчину продукту - бромтіазолу (230мг, 0,97ммоль), похідного боронової кислоти, отриманого, як описано вище (230мг, 0,97ммоль), і водного розчину Na_2CO_3 (2М, 3мл) у DME (3мл) додають каталітичну кількість $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56мг, 0,049ммоль), реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при 80°C протягом 20год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють, використовуючи EtOAc, і екстрагують насиченим розчином солі, водним розчином NaHCO_3 (2X) і насиченим розчином солі. Органічний шар висушують над безводним MgSO_4 і концентрують досуха. Продукт - складний ефір-карбамат виділяють після колонкової експрес-хроматографії з використанням градієнта 20%-30% EtOAc у гексані: 180мг. Після видалення захисної Вос-групи з використанням 4Н розчину HCl у діоксані протягом 30хв виділяють гідрохлорид аніліну.

Приклад 26

4-(2-Метоксикарбоніл-4-метил-тіазол-5-іл)феніламоній хлорид



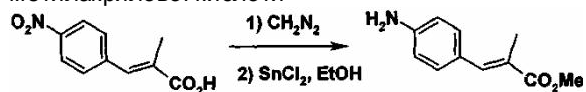


До розчину 2-аміно-4-метилтіазолу (7,90г, 69ммоль) у Et₂O (70мл) при 15°C повільно додають протягом 30хв Br₂ при енергійному перемішуванні. Утворену тверду речовину відфільтровують і перекристалізують з EtOH. Кристалічний продукт відфільтровують і висушують під вакуумом, одержуючи при цьому 5-бромпохідне у вигляді солі HBr (10,3г). Потім цей продукт розчиняють у розчині CuSO₄ (11,4г) і NaBr (9,9г) у H₂O (115мл) і додають H₂SO₄ (5М, 360мл) при 0°C. Після цього до реакційної суміші додають по краплях водний розчин NaNO₂ (6,10г у 20мл H₂O) протягом 25хв, підтримуючи температуру нижче 3°C. Реакційну суміш перемішують при 3°C протягом 20хв і потім при кімнатній температурі протягом 1год. Потім реакційну суміш розбавляють насиченим розчином солі (280мл) і екстрагують, використовуючи Et₂O (3×300мл). Ефірні шари об'єднують, промивають насиченим водним розчином тіосульфату натрію для того, щоб видалити Br₂, який не прореагував, висушують над безводним MgSO₄ і відфільтровують через «подушку» силікагелю (~200мл). Розчинник упарюють, і цільовий продукт виділяють перегонкою (т. кип.=80-81°C при 15мм Hg).

Розчин проміжної дибромвмісної сполуки (500мг, 1,94ммоль) у гексані (5мл) додають до охолодженого розчину (-70°C) K-BuLi (870мкл, 2,2М розчину в гексані), розбавляють, використовуючи 10мл гексану. Реакційну суміш перемішують при -70°C протягом 1год і потім додають до CO₂ (водн.). Суміш розділяють між H₂O і Et₂O. Водний шар підкисляють 1Н розчином HCl (рН ~2) і екстрагують, використовуючи EtOAc (2X), висушують над безводним MgSO₄, відфільтровують і упарюють досуха. Залишок повторно розчиняють у MeOH/ДХМ, обробляють CH₂N₂ (доти, поки розчин не залишиться жовтим) і упарюють досуха, одержуючи при цьому цільовий складний ефір 5-(4-амінофеніл)-4-метилтіазол-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (230мг). Реакція Сузукі - крос-сполучення цього продукту з N-Вос захищеною 4-амінофенілбороновою кислотою, як описано раніше (приклад 25), дозволяє одержати функціональний блок - метиловий ефір 5-(4-амінофеніл)-4-метилтіазол-2-карбонової кислоти. Цей продукт обробляють 4Н розчином HCl у діоксані протягом 30хв для того, щоб видалити захисну Вос-групу й одержати потрібну сполуку.

Приклад 27

Метиловий ефір (Е)-3-(4-аміно-феніл)-2-метилакрилової кислоти

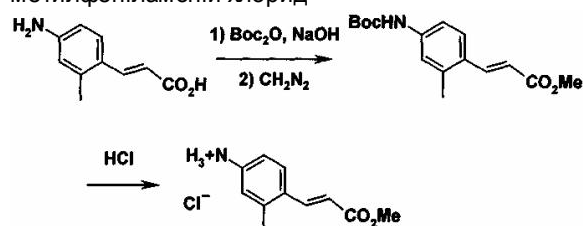


α-Метил-4-нітрокоричну кислоту (53мг, 0,25ммоль) розчиняють у EtOAc і MeOH і додають CH₂N₂ у Et₂O доти, поки не з'явиться стійкий жов-

тий колір. Додають декілька крапель AcOH для того, щоб забрати надлишок CH₂N₂. Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, і потім органічний шар промивають, використовуючи H₂O, водний розчин NaOH (1N) і насичений розчин солі, висушують над безводним MgSO₄ і упарюють досуха. Залишок повторно розчиняють у EtOH (2мл), додають SnCl₂·2H₂O (289мг, 1,28ммоль), і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють, використовуючи EtOAc, і зупиняють реакцію, додаючи, насичений водний розчин NaHCO₃. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, висушують над і безводним MgSO₄ і концентрують досуха, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (40мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 28

4-((Е)-2-Метоксикарбонілвініл)-3-метилфеніламоній хлорид

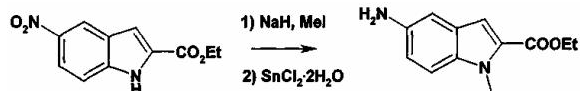


4-Аміно-2-метилкоричну кислоту (0,090г, 0,51ммоль) і NaOH (1М, 1,1мл, 1,1ммоль) розчиняють у діоксані (4мл), додають Boc₂O (117мг, 0,53ммоль) і перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 15год. Реакційну суміш розділяють між EtOAc і H₂O, значення рН водного шару доводять до лужного, використовуючи 1 Н розчин NaOH, і екстрагують, використовуючи EtOAc (3x). Водний шар потім підкисляють до рН ~2 і екстрагують, використовуючи EtOAc (3x). Нові органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі, висушують над безводним MgSO₄, відфільтровують і концентрують, одержуючи при цьому жовтогарячу гумоподібну речовину (118мг). Неочищену Вос-захищену 4-аміно-2-метилкоричну кислоту повторно розчиняють у EtOAc і додають розчин CH₂N₂ у Et₂O, доти, поки не буде спостерігатися стійкий жовтий колір. Додають декілька крапель AcOH для того, щоб зруйнувати надлишок CH₂N₂, і промивають реакційну суміш 10%-ним водним розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі, висушують над безводним MgSO₄, відфільтровують і концентрують досуха. Очищення колонковою експрес-хроматографією з використанням як елюенту 10% EtOAc у гексані дозволяє виділити Вос-захищений складний метиловий ефір у вигляді жовтої твердої речовини (36мг). На закінчення захисну Вос-групу

видаляють обробкою кислотою, використовуючи HCl у діоксані (як описано раніше) і одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 29

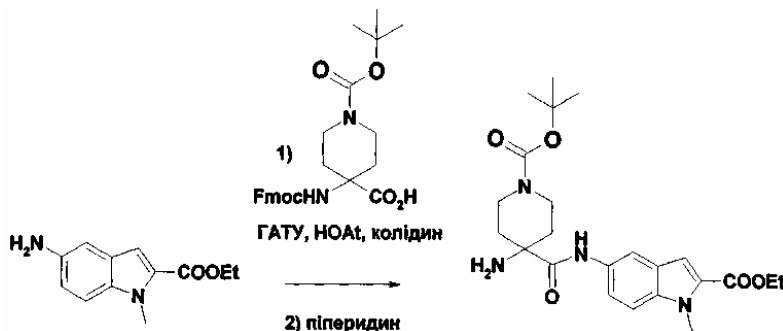
Етиловий ефір 5-аміно-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти



Етиловий ефір 5-нітроіндол-2-карбонової кислоти (0,300г, 1,28ммоль) розчиняють у безводному ДМФ (6мл) і додають NaH (0,078г, 60%, 1,92ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20хв, потім додають MeI (160мкл, 2,56ммоль) і продовжують перемішування протягом 3год. Реакцію зупиняють додаванням водного розчину NaHCO₃ (~1%) при енергійному перемішуванні. Утворену коричневу тверду речовину (0,096г) відфільтровують і висушують на повітрі протягом ночі.

Приклад 30

Етиловий ефір 5-[[1-(4-аміно-1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-4-іл)-метаноїл]аміно]-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти



Розчин аміну, отриманого відповідно до прикладу 29 (70мг, 0,32ммоль), N-Fmoc-аміно-(4-N'-Вос-піперидиніл)карбонової кислоти (150мг, 0,32ммоль), ГАТУ (139мг, 0,35ммоль), HOAt (48мг, 0,35ммоль) і колідину (155мг, 1,28ммоль) у ДМФ (2мл) перемішують при кімнатній температурі в плин 15год. Реакційну суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають 1%-ним розчином лимонної кислоти (2X), насиченим NaHCO₃ (2X) і насиченим розчином солі, висушують над безводним MgSO₄ і концентрують досуха, одержуючи при

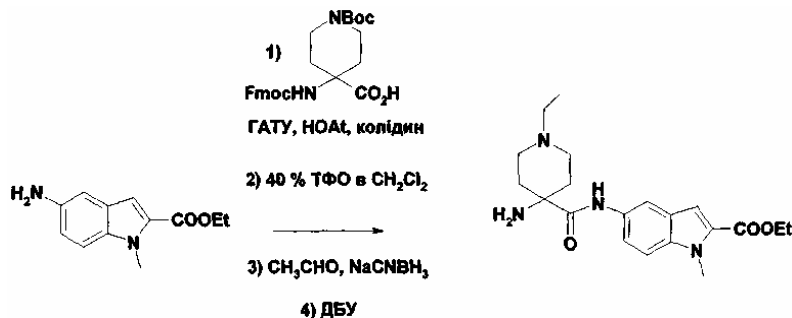
N-метилнітропохідне (196мг, 0,79ммоль) потім розчиняють у ДМФ (4мл), H₂O (400мкл) і додають SnCl₂·2H₂O (888мг, 3,95ммоль), потім суміш перемішують при 60°C протягом 3год. Після цього суміш розділяють між 10%-ним водним розчином NaHCO₃ і EtOAc і енергійно перемішують. Водний шар повторно екстрагують, використовуючи EtOAc, а об'єднані EtOAc шари промивають насиченим розчином солі, висушують над безводним MgSO₄ і концентрують досуха. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією, використовуючи EtOAc/гексан у співвідношенні 1:1 як елюент, одержуючи при цьому чисте 5-аміноіндольне похідне (118мг).

N-алкілування 5-нітроіндол-2-карбоксилату іншими алкілувальними агентами (наприклад, такими як EtI, пропаргілбромід, бензилбромід) в описаних вище умовах дозволяє одержати відповідні 5-аміно-1-алкіл-1H-індол-2-карбоксилати.

цьому жовтогарячу тверду речовину (210мг), яку використовують на наступній стадії без проведення очищення. Розчин неочищеної твердої речовини (210мг) у ДМФ (3мл) і піперидин (95мл, 0,95ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш концентрують досуха й очищають колонковою експрес-хроматографією, використовуючи як елюент градієнт розчинника від 50% EtOAc у гексані до 100% EtOAc, з одержанням при цьому сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (110мг).

Приклад 31

Етиловий ефір 5-[[1-(4-аміно-1-етилпіперидин-4-іл)-метаноїл]аміно]-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти



Похідне 5-аміноіндолу, отримане відповідно до прикладу 29, піддають взаємодії з N-Fmoc-аміно-(4-N-Вос-піперидиніл)карбоною кислотою, як описано в прикладі 30.

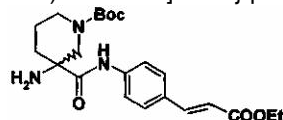
Захисну Вос-групу видаляють, використовуючи 25%-ну ТФО в CH_2Cl_2 звичайним способом, і потім розчиняють продукт у EtOH (6мл). Додають AcOH (133мг), ацетальдегід (33мг, 0,74ммоль) і NaCNBH_3 (23мг, 0,37ммоль) і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш концентрують для того, щоб видалити більшу частину розчинника, залишок повторно розчиняють у EtOAc і промивають насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар висушують над безводним MgSO_4 і концентрують, одержуючи при цьому N-етилпохідне у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Цю тверду речовину розчиняють у ТГФ (2,5мл), додають ДБУ (113мг, 0,74ммоль), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Розчинник упарюють, отриманий залишок розчиняють у EtOAc і промивають органічний шар насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар потім екстрагують, використовуючи 1Н розчин HCl і H_2O (2Х), і значення рН об'єднаних водних і шарів доводять до ~10, використовуючи 1Н розчин NaOH . Водний

шар потім екстрагують, використовуючи EtOAc (3Х), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, висушують над безводним MgSO_4 і концентрують досуха, одержуючи при цьому вказане в заголовку амінопохідне (44мг).

Приклад 32

Етиловий ефір (Е)-3-(4-[[1-(3-аміно-піперидин-3-іл)-метаноїл]аміно]феніл)акрилової кислоти

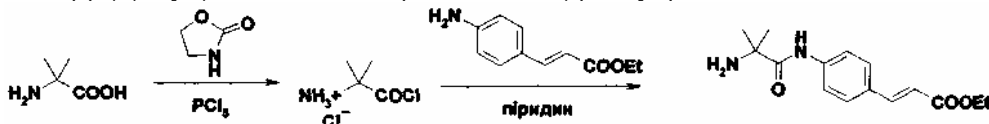


Використовуючи методику, аналогічну до описаної у прикладі 31, комерційно доступну N-Fmoc-аміно-(3-N-Вос-піперидиніл) карбонову кислоту піддають взаємодії з етиловим ефіром 4-амінокоричної кислоти, потім захисну Fmoc-групу видаляють, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку, синтезовану відповідно до прикладу 32 у рацемічній формі.

Рацемічну вихідну речовину, N-Fmoc-аміно-(3-N-Вос-піперидиніл)карбонову кислоту, також можливо розділити на два її енантиомери за допомогою препаративної РХВР на хіральному носії («Chiralcel OD», 10 мікрон, внутрішній діаметр 2,00см×25см), використовуючи 35% H_2O у MeCN як елюент.

Приклад 33

Загальна методика конденсації α,α -дизаміщених амінокислот з ароматичними амінами
Етиловий ефір (Е)-3-[4-(2-аміно-2-метилпропаноїламіно)феніл]акрилової кислоти

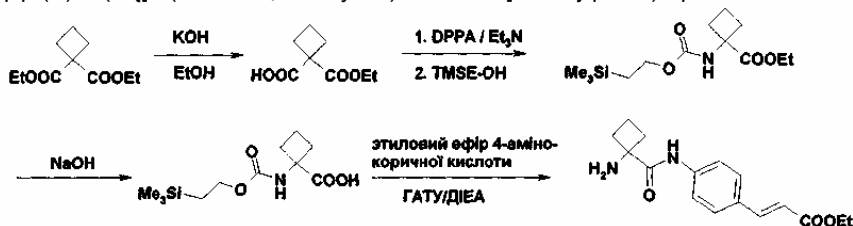


Застосовуючи методику, описану в статті xE. S. Uffelman et al. Org. Lett., 1999, 1, 1157і, 2-аміноізомасляну кислоту перетворюють у відповідний гідрохлорид хлорангідриду амінокислоти. 2-Оксазолідинон (12,30г, 0,141ммоль) розчиняють у MeCN (150мл) і додають в один прийом пентахлорид фосфору (49,02г, 0,235ммоль, 1,7 еквіваленти). Гомогенну суміш перемішують протягом 24год при кімнатній температурі. Додають 2-аміноізомасляну кислоту (14,55г, 0,141ммоль) і перемішують суспензію протягом 48год при кімнатній температурі. Ціловий гідрохлорид хлорангідриду кислоти збирають фільтрацією, промивають MeCN і висушують під вакуумом.

Хлорангідрид (12,778г, 80ммоль, 1,4 еквіваленти) суспендують у ДХМ (200мл) і додають етиловий ефір 4-амінокоричної кислоти (11,045г, 57,7ммоль, 1 еквівалент). Додають по краплях піридин (7,01мл, 86,6ммоль, 1,5 еквіваленти) і перемішують суміш протягом 3,5год при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у суміш 1Н розчину NaOH (25мл) і насиченого водного розчину NaHCO_3 (100мл) і екстрагують, використовуючи EtOAc. Органічну фазу промивають водним розчином NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, і висушують над MgSO_4 . Після видалення розчинника при зниженому тиску одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15,96г, вихід 101%).

Приклад 34

Етиловий ефір (Е)-3-(4-[[1-(1-аміноциклобутил)-метаноїл]аміно]феніл)акрилової кислоти



Діетиловий ефір 1,1-циклобутандикарбонової кислоти (20,00г, 100ммоль) і КОН (6,60г, 100ммоль) кип'яють із зворотним холодильником у EtOH (100мл) протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок розділяють між Et₂O і 4Н розчином HCl. Органічний екстракт промивають водою і насиченим розчином солі, потім висушують над MgSO₄. Після видалення розчинника при зниженому тиску одержують складний моноефір у вигляді прозорої маслянистої речовини (14,45г, вихід 84%).

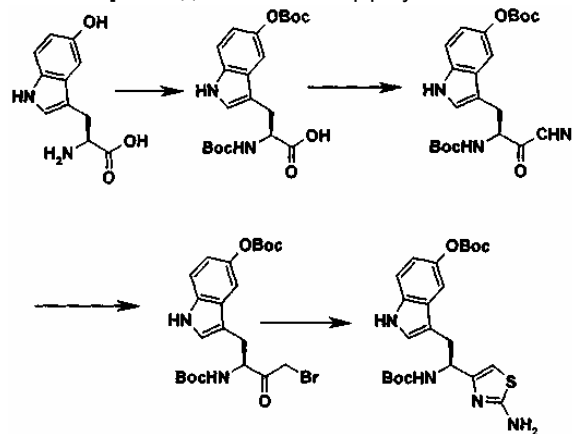
Складний моноефір, отриманий, як описано вище (14,45г, 84ммоль), Et₃N (14,1мл, 100ммоль) і дифенілфосфорилазид (24,05г, 87,4ммоль) розчиняють у сухому толуолі (114мл) і нагрівають суміш при 80°C протягом 1год і при 110°C протягом додаткової години. Додають в один прийом триметилсилілетанол (9,94г, 100ммоль) і суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 48год. Потім толуол видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють у ДХМ. Розчин промивають водою і насиченим розчином солі і висушують над MgSO₄. Концентрування при зниженому тиску приводить до одержання темної маслянистої речовини, яку очищають, пропускаючи через «подушку» силікагелю, використовуючи як елюент 30%-ний розчин EtOAc у гексані. Цільовий карбамат одержують у вигляді прозорої жовтої рідини (21,0г).

Карбамат, отриманий, як описано вище (1,50г, 5,22ммоль), розчиняють у ТГФ (5мл) і додають 2Н розчин NaOH (5мл). Суміш перемішують при 70°C протягом 1год. Після розведення водою, водну фазу промивають, використовуючи Et₂O, для того щоб видалити вихідну речовину, яка не прореагувала. Потім водну фазу підкисляють KHSO₄ і екстрагують продукт, використовуючи EtOAc. Цільову вільну карбонову кислоту одержують у вигляді маслянистої речовини (1,25г).

Кислоту (0,519г, 2,0ммоль), отриману, як описано вище, розчиняють у ДХМ (10мл). Додають ДІЕА (1,39мл, 8,0ммоль, 4 еквіваленти), а потім етиловий ефір 4-амінокоричної кислоти (0,573г, 3,0ммоль, 1,5 еквіваленти) і ГАТУ (1,143г, 3,0ммоль, 1,5 еквіваленти). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш виливають у ТБМЕ (100мл) і розчин послідовно промивають 10%-ним водним розчином лимонної кислоти (2×25мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (25мл), потім висушують над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і перемішують залишок із ТФО (10мл) протягом 30хв. Після цього леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і залишок двічі упарюють разом з гексаном. Продукт, без проведення очищення, розчиняють у ТБМЕ (60мл) і отриманий розчин промивають 1Н розчином NaOH (2×25мл). Після висушування (Na₂SO₄), леткі речовини видаляють під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (0,500г).

Приклад 35

Складний трет-бутиловий ефір складний 3-[(S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-(2-амінотіазол-4-іл-етил)-1H-індол-5-іловий ефір вугільної кислоти



3 (S)-5-гідрокситриптофану одержують біс-Вос-похідне за методикою, описаною в статті [V. F. Pozdnev, Chem. Nat. Compd. (Engl. Transl.), 1982, v.18 (1), p.125], вказане похідне виділяють у вигляді вільної карбонової кислоти. Цю кислоту (1,0377г, 2,47ммоль) розчиняють у ТГФ (5мл), додають ДІЕА (0,645мл, 3,7ммоль) і охолоджують суміш на льоді. Додають ізобутилхлорформіат (0,384мл, 2,96ммоль), і перемішують суміш при 0-5°C протягом 18год. Потім додають надлишок діазометану в Et₂O (0,6М, 15мл) і перемішують суміш протягом 1год. Додають ще одну порцію діазометану (10мл) і через 40хв реакційну суміш розбавляють, використовуючи Et₂O (75мл). Розчин послідовно промивають 10%-ним водним розчином лимонної кислоти (25мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (25мл), потім висушують (MgSO₄). Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, а залишок очищають експрес-хроматографією, використовуючи суміш 40% EtOAc/гексан. Діазометилкетон одержують у вигляді жовтої спіненої речовини (0,783г).

Діазометилкетон, отриманий, як описано вище, розчиняють у EtOAc (10мл) і охолоджують розчин до -30°C. Додають по краплях розчин HBr у AcOH (48% мас/мас, 0,384мл) протягом 60хв. Потім холодну реакційну суміш розбавляють, використовуючи Et₂O (100мл) і промивають послідовно 10%-ним водним розчином лимонної кислоти (2×25мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (25мл), потім висушують (MgSO₄). Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і упарюють залишок разом з гексаном, одержуючи при цьому бромметилкетон у вигляді білої спіненої речовини (0,870г).

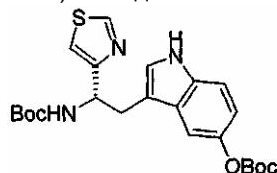
Бромметилкетон, отриманий, як описано вище, піддають взаємодії з тіосечовиною (2 еквіваленти) у MeCN при кімнатній температурі протягом 18год. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють у мінімальній кількості ДМСО. Цей розчин при перемішуванні додають по краплях до суміші води (15мл) і ДІЕА (0,2мл). Утворений осад збирають фільтрацією, промива-

ють водою і висушують, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку.

Цей спосіб є загальним і може бути використаний для одержання 2-алкіл і 2-алкіламінотіазольних похідних за допомогою взаємодії відповідного похідного тіоаміду або тіосечовини з похідним бромметилкетону, описаним вище.

Приклад 36

Складний трет-бутиловий ефір складний 3-((S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-тіазол-4-іл-етил)-1H-індол-5-іловий ефір вугільної кислоти



До перемішуваної суспензії P_2S_5 (0,89г, 2,0ммоль) у сухому діоксані (5мл) додають сухий формамід (433мкл, 10,9ммоль). Суміш нагрівають при 90°C протягом 2,5год (для того, щоб зберегти стан суспензії, необхідно періодично суміш розмішувати). Суспензії дають охолонути до кімнатної температури, тверду речовину відфільтровують і до фільтрату додають бромкетон (0,5ммоль), отриманий відповідно до прикладу 29. Розчин нагрівають до 80°C протягом 2год, потім розбавляють, використовуючи EtOAc (25мл), промивають 5%-ним водним розчином лимонної кислоти ($2 \times 20\text{мл}$), 5%-ним водним розчином бікарбонату натрію ($2 \times 20\text{мл}$) і насиченим розчином солі. Після висушування ($MgSO_4$) і видалення розчинника при зниженому тиску одержують вказану в заголовку сполуку.

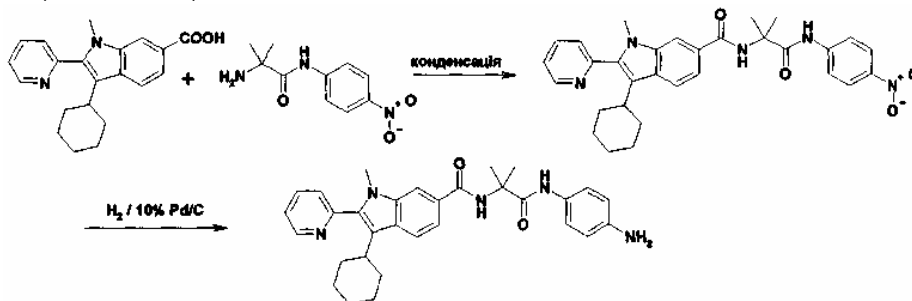
Приклад 37 (позиція 2050)

Загальна методика конденсації 5- або 6-індолкарбонових кислот з α,α -дизаміщеними аміноамідами

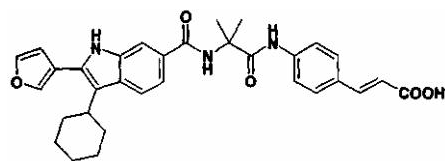
(E)-3-[4-(2-([1-(3-Циклогексил-2-фуран-3-іл-1H-індол-6-іл)метаноіл]аміно)-2-метилпропаноїламіно)феніл]акрилова кислота

Приклад 39

3-Циклогексил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонова кислота [1-(4-амінофенілкарбамоїл)-1-метилетил]амід (позиція 2072)



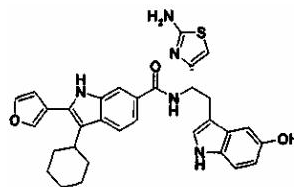
Аміноамідне похідне, отримане з α -аміноізобутирилхлориду і 4-нітроаніліну відповідно до методики, описаної в прикладі 33, піддають конденсації звичайним способом (приклад 37) з індоільним похідним, отриманим відповідно до прикладу 9.



Індолкарбонову кислоту, отриману з метилового ефіру, синтезовану відповідно до прикладу 3 (0,050г, 0,16ммоль), аміноамідне похідне, отримане відповідно до прикладу 33 (0,053г, 0,019ммоль, 1,2 еквіваленти) і ГАТУ (0,122г, 0,32ммоль, 2 еквіваленти) розчиняють у ДМСО (1мл). Додають ДІЕА (0,14мл, 0,8ммоль, 5 еквівалентів). Суміш перемішують протягом 1год при кімнатній температурі, потім обробляють 2,5Н розчином NaOH (0,3мл) протягом 1год при 50°C для того, щоб здійснити гідроліз складноефірної функціональної групи цинамату. Суміш потім підкисляють до pH1, використовуючи ТФО, і виділяють вказану в заголовку сполуку препаративною обернено-фазовою РХВР (0,033г).

Приклад 38 (позиція 1010)

Загальна методика конденсації похідних тіазолу (прикладі 35, 36) з 6-індолкарбоновими кислотами

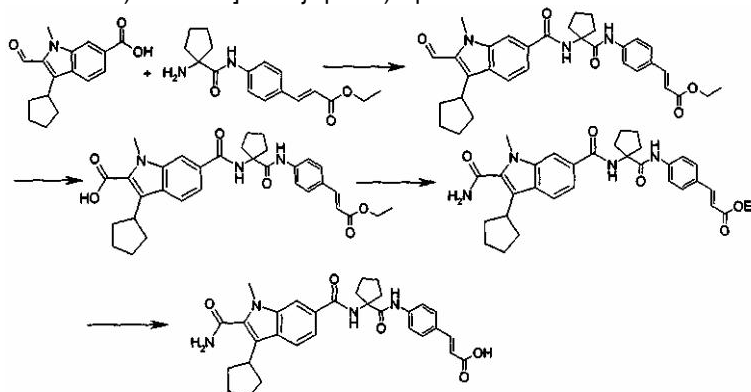


Знімають захист тіазольного похідного, отриманого відповідно до прикладу 35, при перемішуванні з 4Н розчином HCl у діоксані й отриману сполуку піддають конденсації з 6-індолкарбоною кислоту, отриману із складного метилового ефіру, синтезованого відповідно до прикладу 3, з використанням ТБТУ/ДІЕА в ДМСО, як описано в прикладі 37. Після конденсації вказану в заголовку сполуку виділяють безпосередньо препаративною обернено-фазовою РХВР.

Нітропохідне піддають гідрогенлізу (газоподібний H_2 , 1атм, 10% Pd/C) у MeOH протягом 5год, одержуючи після очищення препаративною обернено-фазовою РХВР вказану в заголовку сполуку.

Приклад 40

(Е)-3-4-[[1-(1-[[1-(2-карбамоїл-3-циклопентил-1-метил-1Н-індол-6-іл)метаноїл]аміно}циклопентил)метаноїл]аміно}-феніл]акрилова кислота



До суміші альдегідокислоти, отриманої при омиленні альдегідпохідного складного ефіру, отриманого відповідно до прикладу 16, (50мг, 0,184ммоль), і аміну, отриманого відповідно до методики, описаної в прикладі 33 (55,7мг, 0,184ммоль), у CH_2Cl_2 послідовно додають ГАТУ (84мг, 0,221ммоль) і ДІЕА (128мкл, 0,736ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc і послідовно промивають 10%-ним водним розчином лимонної кислоти (2X), насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою і потім насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) залишок піддають експрес-хроматографії (2см, 35% AcOEt-гексан), одержуючи при цьому цільове похідне - амід-альдегід (83,5мг, 0,150ммоль, вихід 81,5%).

До альдегіду, отриманого, як описано вище (87мг, 0,157ммоль), у суміші трет-бутанолу (2мл) і 2-метил-2-бутену (1,2мл) при 0°C додають свіжо-приготовлений розчин хлориту натрію (141,6мг, 1,57ммоль) у фосфатному буфері (216мг NaH_2PO_4 , 1,57ммоль, у 600мкл води). Реакційну суміш перемішують протягом 10хв. при кімнатній температурі, потім додають насичений розчин со-

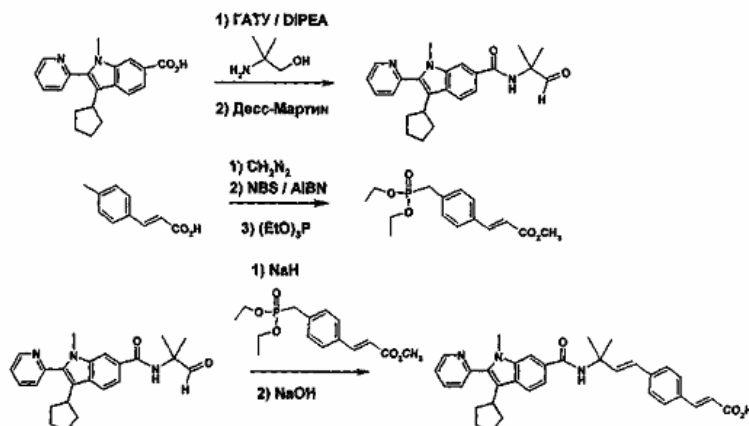
лі. Суміш екстрагують, використовуючи EtOAc (2X) і потім об'єднані органічні шари послідовно промивають 0,5Н водним розчином і насиченим розчином солі. Після звичайної обробки (MgSO_4 , фільтрація і концентрування) цільову неочищену кислоту виділяють у вигляді білої твердої речовини (82,6мг, вихід 92,3%).

До цієї кислоти (15мг, 0,0275ммоль) у ДМФ при 0°C послідовно додають ДІЕА (7,2мкл, 0,0413ммоль) і ізобутилхлорформіат (10,7мкл, 0,0413ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв при цій температурі, потім додають гідроксид амонію (7,5мкл, 0,056ммоль). Після закінчення додавання суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Додають 1Н водний розчин NaOH (275мкл, 0,275ммоль) і нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом 1,5год. На закінчення додають льодяну оцтову кислоту для того, щоб забрати надлишок гідроксиду, потім очищують суміш методом РХВР. Після ліофілізації виділяють цільовий амід (2,6мг, 0,005ммоль, вихід 18%) у вигляді білої твердої речовини.

Інші карбоксамідні похідні одержують аналогічним способом, замінюючи аміак необхідним аміном.

Приклад 41

(Е)-3-4-((Е)-3-[[1-(3-Циклопентил-1-метил-піридин-2-іл-1Н-індол-6-іл)-метаноїл]аміно}-3-метилбут-1-еніл)феніл]акрилова кислота



3-Циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбонову кислоту (0,100г, 0,31ммоль), 2-аміно-2-метил-1-пропанол (0,028г, 0,31ммоль) і ГАТУ (0,154г, 0,41ммоль) розчиняють у ДМСО (5мл). До цієї суміші додають ДІЕА (0,22мл, 1,2ммоль) і перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш виливають у EtOAc (100мл) і промивають розчин послідовно насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×25мл) і насиченим розчином солі (25мл), потім висушують над безводним MgSO_4 . Розчинник видаляють при зниженому тиску, і очищають залишок колонковою експрес-хроматографією (використовуючи 60-70% EtOAc у гексані), одержуючи при цьому похідне - первинний спирт у вигляді жовтої маслянистої речовини (0,048г). Цей продукт розчиняють у CH_2Cl_2 (2мл), додають періодинан Десс-Мартіна (0,063г, 0,15ммоль) і перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш екстрагують, використовуючи CH_2Cl_2 (100мл), органічний шар висушують над безводним MgSO_4 і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (використовуючи 60% EtOAc у гексані), одержуючи похідне - альдегід (0,011г).

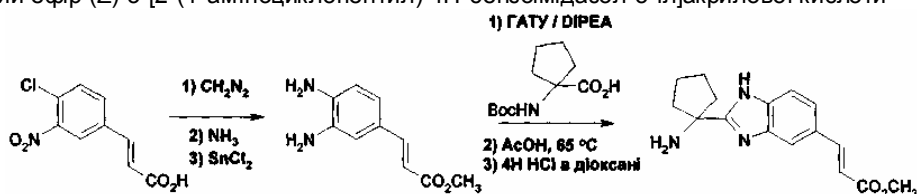
Діазометан повільно додають до розчину 4-метилкоричної кислоти (3,0г, 18,5ммоль) у $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5мл/15мл), доти, поки не з'явиться стійкий жовтий колір, що свідчить про наявність надлишку діазометану. Розчин упарюють досуха при зниженому тиску, а залишок повторно розчиняють у CCl_4 (15мл). Додають N-бромсукцинімід

(3,62г, 20,4ммоль) і AIBN (0,304г, 1,85ммоль), і перемішують суміш при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин потім охолоджують до кімнатної температури й відфільтровують. Органічний шар промивають водним розчином NaOH (0,5Н, 2×50мл) і водою (50мл), висушують над безводним MgSO_4 і фільтрують. Розчинник видаляють під вакуумом, а залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (0-40% EtOAc у гексані), одержуючи при цьому похідне - бромід у вигляді білої твердої речовини (2,4г). Цей продукт розчиняють у $(\text{EtO})_3\text{P}$ (37,7мл, 220ммоль) і кип'ятять із зворотним холодильником при 160°C. Утворений етилбромід збирають у пастці Діна-Старка протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом і одержують жовту тверду речовину, яку потім очищають колонковою експрес-хроматографією (70-100% EtOAc у гексані) з одержанням при цьому фосфонату у вигляді білої твердої речовини (1,9г).

Розчин фосфонату (20мг, 0,06ммоль) і NaH (60%, 3,5мг, 0,087ммоль) у безводному ТГФ (300мкл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають розчин похідного - альдегіду (11мг, 0,029ммоль) у ТГФ і продовжують перемішування протягом 4 годин. Після цього додають водний розчин NaOH (2,5Н, 50мкл) і перемішують суміш при 40°C протягом 15 годин. Суміш підкисляють льодяною оцтовою кислотою (~1мл), концентрують і очищають обернено-фазовою РХВР, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,7мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 42

Метилловий ефір (Z)-3-[2-(1-аміноциклопентил)-1Н-бензоімідазол-5-іл]акрилової кислоти



Діазометан повільно додають до розчину 4-хлоро-3-нітрокоричної кислоти в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, доти, поки не з'явиться стійкий жовтий колір, що свідчить про наявність надлишку діазометану. Розчин упарюють досуха при зниженому тиску і розчиняють залишок у ДМСО. Потім розчин нагрівають до 140°C і барботують через нього газоподібний аміак протягом 4 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і дегазують, використовуючи N_2 , потім виливають на лід. Утворений осад відфільтровують, промивають холодною водою і висушують під вакуумом протягом 16 годин, одержуючи неочищений складний ефір 4-аміно-3-нітрокоричної кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (2,05г). Тверду речовину розчиняють у етанолі (40мл), додають дигідрат SnCl_2 (9,91г, 43,9ммоль) і кип'ятять реакційну суміш із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин концентрують для того, щоб видалити більшу частину етанолу, розбавляють, використовуючи

EtOAc, і повільно додають насичений водний розчин NaHCO_3 . Суміш перемішують протягом 20хв, органічний шар екстрагують насиченим розчином солі, висушують над безводним Na_2SO_4 і упарюють досуха при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (використовуючи градієнт 50%-70% EtOAc у гексані), одержуючи при цьому проміжну діаміносполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,03г).

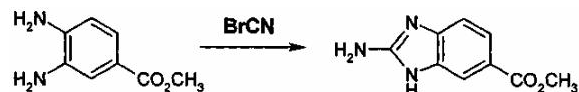
Частину ефіру 3,4-діамінокоричної кислоти (186мг, 0,970ммоль) і N-Бос-1-аміноциклопентан-1-карбонову кислоту (222мг, 0,970ммоль) піддають конденсації в присутності ГАТУ/ДІЕА (звичайним способом) і утворений продукт - амід дегідрують за допомогою нагрівання при 65°C у розчині оцтової кислоти (4мл). Отриманий залишок очищають обернено-фазовою РХВР, одержуючи N-Бос захищений етиловий ефір (Z)-3-[2-(1-аміно-

циклопентил)-1Н-бензоімідазол-5-іл]акрилової кислоти.

Захисну Вос-групу видаляють звичайним способом, використовуючи 4Н розчин HCl у діоксані й одержуючи при цьому етиловий ефір (Z)-3-[2-(1-аміно-циклопентил)-1Н-бензоімідазол-5-іл]-акрилової кислоти у вигляді жовтої спіненої речовини (200мг).

Приклад 43

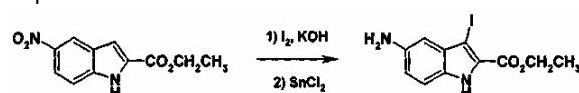
2-Аміно-3Н-бензоімідазол-5-карбонова кислота



Розчин бромціану (5М, 1,44мл, 7,22ммоль) повільно додають до суспензії 3,4-діамінобензойної кислоти (1,0г, 6,02ммоль) у воді (10мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Повільно додають водний розчин Na_2CO_3 (10%) доти, поки продукт не випаде в осад у вигляді коричневої твердої речовини (890мг).

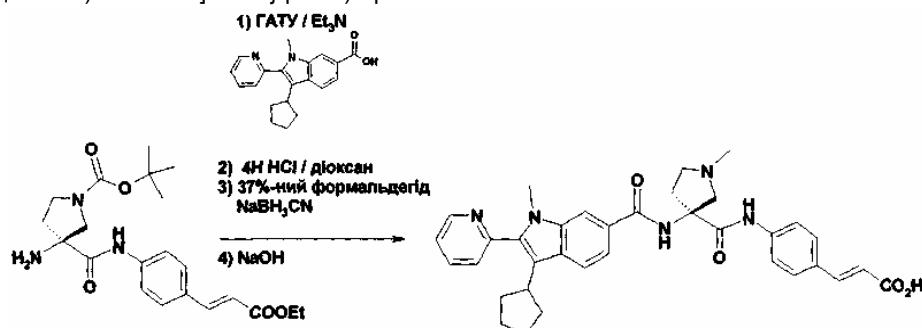
Приклад 44

Етиловий ефір 5-аміно-3-йодо-1Н-індол-2-карбонової кислоти



Приклад 45

(E)-3-(4-((S)-3-((1-(3-Циклопентан-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-іл)метаноїл)аміно)-1-метилпіролідін-3-іл)-метаноїл)аміно)феніл)акрилової кислота



3-Циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбонову кислоту

(0,197мг, 0,589ммоль), відповідний амін (0,170г, 0,420ммоль) і ГАТУ (0,320г, 0,840ммоль) розчиняють у ДМСО (4мл). До цієї суміші додають Et_3N (0,300мл, 2,15ммоль), і перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливають у EtOAc (100мл), і розчин послідовно промивають 1%-ним водним розчином лимонної кислоти (2×25мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×25мл) і насиченим розчином солі (25мл), потім висушують над безводним MgSO_4 . Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок очищують колонковою експрес-хроматографією (використовуючи суміш гексан/EtOAc у співвідношенні 1:1), одержуючи проміжний продукт у вигляді слабозабарвленої спіненої речовини (280мг). Цей продукт перемішують у 4Н розчині HCl у діоксані (3,0мл) протягом 1 годи-

Етиловий ефір 5-нітроіндол-2-карбонової кислоти (1,00г, 4,27ммоль) розчиняють у ДМФ (15мл), додають KOH (0,84г, 14,9ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. Додають йод (1,084г, 4,27ммоль) і продовжують перемішування протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у водний розчин (150мл), що містить NaHSO_3 (1г) і концентрований NH_4OH (2,5мл). Утворений осад відфільтровують, промивають водою і висушують, одержуючи 3-йодзаміщену проміжну сполуку у вигляді сірувато-жовтої твердої речовини (1,49г). Частину цієї твердої речовини (503мг, ~1,4ммоль) розчиняють у етанолі (15мл), додають дигідрат SnCl_2 (1,58г, 6,99ммоль) і кип'ятять реакційну суміш із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин концентрують, для того щоб видалити більшу частину етанолу, розбавляють, використовуючи EtOAc, і повільно додають до pH=8-9 насичений водний розчин NaHCO_3 . Суміш перемішують протягом 20хв, органічний шар екстрагують насиченим розчином солі, висушують над безводним Na_2SO_4 і упарюють досуха при зниженому тиску. Залишок (431мг коричневої твердої речовини) містить цільовий продукт - етиловий ефір 5-аміно-3-йодо-1Н-індол-2-карбонової кислоти, який має достатню чистоту, що дозволяє використовувати його для синтезу інгібіторів без додаткового очищення.

ни (для видалення захисних Вос-груп), і потім усі леткі компоненти видаляють при зниженому тиску.

Частину отриманого залишку (41мг, 0,060ммоль) розчиняють у етанолі (2мл), додають оцтову кислоту (31мг, 0,530ммоль), 37%-ний водний розчин формальдегіду (15мкл, ~0,2ммоль) і NaBH_3CN (5,6мг, 0,090ммоль), потім отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а отриманий залишок повторно розчиняють у ДМСО (1мл), додають водний розчин NaOH (2,5Н, 230мкл, 0,58ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш підкисляють додаванням оцтової кислоти (~1мл) і очищують, використовуючи обернено-фазову препаративну РХВР із C18, одержуючи кінцевий продукт у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (11мг).

Приклад 46

Інгібування активності NS5B - РНК-залежної РНК-полімерази

Сполуки, які є предметом даного винаходу, були протестовані у відношенні активності інгібування РНК-залежної РНК-полімерази (NS5B) вірусу гепатиту С відповідно до наступної методики проведення аналізу.

Субстрати являють собою:

праймер - 12-нуклеотидний РНК олігоуридилат (або олігоуридинмонофосфат) (оліго-У), модифікований біотином у вільному 5'С-положенні;

матриця - комплементарний поліаденілат (або аденозинмонофосфат) (поліА) з ланцюгом різної довжини (1000-10000 нуклеотидів);

УТР-[5,6³H].

Полімеразну активність вимірюють як включення UMP-[5,6H] у ланцюг, що подовжується в напрямку від оліго-У праймера. Продукт реакції, мічений Н, уловлюється з використанням SPA-гранул, покритих стрептавідином, і кількісно оцінюється з використанням лічильника «TopCount».

Усі розчини готують, використовуючи оброблену ДЕПК і очищену з використанням пристрою «MilliQ» воду [2мл ДЕПК додають до 1л води, обробленої з використанням пристрою «MilliQ»; суміш енергійно струшують для того, щоб розчинити ДЕПК, потім витримують в автоклаві при 121°C протягом 30 хвилин].

Фермент: HCV NS5B повної довжини (SEQ ID NO.1) виділяють як N-кінцевий гексагістидиновий

злитий білок інфікованих бакуловірусом клітин комах. Цей фермент можна зберігати при -20°C у буфері для зберігання (див. нижче). У цих умовах, як було виявлено, він зберігає свою активність протягом принаймні 6 місяців.

Субстрати: біотинільований оліго-У₁₂ праймер, полі(А)-матриця і УТР-[5,6³H] розчиняють у воді. Розчини зберігають при -80°C.

Буфер для аналізу: 20мМ Трис-НСІ рН7,5

5мМ MgCl₂

25мМ KCl

1мМ ЕДТА

1мМ ДТТ

Буфер для зберігання NS5B: 0,1мМ NS5B

25мМ Трис-НСІ рН7,5

300мМ NaCl

5мМ ДТТ

1мМ ЕДТА

0,1% н-додецилмальтозиду

30% гліцерину

Суміш для дослідження, яка містить тестовану сполуку

Безпосередньо перед початком дослідження тестовану сполуку, яка є предметом даного винаходу, розчиняють у буфері для дослідження, який містить 15% ДМСО.

Суміш, яка містить субстрат

Безпосередньо перед початком дослідження субстрати змішують у буфері для дослідження в наступних концентраціях:

Компонент	Концентрація в суміші, яка містить субстрат	Кінцева концентрація в досліджуваній системі
«RNAsin™»	0,5Од/мкл	1,67Од/мкл
Праймер-біотин-оліго-У ₁₂	3нг/мкл	1нг/мкл
ПоліА матриця	30нг/мкл	10нг/мкл
УТР-[5,6- ³ H] 35 Кюрі/ммоль	0,025мкКюрі/мкл	0,0083мкКюрі/мкл 0,25мкМ
УТР	2,25мкМ	0,75 мкМ

Суміш, яка містить фермент

Безпосередньо перед початком дослідження готують суміш, яка містить РНК-полімеразу (NS5B), відповідно до наступної інструкції:

Компонент	Концентрація в суміші
Трис-НСІ при рН7,5	20мМ
MgCl ₂	5мМ
KCl	25мМ
ЕДТА	1мМ
ДТТ	1мМ
н-Додецилмальтозид	1%
NS5B	30нМ

Методика:

Досліджувану реакцію здійснюють у білих планшетах з "U"-подібними лунками Microfluor™ (Dynatech™ #7105), при послідовному додаванні:

20мкл суміші, яка містить тестовану сполуку;

20мкл суміші, яка містить субстрат; і

20мкл суміші, яка містить фермент

(кінцева [NS5B] в аналізованій суміші =10нм; кінцева [н-додецилмальтозиду] в аналізованій суміші =0,33%; кінцевий вміст ДМСО в аналізованій суміші =5%).

Реакційну суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додають розчин для припинення реакції (20мкл; 0,5М ЕДТА, 150нг/мкл тРНК), а потім 30мкл покритих стрептавідином РVT-гранул (8мг/мл у 20мМ Трис-НСІ, рН7,5, 25мМ KCl, 0,025% NaN₃). Планшет струшують протягом 30 хвилин. Додають розчин CsCl (70мкл, 5М), таким чином, щоб довести концентрацію CsCl до 1,95М. Отриману суміш залишають стояти протягом 1 години. Гранули потім кількісно аналізують, використовуючи прилад TopCount™ фірми «Hewlett Packard» відповідно до наступної методики:

Вимірювані характеристики: відліки на хвилину

Сцинтилятор: рід/шар

Енергетичний рівень: низький

Режим роботи: нормальний

Область: 0-50

Періодичність відліку: 5 хвилин

Тривалість відліку: 1 хвилинка

Очікувані результати: 6000 відліків/на лунку

200 відліків/на лунку без ферментного контролю.

За результатами вимірювань для 10 різних концентрацій тестованої сполуки будують криві

стандартна концентрація - % інгібування й аналізують отримані дані для визначення величини концентрації IC₅₀ для сполук, які є предметом даного винаходу. Для тих самих сполук величину IC₅₀ визначають за двома точками.

Приклад 47

Специфічність інгібування NS5B РНК-залежної РНК-полімерази

Сполуки, які є предметом даного винаходу, тестують у відношенні активності інгібування РНК-залежної РНК-полімерази поліовірусу і ДНК-залежної РНК-полімерази II тимусу теляти в умовах, описаних для HCV-полімерази, за винятком того, що замість М85В-полімерази вірусу HCV використовують іншу полімеразу.

Приклад 48

Дослідження реплікації HCV РНК із використанням клітин

Культура клітин

Клітини Huh7, які стабільно підтримують субгенотипний HCV-реплікон, одержують, як описано раніше [Lohman et al., Science, 1999, v.285, p.110-113], і позначають як лінія клітин S22.3. Клітини лінії S22.3 утримують у модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM-середовище), що підтримується 10% ФТС (фетальна теляча сироватка) і 1мг/мл неоміцину (стандартне середовище). При проведенні дослідження використовують DMEM-середовище, що підтримується 10% ФТС, яке містить 0,5% ДМСО і яке не містить неоміцину (середовище для проведення дослідження). За 16 годин до додавання сполуки клітини лінії S22.3 обробляють трипсином і розбавляють стандартним середовищем до 50 000 клітин на мл. У кожну лунку 96-лункового планшета поміщають по 200мкл 20 (10 000 клітин). Потім планшет інкубують при 37°C з 5% CO₂ до наступного дня.

Реагенти і матеріали

Продукт	Фірма	Номер за каталогом	Умови зберігання
DMEM-середовище	Wisent Inc.	10013CV	4°C
ДМСО	Sigma	D-2650	Кімнатна температура
Забуферений фосфатом фізіологічний розчин (ЗФР) за Дульбекко	Gibco-BRL	14190-136	Кімнатна температура
Фетальна теляча сироватка (ФТС)	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Неоміцин(G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Трипсин-ЕДТА	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
96-лункові планшети	Costar	3997	Кімнатна температура
PVDF (0,22мкм) фільтрувальний модуль	Millipore	SLGV025LS	Кімнатна температура
Тритраційний планшет із глибокими лунками, з поліпропілену	Beckman	267007	Кімнатна температура

Підготовка сполуки для тестування

10мкл тестованої сполуки (у 100% ДМСО) додають до 2мл середовища для проведення дослідження до кінцевої концентрації ДМСО, що дорівнює 0,5%, і піддають ультразвуковому впливу протягом 15 хвилин, після чого відфільтровують, використовуючи фільтрувальний модуль «Millipore Filter Unit», 0,22мкм. Потім 900мкл переносять у ряд А поліпропіленового тритраційного планшета з глибокими лунками «Polypropylene Deep-Well Titer Plate». Ряди від В до Н містять аликвоти по 400мкл середовища для проведення дослідження (що містить 0,5% ДМСО), їх використовують для одержання серійних розведень (1/2) за допомогою перенесення 400мкл із ряду в ряд (у ряді Н сполуки немає).

Вплив тестованої сполуки на клітини

Середовище для культури клітин видаляють з 96-лункового планшета, що містить клітини лінії S22.3. По 175мкл середовища для проведення дослідження з придатним розведенням тестованої сполуки переносять з кожної лунки планшета із сполукою у відповідну лунку планшета з культурою клітин (ряд Н використовують як контрольний ряд "Відсутність інгібування"). Планшет з культурою клітин інкубують при 37°C з 5% CO₂ протягом 72 годин.

Екстракція сумарної кількості РНК клітин

Після 72-годинного періоду інкубування екстракують сумарну кількість клітинної РНК із клітин лінії S22.3, що знаходяться в 96-лунковому планшета з використанням набору «RNeasy 96 Kit»

(Qiagen®, RNeasy Handbook. 1999.). Коротко, середовище для проведення дослідження видаляють від клітин, і в кожну лунку 96-лункового планшета з культурою клітин додають по 100мкл RLT-буфера (Qiagen®), що містить 143мМ β-меркаптоетанолу. Мікропланшет обережно струшують протягом 20сек. Потім у кожну лунку мікропланшета додають по 100мкл 70%-ного етанолу і перемішують за допомогою піпетки. Видаляють лізат і наносять на лунки 96 лункового планшета «RNeasy 96 Kit» (Qiagen®), що розміщують у верхній частині блоку «Square-Well Block» фірми Qiagen®. Планшет «RNeasy 96 Kit» герметично заклеюють липкою стрічкою, і блок «Square-Well Block» із планшетом «RNeasy 96 Kit» завантажують у контейнер і поміщають в обертовий тримач центрифуги 4K15C. Зразки центрифугують із швидкістю 6000 обертів на хвилину (~5600×g) протягом 4 хвилин при кімнатній температурі. Знімають із планшета липку стрічку, і в кожну лунку 96-лункового планшета «RNeasy 96 Kit» додають по 0,8мл RW1-буфера з набору (фірма Qiagen®, «RNeasy 96 Kit»). Планшет «RNeasy 96 Kit» герметично закривають новим шматком липкої стрічки і центрифугують із швидкістю 6000 обертів на хвилину протягом 4 хвилин при кімнатній температурі. Планшет «RNeasy 96 Kit» поміщають наверх іншого чистого блоку «Square-Well Block», видаляють липку стрічку й у кожну лунку 96-лункового планшета «RNeasy 96 Kit» додають по 0,8мл RPE-буфера з набору (фірма Qiagen®, «RNeasy 96 Kit»). Планшет «RNeasy 96 Kit» герметично закле-

юють новим шматком липкої стрічки і центрифугують із швидкістю 6000 обертів на хвилину протягом 4 хвилин при кімнатній температурі. Липку стрічку видаляють і в кожну лунку планшета «RNeasy 96 Kit» додають ще 0,8мл RPE-буфера (фірма Qiagen®, набір «RNeasy 96 kit»). Планшет «RNeasy 96 Kit» герметично заклеюють новим шматком липкої стрічки і центрифугують із швидкістю 6000 обертів на хвилину протягом 4 хвилин при кімнатній температурі. Липку стрічку видаляють, 96-лунковий планшет «RNeasy 96 Kit» поміщають у верхню частину штатива, що містить мікропробірки для збору об'ємом 1,2мл. РНК елюють додаванням у кожну лунку по 50мкл RN-ази, яка не містить води, з наступним герметичним заклеюванням новим шматком липкої стрічки і інкубуванням протягом 1 хвилини при кімнатній температурі. Потім планшет центрифугують із швидкістю 6000 обертів на хвилину протягом 4 хвилин при кімнатній температурі. Повторюють стадію елювання, використовуючи іншу порцію об'ємом 50мкл RN-ази, яка не містить води. Мікропробірки, що містять сумарну кількість клітинної РНК, зберігають при -70°C.

Кількісне визначення сумарної кількості клітинної РНК

Кількісне визначення РНК проводять, використовуючи систему «STORM® system» (Molecular Dynamics®), з використанням набору для кількісного визначення РНК, що включає реагент «RiboGreen», «RiboGreen® RNA Quantification Kit» (Molecular Probes®). Коротко, реагент «RiboGreen»

200-кратно розбавляють, використовуючи ТЕ (10мМ Трис-НСІ рН=7,5, 1мМ ЕДТА). Як правило, 50мкл реагенту розбавляють, використовуючи 10мл ТЕ. Кількість рибосомної РНК, що відповідає значенням на стандартному графіку, розбавляють, використовуючи ТЕ, до 2мкг/мл і потім попередньо задану кількість (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 і 0мкл) розчину рибосомної РНК переносять у новий 96-лунковий планшет (COSTAR # 3997) і доводять об'єм до 100мкл, використовуючи ТЕ. Як правило, колонку 1 96-лункового планшета використовують для зразків для стандартної кривої, а інші лунки використовують для зразків РНК, кількісний аналіз яких необхідно зробити. По 10мкл кожного із зразків РНК, які необхідно кількісно проаналізувати, переносять у відповідні лунки 96-лункового планшета і додають 90мкл ТЕ. Додають у кожну лунку 96-лункового планшета один об'єм (100мкл) розведеного реагенту «RiboGreen» і інкубують протягом від 2 до 5 хвилин при кімнатній температурі, захищаючи від світла (10мкл зразка РНК у пробі з кінцевим об'ємом 200мкл відповідають розведенню 20X). Інтенсивність флуоресценції кожної лунки вимірюють за допомогою системи «STORM®» (Molecular Dynamics®). Стандартну криву будують, використовуючи дані для відомих кількостей рибосомної РНК і отримані значення інтенсивності флуоресценції. Концентрацію РНК в експериментальних зразках визначають за стандартною кривою і коректують для розведення 20X.

Реагенти і матеріали:

Продукт	Фірма	Номер за каталогом	Умови зберігання
ДЕПК	Sigma	D5758	4°C
ЕДТА	Sigma	E5134	Кімнатна температура
Реагент «Trizma-Base»	Sigma	T8524	Кімнатна температура
Реагент «Trizma-HCl»	Sigma	T7149	Кімнатна температура
Набір «Collection Tube Strips»	Qiagen	19562	Кімнатна температура
Набір для кількісного визначення «Ribogreen RNA Quantitation Kit»	Molecular Probe	R11490	-20°C
Набір «RNeasy 96 Kit»	Qiagen	74183	Кімнатна температура
Пристрій «Square-Well Blocks»	Qiagen	19573	Кімнатна температура

Здійснювана в реальному часі реакція RT-PCR

Здійснювану в реальному часі реакцію RT-PCR проводять з використанням системи «ABI Prism 7700 Sequence Detection System», використовуючи набір «TaqMan EZ RT-PCR Kit» фірми «Perkin-Elmer Applied Biosystems®». Полімеразну реакцію синтезу ланцюга RT-PCR оптимізують для проведення кількісного визначення 5' IRES, що належить РНК вірусу HCV з використанням методики Taqman (фірма «Roche Molecular Diagnostics Systems»), аналогічній до раніше описаної методики [Martell et al., 1999, J. Clin. Microbiol. v.37, p.327-332]. У цій системі використовують 5'-3' нуклеотичну активність AmpliTaq ДНК-полімерази. Коротко, відповідно до цієї методики використовують здатну до прояву флуоресценції гібридаційну пробу з двома мітками (пробу PUTR), у якій специфічно гібридується матриця і PCR-праймери (праймери 8125 і 7028). 5'-кінцева ділянка проби містить флуоресцентний репортер (6-карбоксифлуоресцеїн[FAM]), а 3'-кінцева ділянка містить гасник флуоресценції (6-

карбокситетраметилродамін [TAMRA]). У нешкодженій гібридаційній пробі спектр емісії FAM-репортера пригнічується гасником флуоресценції. Деградація нуклеази гібридаційної проби приводить до вивільнення репортера, внаслідок чого підсилюється емісія флуоресценції. За допомогою детектора «ABI Prism 7700 sequence detector» вимірюють збільшення емісії флуоресценції протягом процесу PCR-ампліфікації, виходячи з умови, що кількість продукту ампліфікації пропорційна до інтенсивності сигналу. Криву ампліфікації аналізують у точці, яка відповідає початку реакції, що представляє логарифмічну фазу нагромадження продукту. Точку, що відповідає певному порогові детектування збільшення сигналу флуоресценції для детектора послідовності надходження сигналів, зв'язану з експоненціальним ростом утворення PCR-продукту, визначають як порогову величину циклу (C_t). Значення C_t обернено пропорційні кількості РНК вірусу HCV, яка вводиться; виходячи з умови, що при ідентичних умовах протікання PCR чим вище вихідна концентрація РНК вірусу HCV,

тим нижче значення C_t . Стандартна крива будується автоматично з використанням системи детектування «ABI Prism 7700 detection system» за допомогою побудови залежності значення C_t від значення для кожного зі стандартних розведень відомої концентрації РНК вірусу HCV.

Посилальні зразки для побудови стандартної кривої використовують у кожному планшеті для проведення реакції RT-PCR. HCV реплікон РНК вірусу HCV синтезують (за допомогою T7 транскрипції) *in vitro*, очищують і кількісно аналізують за допомогою OD₂₆₀. Вважаючи, що 1мкг цієї РНК = $2,15 \times 10^{11}$ РНК-копій, розведення здійснюють у такій послідовності, щоб мати 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 ,

10^4 , 10^3 або 10^2 геномних РНК-копій/5мкл. Сумарну кількість РНК клітин Huh-7 також вводять при кожному розведенні (50нг/5мкл). 5мкл кожного посилального стандарту (HCV реплікон +Huh-7 РНК) об'єднують з 45мкл суміші реагентів і використовують при проведенні в реальному часі полімеразної реакції синтезу ланцюга RT-PCR.

Для проведення полімеразної реакції синтезу ланцюга RT-PCR використовують експериментальні зразки, які були очищені з використанням 96-лункового планшета «RNeasy 96 Kit» за допомогою об'єднання 5мкл і кожного із зразків клітинної РНК із 45мкл суміші реагентів.

Реагенти і матеріали:

Продукт	Фірма	Номер за каталогом	Умови зберігання
Набір «TaqMan EZ RT-PCR Kit»	PE Applied Biosystems	N808-0236	-20°C
«MicroAmp Optical Caps»	PE Applied Biosystems	N801-0935	кімнатна температура
96-лунковий мікропланшет «MicroAmp Optical 96-Well Reaction Plate»	PE Applied Biosystems	N801-0560	кімнатна температура

Приготування суміші реагентів

Компонент	Об'єм для приготування одного зразка (мкл)	Об'єм для одного планшета (мкл) (91 зразок + безпосередньо невикористаний об'єм)	Кінцева концентрація
Вода, що не містить RN-азу	16,5	1617	
Буфер «5X TaqMan EZ buffer»	10	980	1X
Mn(OAc) ₂ (25mM)	6	588	3mM
dATP(10mM)	1,5	147	300мкМ
dCTP(10mM)	1,5	147	300мкМ
dGTP(10mM)	1,5	147	300мкМ
dUTP(20mM)	1,5	147	600мкМ
Прямий праймер (10мкМ)	1	98	200нМ
Зворотний праймер (10мкМ)	1	98	200нМ
Проба PUTR (5мкМ)	2	196	200нМ
rTth ДНК-полімераза (2,5Од/мкл)	2	196	0,1Од/мкл
AmpErase UNG (1Од/мкл)	0,5	49	0,01Од/мкл
Сумарний об'єм	45	4410	

Послідовність прямого праймера (SEQ ID NO: 2): 5' - ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT -3'

Послідовність зворотного праймера (SEQ ID NO: 3): 5' - TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG -3'

Примітка: ці праймери ампліфікують ділянку 256-nt, яка знаходиться всередині 5' нетранслюованої ділянки вірусу HCV.

Опис послідовності проби PUTR (SEQ ID NO: 4): [6FAM]-TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC-[TAMRA]

Без матричного контролю (NTC): У кожному планшеті 4 лунки використовують як "NTC". У ці контрольні лунки замість РНК додають 5мкл води.

Умови проведення термічних циклів:

50°C, 2хв		
60°C, 30хв		
95°C, 5хв		
95°C, 15сек	}	для 2 циклів
60°C, 1хв		
90°C, 15сек	}	для 40 циклів
60°C, 1хв		

Після термінації полімеразної реакції синтезу ланцюга RT-PCR для проведення аналізу даних

необхідно провести визначення величини порогового сигналу флуоресценції PCR-планшета (планшета, у якому проводять полімеразну реакцію синтезу ланцюга) і побудувати стандартну криву за допомогою нанесення значень C_t для значення кількості копій РНК, які використовуються у кожній посилальній реакції. Значення C_t , отримані для досліджуваних зразків, інтерполюють з кількістю копій РНК, базуючись на стандартній кривій.

На закінчення, значення числа копій РНК нормалізують (ґрунтуючись на кількісному визначенні сумарної РНК, екстрагованої з лунок з культурою клітин, проведеному з використанням реагенту «RiboGreen») і виражають як геномні еквіваленти/мкг сумарної РНК [ген. екв/мкг].

Значення числа копій РНК [ген. екв/мкг] для кожної лунки планшета з культурою клітин являє собою виміряну кількість РНК вірусу HCV, яка реплікується, у присутності різних концентрацій інгібітору. Процентне значення (%) інгібування обчислюють за наступною формулою:

$$100 - \left[\frac{(\text{ген.екв./мкг in } i)}{(\text{ген. екв./мкг ctrl})} \times 100 \right]$$

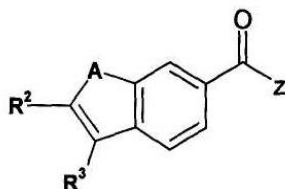
Для даних залежності інгібування - концентрація використовують нелінійну криву, що відповідає моделі Хіла, і обчислюють 50% ефективну концен-

трацію (EC_{50}), використовуючи програмне забезпечення фірми «SAS» (Statistical Software System; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

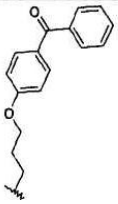


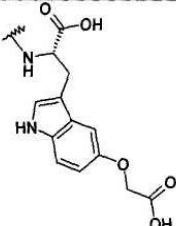
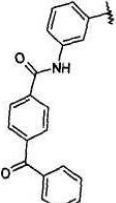

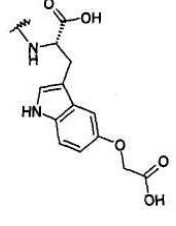
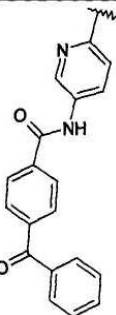

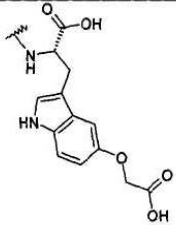
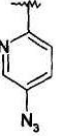

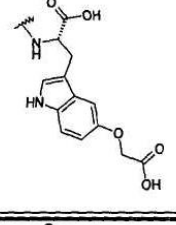
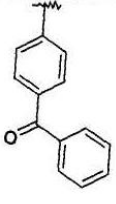

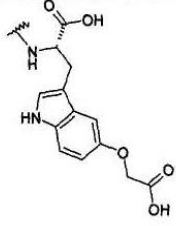
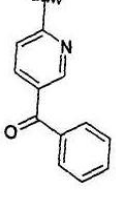

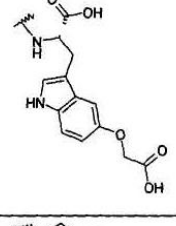
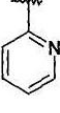

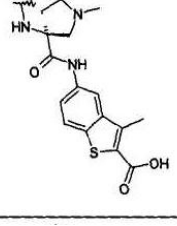
У наведених нижче таблицях 1-9 використані наступні інтервали:

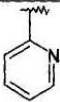

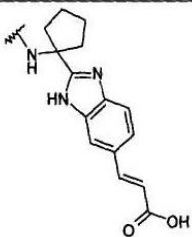
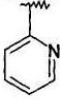
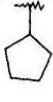
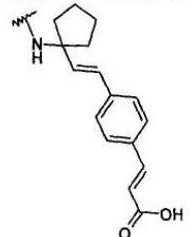
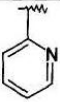

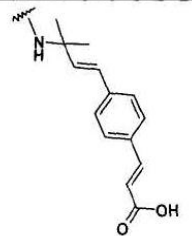
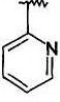

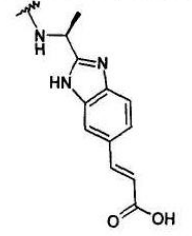
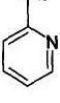

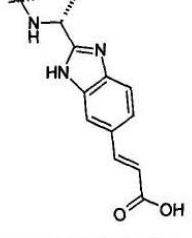


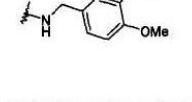


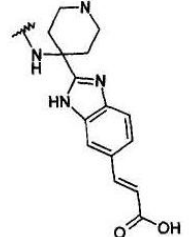
IC_{50} : A=10мкМ-1мкМ; B=1мкМ-500нМ; і C<500нМ. EC_{50} : A=5мкМ-500нМ; B=<500нМ

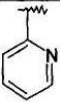

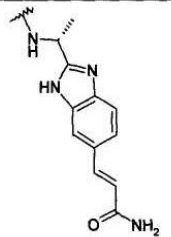
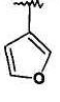

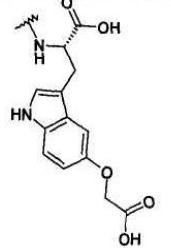
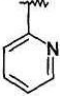

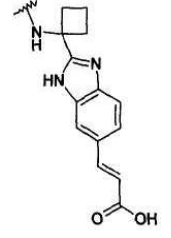


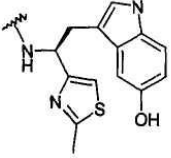
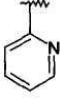

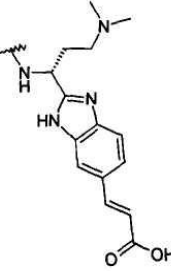
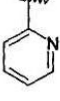

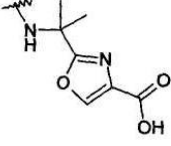


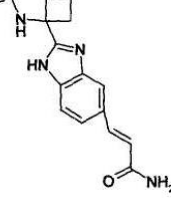
Таблиця 1



Спол №	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1001	NH				A	B	561,2
1002	NH				C	--	522,2
1003	NH				A	A	562,2
1004	NH				B	B	566,2
1005	NH				A	--	546,3
1006	NMe				C	B	648,3

1007					A	--	808,3
1008	NMe				B	--	815,3 (M-H)
1009	NMe				A	--	818,1
1010	NMe				C	--	636,3
1011	NMe				B	--	698,3
1012	NMe				C	--	699,3
1013	NMe				C	B	636,3

1014	NMe				C	B	574,4
1015	NMe				C	B	560,3
1016	NMe				C	B	534,2
1017	NMe				C	A	534,3
1018	NMe				C	B	534,3
1019	NH				A	--	470,3
1020	NMe				C	B	603,4

1021	NMe				C	B	533,4
1022	S				C	--	573,3
1023	NMe				C	C	560,4
1024	S				C	A	568,3
1025	NMe				C	A	591,4
1026	NMe				B	--	473,3
1027	NMe				C	B	559,4

251

85366

252



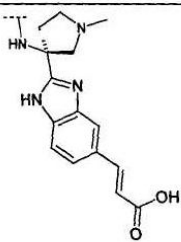


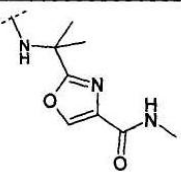


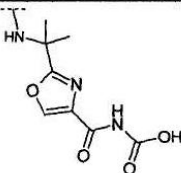
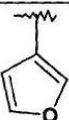

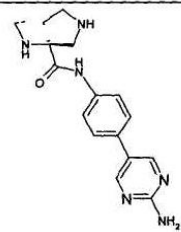


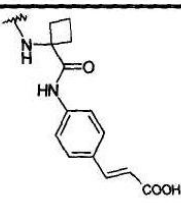


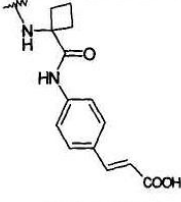
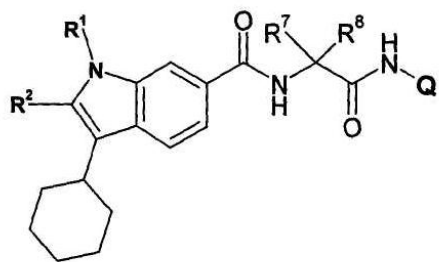


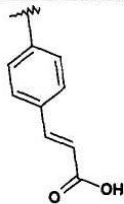

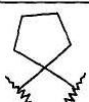
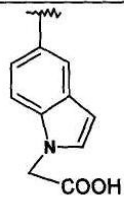

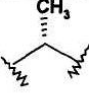
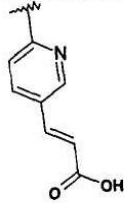


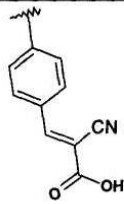

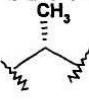
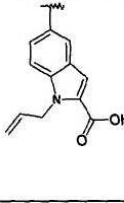

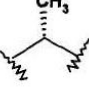
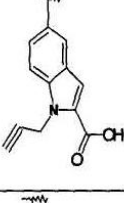


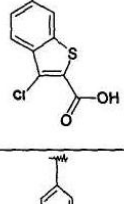


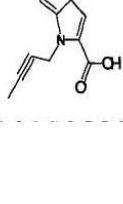


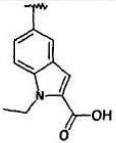


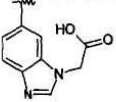


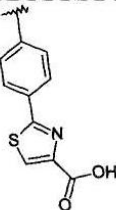


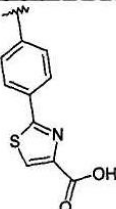


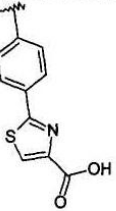


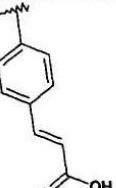



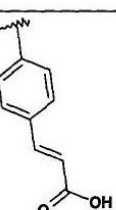



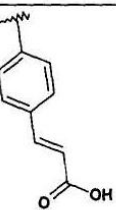
1028	NMe				C	B	589,4
1029	NMe				B	--	486,4
1030	NMe				B	--	530,4
1031	NMe				C	--	604,5
1032	NMe				C	C	575,5
1033	NMe				B		561,3

Таблица 2



Спол. №	R¹	R²	R⁷ R⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2001	H				B	B	534,2
2002	H				B	B	576,2
2003	H	Br			A	A	578,6 (MH ⁺)/ 580 (MH ⁺)
2004	H				B	B	526,2
2005	H				B	B	580,3


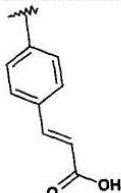


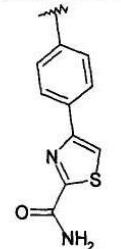

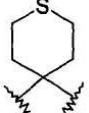
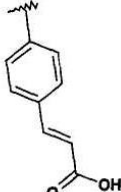
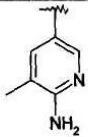

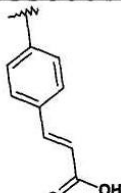
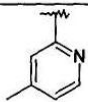

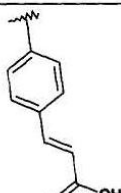
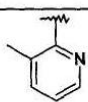

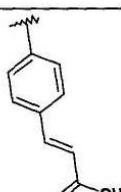
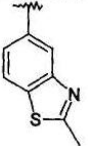

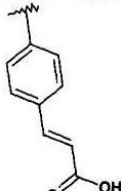
2006	Me				B	B	580,3
2008	H				B	A	593,2
2009	H				B	A	527,2
2010	H				B	A	589,3
2011	H				B	A	579,3
2012	H				B	A	577,2
2013	H				B	B	630,2
2014	H				A	A	591,3

2015	H				B	B	567,2
2016	H				A	--	594,2
2017	H				B	B	597,2
2018	H				B	B	607,2
2019	H				B	A	613,1
2020	Et				B	B	578,2
2021					B	A	596,4
2022					A	--	592,3

259

85366

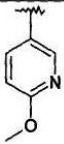

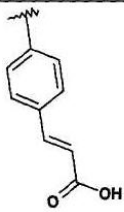
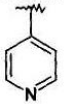

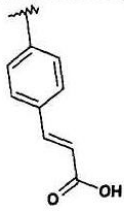
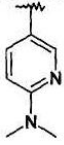

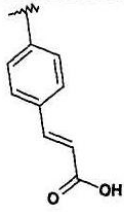
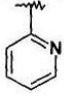

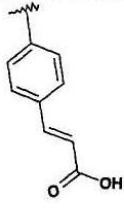
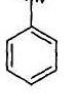

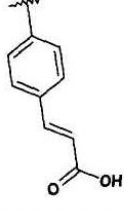
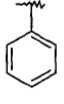

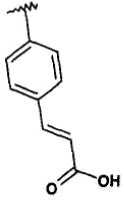


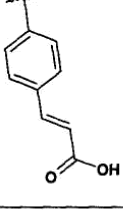
260



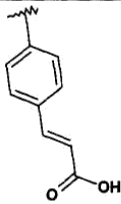


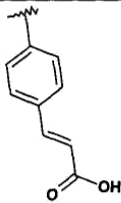


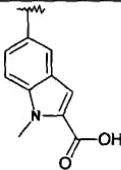
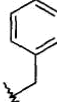


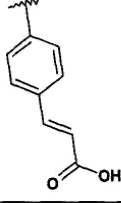

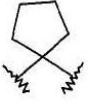
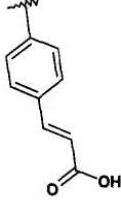


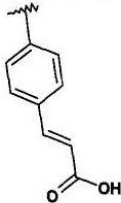
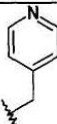

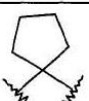
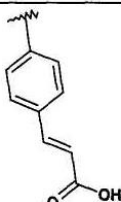


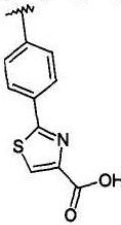
2023	Me	H			A	--	488,2
2024	H				B	B	596,3
2025	H				B	B	596,3 (M-H)
2026	Me				B	--	594,4
2027	Me				B	--	579,3
2028	Me				A	--	579,3
2029	Me				B	--	635,3

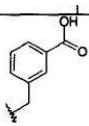

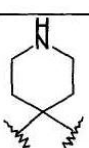
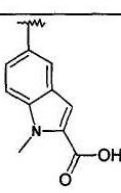
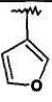
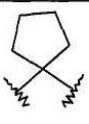
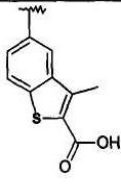
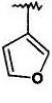
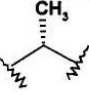
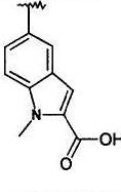


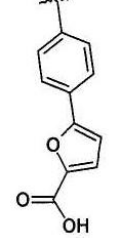
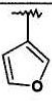
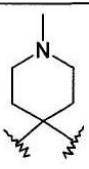
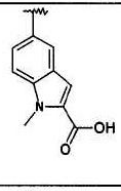
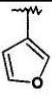

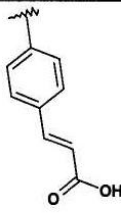
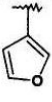

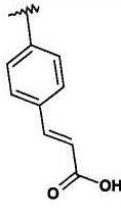
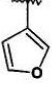
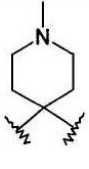
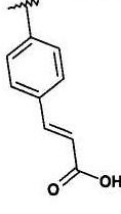
261



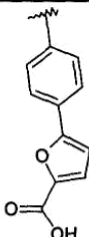


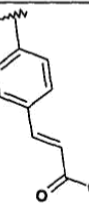

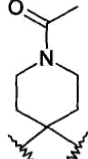
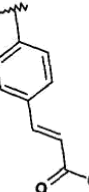


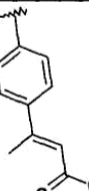


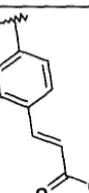


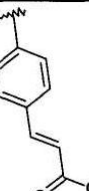


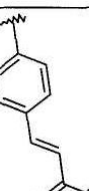
85366


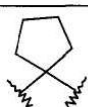
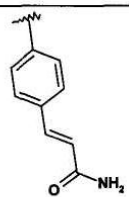


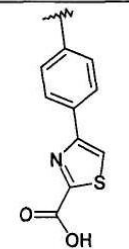


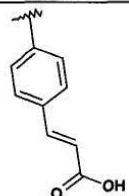
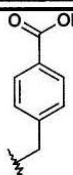


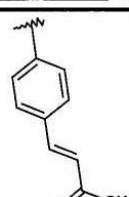

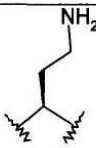
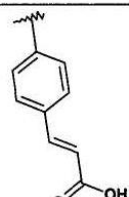

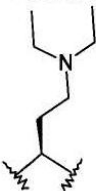
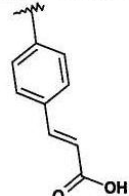


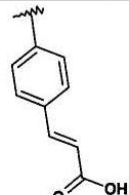
262

2030	Me				C	B	565,3
2031	Me				C	B	595,3
2032	Me				B	B	608,4
2033	H				B	B	577,2
2034	Me				C	B	590,2
2035	H				C	B	576,2
2036	H				C	B	566,3

2037	H				C	B	566,2
2038	H				C	B	582,2
2039	H				C	B	593,3
2040					C	B	656,3
2041	Me				B	B	580,3
2042	H				C	B	582,3
2043					C	B	657,3
2044	H				C	B	621,2

2045					C	--	742,3
2046	H				C	B	610,2
2047	H				C	B	553,2
2048	H				C	B	606,2
2049	H				C	A	620,3 (M-H)
2050	H				C	B	540,3
2051	Me				C	B	554,3
2052	H				C	B	595,4


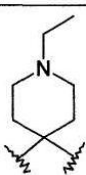
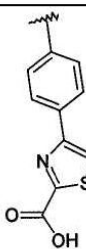


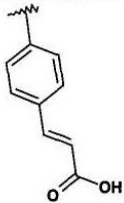


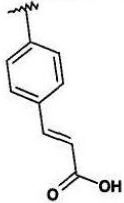


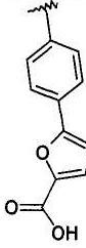


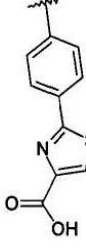


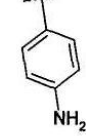


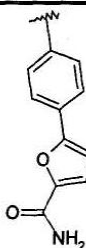
2053	H				C	B	580,2
2054	Et				C	B	568,2
2055	H				C	B	623,2
2056	H				C	B	580,2
2057	H				C	B	552,2
2058	H				C	B	550,2
2059	H				C	B	556,2

2060	H				C	B	565,2
2061	H				C	A	597,1
2062	Me				C	B	564,2
2063					C	--	674,3
2064	H				C	--	555,2
2065	H				C	--	611,3
2066	Me				C	B	570,2

271

85366

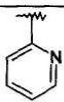

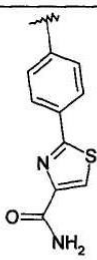
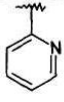

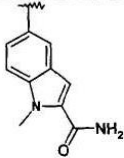
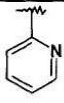

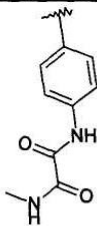
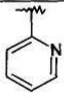

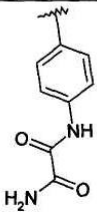

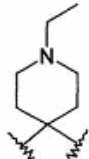
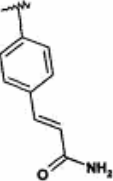

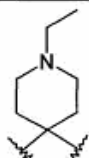
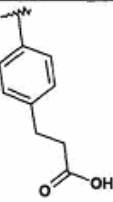
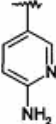

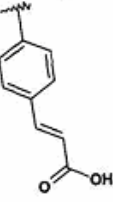
272

2067	H				C	A	666,2
2068	Me				C	B	565,3
2069	H				C	B	582,3
2070	Me				C	B	605,2
2071	Me				C	B	622,2
2072	Me				C	B	510,2
2073	Me				C	B	604,2

273

85366

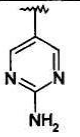

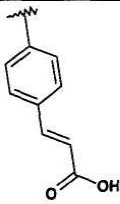
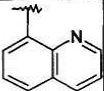

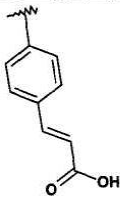

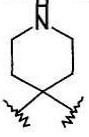
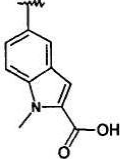

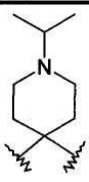
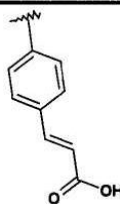


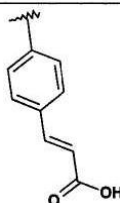

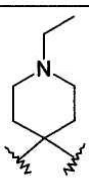
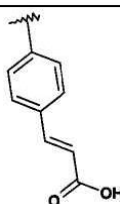


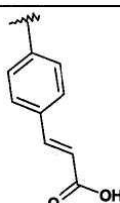


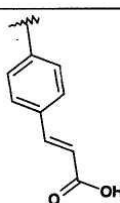
274

2074	Me				C	B	621,2
2075	Me				C	B	591,3
2076	Me				C	B	595,3
2077	Me				C	B	581,3
2078	H				C	A	608,4
2079	H				C	A	611,4
2080	Me				C	B	580,3

275

85366



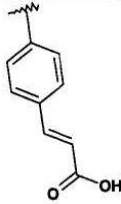

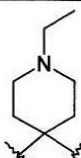
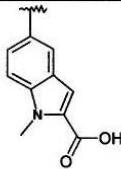


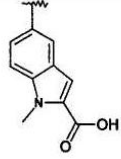


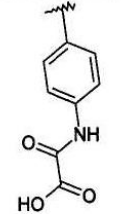


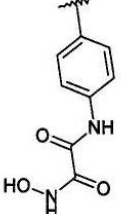
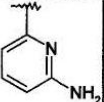

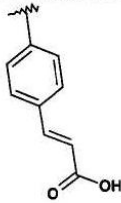
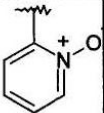

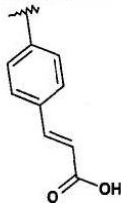
276

2081	Me				C	B	581,3
2082	Me				C	B	615,3
2084	H				C	A	608,2
2086	H				C	B	623,3
2087	Me				C	B	565,2
2088	H				C	B	609,3
2089	H				C	B	551,2
2090	Me				C	B	577,2

277

85366

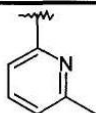

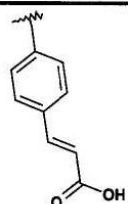
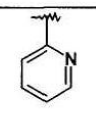
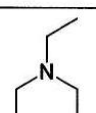
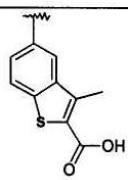
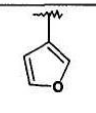
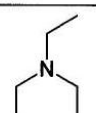
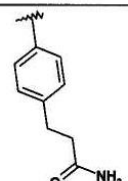
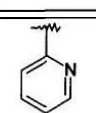
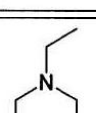
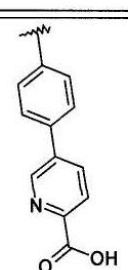
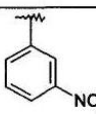

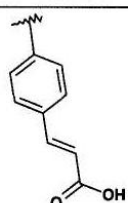
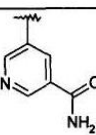

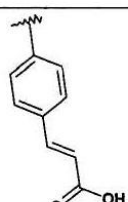
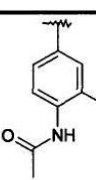

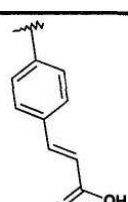
278

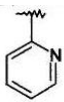
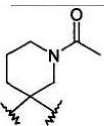
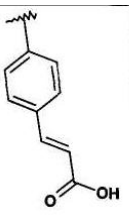
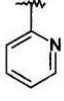
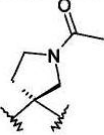
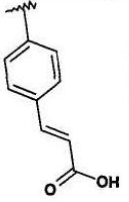
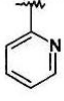

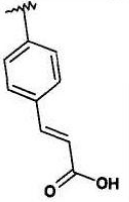


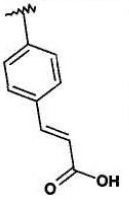
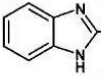

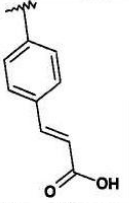
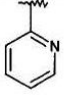
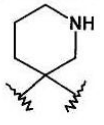
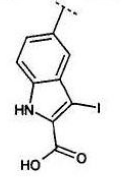
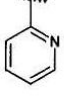

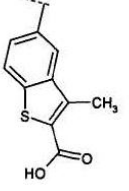
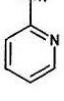

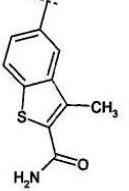
2091	Me				C	B	566,3
2092	Me				C	B	661,3
2093	Me				C	B	592,3
2094	Me				C	A	582,2
2095	Me				C	B	597,3
2096	Me				C	B	580,3
2097	Me				C	A	581,3

279

85366

280

2098	Me				C	B	579,3
2099	Me				C	B	678,4
2100	H				A	B	610,4
2101	Me				C	B	685,4
2102	Me				C	B	609,3
2103	Me				C	B	608,3
2104	Me				C	B	635,4

2105	Me				C	B	648,3
2106	Me				C	B	634,3
2107	Me				C	B	648,2
2108	Me				C	B	555,4
2109	Me				B	A	604,4
2110	Me				C	B	745,2
2111	Me				C	B	621,3
2112	Me				C	B	620,3

283

85366

284



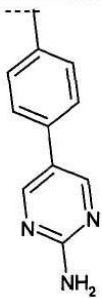

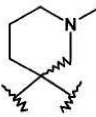
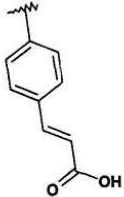


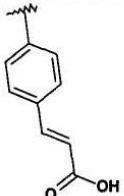


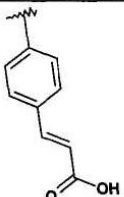


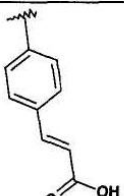

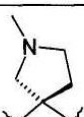
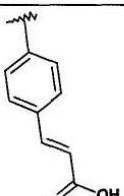
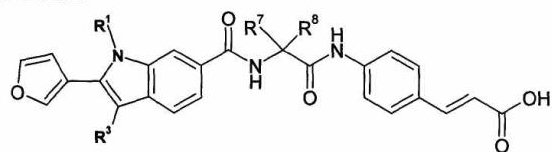
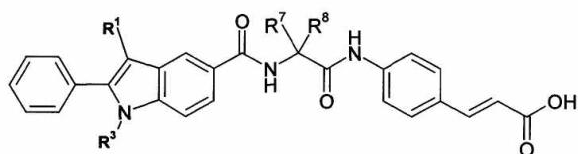
2113	Me				B	B	600,5
2114	Me				C	B	620,3
2115	Me				C	B	592,3
2116	Me				C	B	606,3
2117	Me				C	B	592,3
2118	Me				C	B	606

Таблица 3



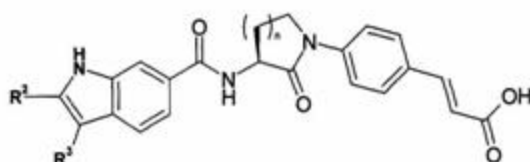
Спол. №	R ¹	R ³	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
3001	H			C	B	567,3
3002	H			C	B	552,2
3003	Me			C	B	526,2
3004	Me			C	C	538,3

Таблица 4



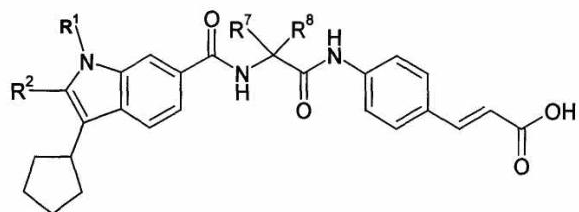
Спол. №	R ¹	R ³	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
4001	Me			B	B	590,3
4002	H			B	B	576,3


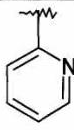
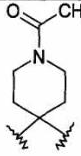
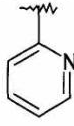
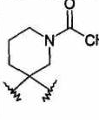
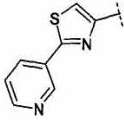

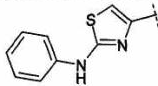

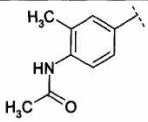

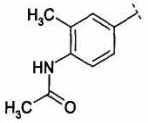

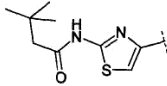

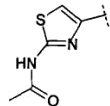

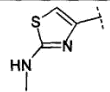

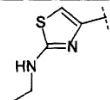

Таблица 5

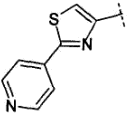
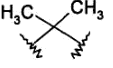
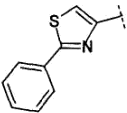
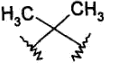
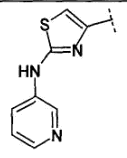

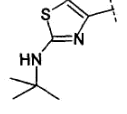

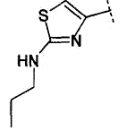
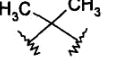
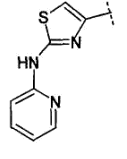
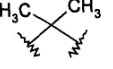
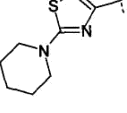

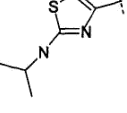

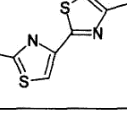

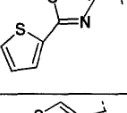

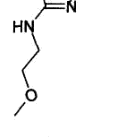

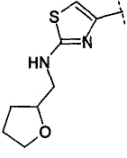
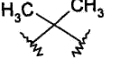


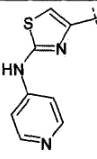
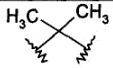
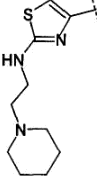
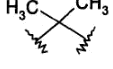
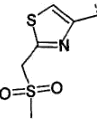
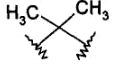
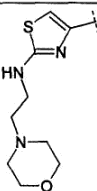
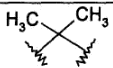
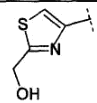
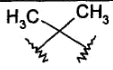
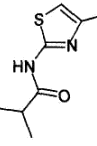

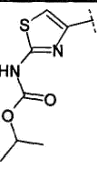

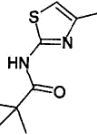
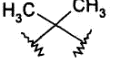
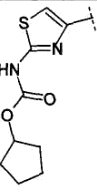

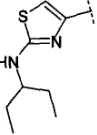

Спол. №	R ¹	R ³	n	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
5001			1	A	--	538,2

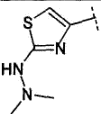
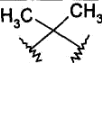
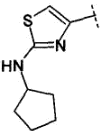
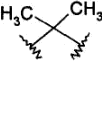
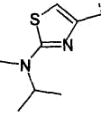
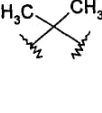
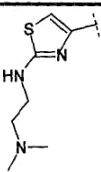
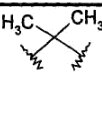


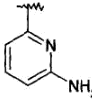







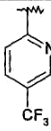

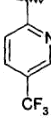





Таблица 6





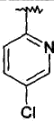

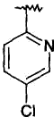

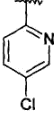

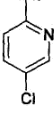
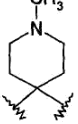


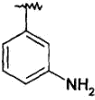

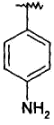

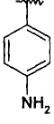
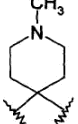



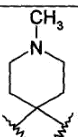
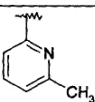



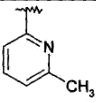
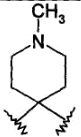
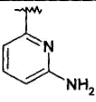
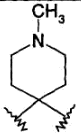
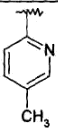

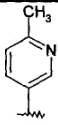
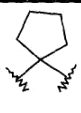
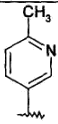
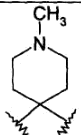





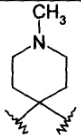


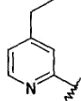

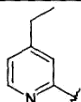
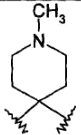




Спол. №	R ¹	R ²		IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6001	CH ₃			C	B	634,3
6002	CH ₃			C	B	634,3
6003	CH ₃			C	B	634,2
6004	CH ₃			B	--	648,2
6005	CH ₃			C	B	621,3
6006	CH ₃			C	B	633,3
6007	CH ₃			C	B	670,3
6008	CH ₃			C	B	614,3
6009	CH ₃			C	B	586,3
6010	CH ₃			C	B	600,3

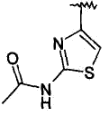

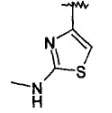

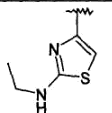

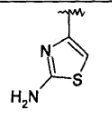

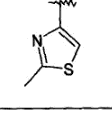

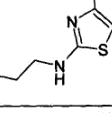

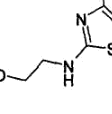

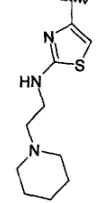

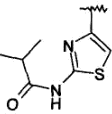

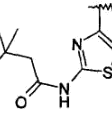

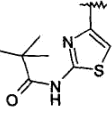

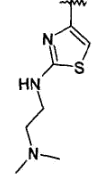

6011	CH ₃			C	B	634,3
6012	CH ₃			B	B	633,3
6013	CH ₃			C	B	649,3
6013	CH ₃			C	B	628,3
6014	CH ₃			C	B	614,3
6015	CH ₃			B	B	649,3
6016	CH ₃			C	B	640,4
6017	CH ₃			C	B	614,3
6018	CH ₃			C	B	654,3
6019	CH ₃			B	B	639,3
6020	CH ₃			C	B	630,3
6021	CH ₃			C	B	656,4







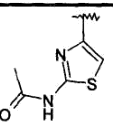

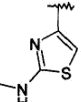

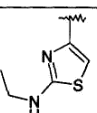

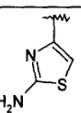



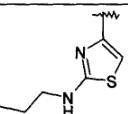

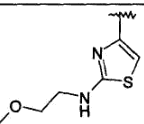

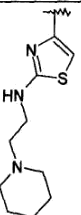

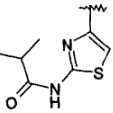

6022	CH ₃			B	B	649,3
6023	CH ₃			C	B	683,4
6024	CH ₃			C	B	649,3
6025	CH ₃			C	B	685,4
6026	CH ₃			C	B	587,3
6027	CH ₃			C	B	642,3
6028	CH ₃			C	B	658,3
6029	CH ₃			C	B	656,4
6030	CH ₃			B	B	684,4
6031	CH ₃			B	B	642,4

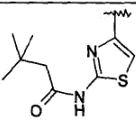

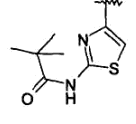

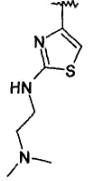






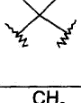

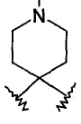
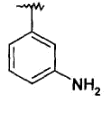
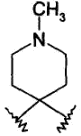
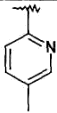
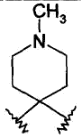
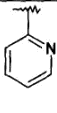
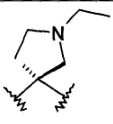


6032	CH ₃			C	B	615,3
6033	CH ₃			B	B	640,4
6034	CH ₃			C	B	628,4
6035	CH ₃			C	B	643,4
6036	CH ₃			C	B	549,3
6037	CH ₃			C	B	564,3
6038	CH ₃			C	B	564,3
6039	CH ₃			C	B	563,3
6040	CH ₃			C	B	568,3
6041	CH ₃			C	B	631,3
6042	CH ₃			C	B	645,3
6043	CH ₃			C	B	593,3
6044	CH ₃			C	B	607,3

6045	CH ₃			B	B	596,3
6046	CH ₃			C	B	500,2
6047	CH ₃			C	B	285,2
6048	CH ₃			C	B	597/2
6049	CH ₃			C	B	611,2
6050	CH ₃			C	B	640,3
6051	CH ₃			C	B	583,3
6052	CH ₃			C	B	591,3
6053	CH ₃			C	B	591,3
6054	CH ₃			C	B	620,4
6055	CH ₃			C	B	582,3
6056	CH ₃			C	B	611,3
6057	CH ₃			C	B	591,4

6058	CH ₃			C	B	620,4
6059	CH ₃			C	B	621,4
6060	CH ₃			C	B	591,4
6061	CH ₃			C	B	591,3
6062	CH ₃			C	B	620,4
6063	CH ₃			C	B	578,3
6064	CH ₃			C	B	563,3
6065	CH ₃			C	A	607,3
6066	CH ₃			C	B	577,3
6067	CH ₃			A	A	605,4
6068	CH ₃			C	A	634,4
6069	CH ₃			C	B	577,3
6070	CH ₃			C	B	569,2

6071	CH ₃			C	B	626,2
6072	CH ₃			C	B	598,3
6073	CH ₃			C	B	612,3
6074	CH ₃			C	B	584,3
6075	CH ₃			C	B	583,3
6076	CH ₃			C	B	626,3
6077	CH ₃			C	B	642,3
6078	CH ₃			C	B	695,4
6079	CH ₃			C	B	654,3
6080	CH ₃			C	B	682,4
6081	CH ₃			C	B	668,4
6082	CH ₃			C	B	655,4

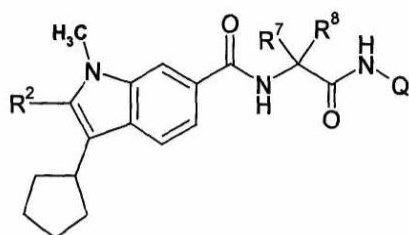
6083	CH ₃			C	B	553,3
6084	CH ₃			C	B	512,3
6085	CH ₃			C	B	583,3
6086	CH ₃			C	B	640,3
6087	CH ₃			C	B	612,3
6088	CH ₃			C	B	626,3
6089	CH ₃			C	B	598,3
6090	CH ₃			C	B	597,3
6091	CH ₃			C	B	640,4
6092	CH ₃			C	B	656,4
6093	CH ₃			C	B	709,4
6094	CH ₃			C	B	668,4

6095	CH ₃			C	B	696,4
6096	CH ₃			C	B	682,4
6097	CH ₃			C	B	669,4
6098	CH ₃			C	B	567,3
6099	CH ₃			C	B	526,4
6100	CH ₃			C	B	541,3
6101	CH ₃			C	B 0,165	612,3
6102	CH ₃			C	B	620,4
6103	CH ₃			C	B	620,4
6105	CH ₃			C	B	620,4
6106	CH ₃	CONHCH ₃		B	--	557,3
6107	CH ₃	CON(CH ₃) ₂		A	--	571,3

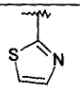

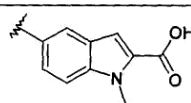
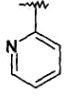

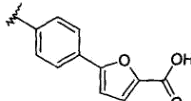
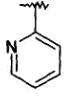
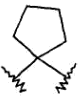
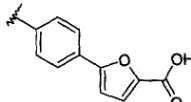
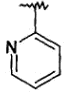

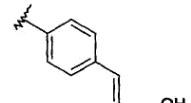
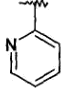

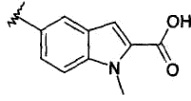
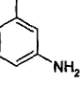

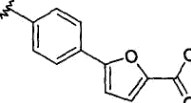
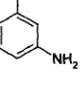

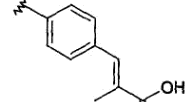
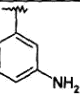

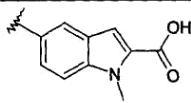
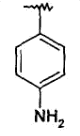

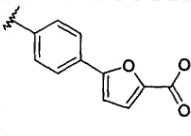
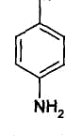

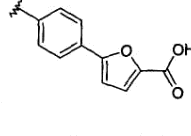
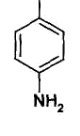

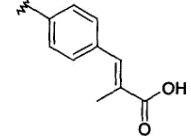
6110	CH ₃			A	--	633,3
6111	CH ₃			C	B	564,3
6112	CH ₃			B	--	593,3
6113	CH ₃	CONH ₂		B	--	517,3
6114	CH ₃			C	B	606,3
6115	CH ₃			C	B	606,3
6116	CH ₃			C	B	606,3
6117	CH ₃			C	B	607,3
6118	CH ₃			C	B	593,3
6119	CH ₃	H		A	--	486,3
6120	CH ₃	Br		B	--	566,2
6121	H			B	B	549,3
6122	CH ₃			C	B	581,3
6123	CH ₃			C	B	593,4



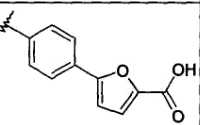


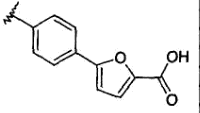


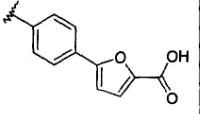


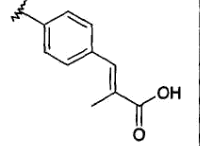


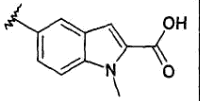


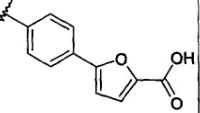


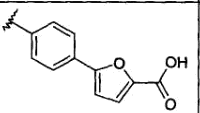


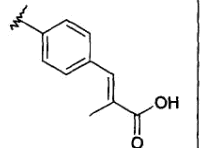


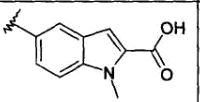


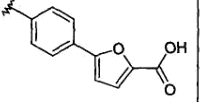


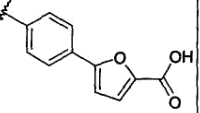
6124	CH ₃			C	B	656,4
6125	CH ₃			C	B	670,4

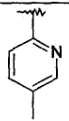

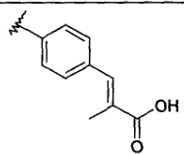
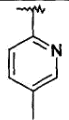

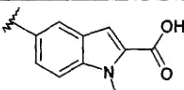
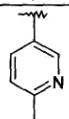

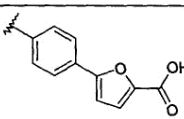
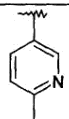

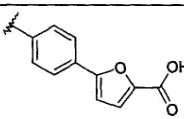
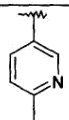

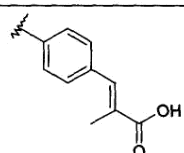
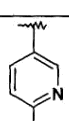

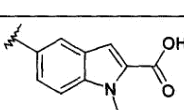
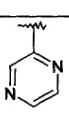

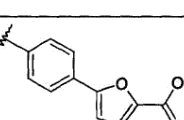
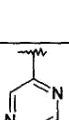

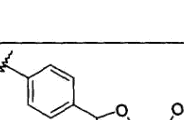
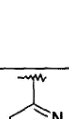

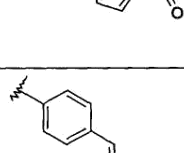


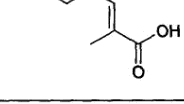
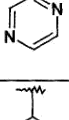

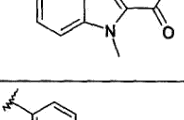
Таблица 7

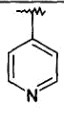
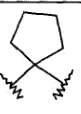
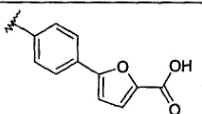
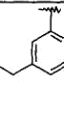

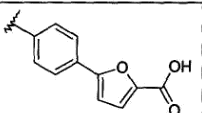
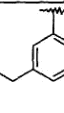
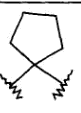
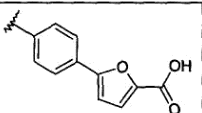
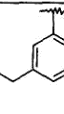

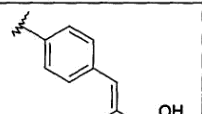
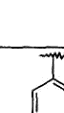

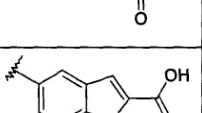
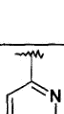
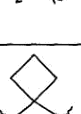
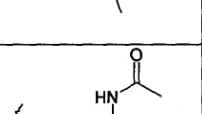
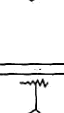

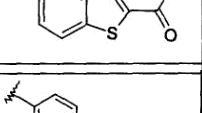


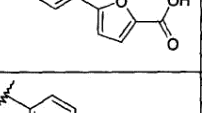
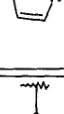

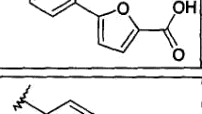


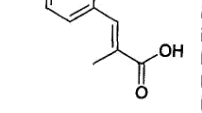
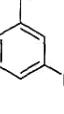

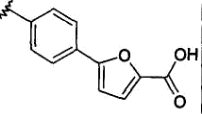




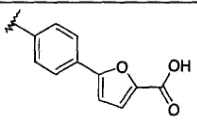


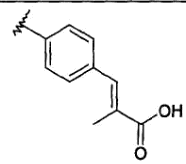


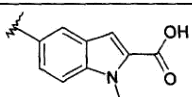


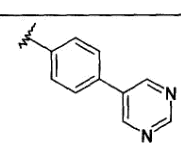


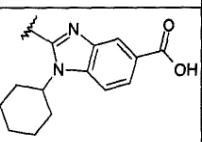


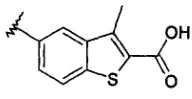


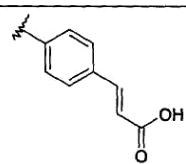


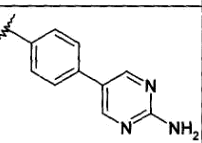


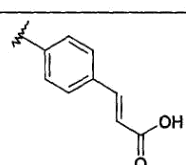


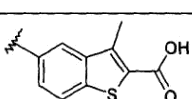


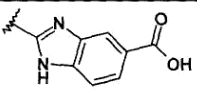
Спол. №	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7001				C	B	577,3
7002				A	A	552,3
7003				A	A	551,3
7004				B	B	619,2
7005				C	B	577,3
7006				C	B	577,2
7007				C	B	627,2

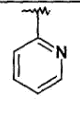

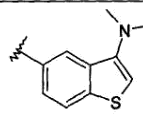
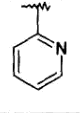

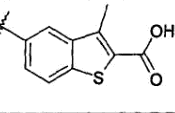
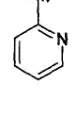

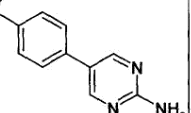
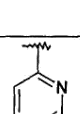

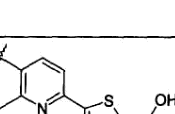
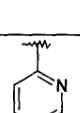
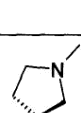
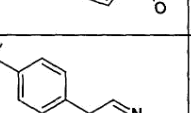
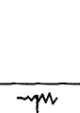
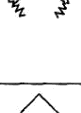
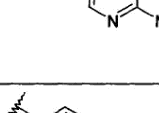
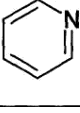

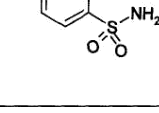
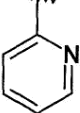

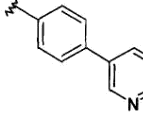
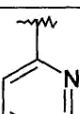

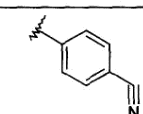
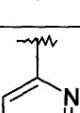

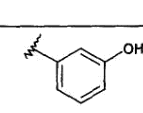
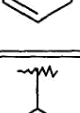

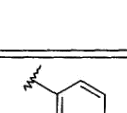
7008				C	B	596,2
7009				C	B	603,3
7010				C	B	617,3
7011				C	B	577,3
7012				C	B	590,3
7013				C	B	631,3
7014				C	B	591,3
7015				C	B	604,3
7016				C	B	617,3
7017				C	B	631,3
7018				C	B	591,4

7019				C	B	608,3
7020				C	B	617,3
7021				C	B	631,3
7022				C	B	591,3
7023				C	B	604,4
7024				C	B	618,3
7025				C	B	632,3
7026				C	B	592,3
7027				C	B	605,3
7028				C	B	617,3
7029				C	B	631,3

7030				C	B	591,4
7031				C	B	604,3
7032				C	B	617,3
7033				C	B	631,4
7034				C	B	591,4
7035				C	B	604,3
7036				C	B	604,3
7037				C	B	618,3
7038				C	B	578,3
7039				C	B	613,3
7040				C	B	603,3

7041				C	B	617,3
7042				A	A	631,3
7043				A	A	645,4
7044				A	A	605,4
7045				A	A	618,4
7046				C	--	650,2
7047				C	B	609,3
7048				C	B	623,3
7049				C	B	583,3
7050				C	B	617,4
7051				C	B	604,4

7052				C	B	622,3
7053				C	B	582,3
7054				C	B	595,3
7055				B	A	571,3
7056				A	--	647,4
7057				C	B	636,3
7058				C	B	592,4
7059				C	A	601,4
7060				C	B	620,5
7061				C	B	637,3
7062				C	--	577,4

7063				B	--	592,4
7064				C	B	607,3
7065				B	A	586,4
7066				A	A	634,4
7067				C	--	615,4
7068				C	B	572,4
7069				C	B	600,4
7070				B	--	518,4
7071				C	--	509,3
7072				C	--	509,4
7073				B	--	493,4

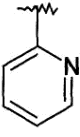

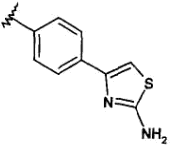
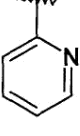

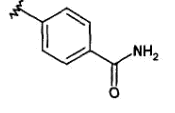
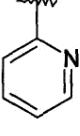

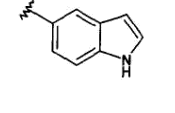
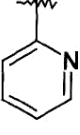

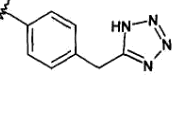
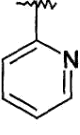

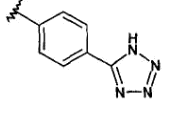
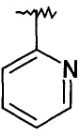

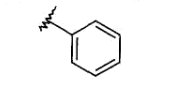
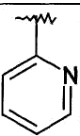

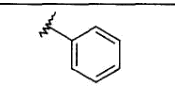
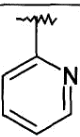

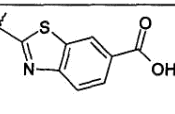
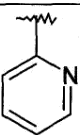

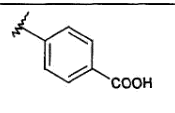
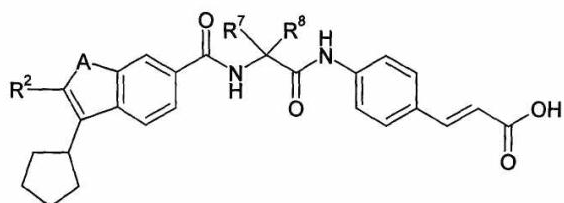
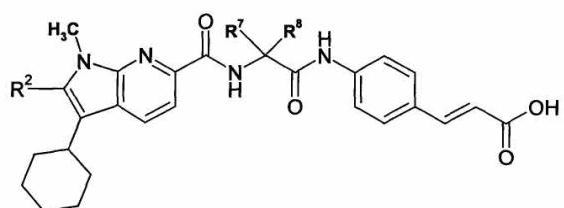
7075				C	--	620,5
7076				C		536,4
7077				C	B	532,4
7078				B	--	575,3
7079				C	B	561,3
7080				C	A	508,5
7081				C	A	522,3
7082				C	--	594,2
7083				C	--	537,3

Таблица 8



Спол. №	A	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
8001	S			A	A	566,3
8002	S			A	A	554,3
8003	S			B	--	555,3
8004	S			C	--	543,3
8005	O			A	--	550,3
8006	O			A	--	538,3

Таблица 9



Спол. №	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
9001			B	--	591,4
9002			C	B	567,4

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Б'юрінгер Інгельхайм (Канада) Лтд.

<120> Інгібітори вірусної полімерази

<130> 13/090

<140> 60/307,674

<141> 2001-07-25

<150> 60/338,061

<151> 2001-12-07

<160> 4

<170> Програма FastSEQ для Windows, версія 4.0

<210> 1

<211> 621

<212> PRT

<213> HCV NS5B

<400> 1

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1          5          10          15
Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Asp Pro Glu Phe Ser Met
      20          25          30
Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile Thr Pro Cys Ala Ala Glu Glu
 35          40          45
Ser Gln Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser Asn Ser Leu Val Arg His Arg
 50          55          60
Asn Met Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg Ser Ala Ala Leu Arg Gln Lys
 65          70          75          80
Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp
      85          90          95
Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu
      100          105          110
Leu Ser Val Glu Glu Ala Cys Lys Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Lys
      115          120          125
Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg Asn Leu Ser Ser Lys
      130          135          140
Ala Val Asp His Ile Arg Ser Val Trp Lys Asp Leu Leu Glu Asp Thr
      145          150          155          160
Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys
      165          170          175
Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe
      180          185          190
Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val
      195          200          205
Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
      210          215          220
Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe Leu Val Asn Ala Trp Lys Ser
      225          230          235          240
Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp Thr Arg Cys Phe Asp Ser
      245          250          255
Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val Glu Glu Ser Ile Tyr Gln Cys
      260          265          270
Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln Ala Ile Lys Ser Leu Thr Glu

```

327

85366

328

275	280	285
Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro Leu Thr Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys		
290	295	300
Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly Val Leu Thr Thr Ser Cys Gly		
305	310	315
Asn Thr Leu Thr Cys Tyr Leu Lys Ala Ser Ala Ala Cys Arg Ala Ala		
325	330	335
Lys Leu Gln Asp Cys Thr Met Leu Val Asn Gly Asp Asp Leu Val Val		
340	345	350
Ile Cys Glu Ser Ala Gly Thr Gln Glu Asp Ala Ala Asn Leu Arg Val		
355	360	365
Phe Thr Glu Ala Met Thr Arg Tyr Ser Ala Pro Pro Gly Asp Leu Pro		
370	375	380
Gln Pro Glu Tyr Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser Cys Ser Ser Asn Val		
385	390	395
Ser Val Ala His Asp Ala Ser Gly Lys Arg Val Tyr Tyr Leu Thr Arg		
405	410	415
Asp Pro Thr Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp Glu Thr Ala Arg His		
420	425	430
Thr Pro Ile Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Tyr Ala Pro Thr		
435	440	445
Leu Trp Ala Arg Met Val Leu Met Thr His Phe Phe Ser Ile Leu Leu		
450	455	460
Ala Gln Glu Gln Leu Glu Lys Ala Leu Asp Cys Gln Ile Tyr Gly Ala		
465	470	475
Cys Tyr Ser Ile Glu Pro Leu Asp Leu Pro Gln Ile Ile Glu Arg Leu		
485	490	495
His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His Ser Tyr Ser Pro Gly Glu Ile		
500	505	510
Asn Arg Val Ala Ser Cys Leu Arg Lys Leu Gly Val Pro Pro Leu Arg		
515	520	525
Val Trp Arg His Arg Ala Arg Ser Val Arg Ala Lys Leu Leu Ser Gln		
530	535	540
Gly Gly Arg Ala Ala Thr Cys Gly Lys Tyr Leu Phe Asn Trp Ala Val		
545	550	555
Arg Thr Lys Leu Lys Leu Thr Pro Ile Pro Ala Ala Ser Arg Leu Asp		
565	570	575
Leu Ser Gly Trp Phe Val Ala Gly Tyr Asn Gly Gly Asp Ile Tyr His		
580	585	590
Ser Leu Ser Arg Ala Arg Pro Arg Trp Phe Met Leu Cys Leu Leu Leu		
595	600	605
Leu Ser Val Gly Val Gly Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg		
610	615	620

<210> 2

<211> 30

<212> ДНК

<213> Прямий праймер

<400> 2

acgcagaaag cgtctagcca tggcgtagt

<210> 3

<211> 30

<212> ДНК

<213> Зворотний праймер

<400> 3

tcccggggca ctcgcaagca ccctatcagg

329

85366

330

<210> 4
<211> 26
<212> ДНК
<213> Проба PUTR

<400> 4
tggtctgcgg aaccggtgag tacacc