



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94028

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 295/092 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АМІДОСПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) a200700717

(22) 23.06.2005

(24) 11.04.2011

(86) PCT/US2005/022411, 23.06.2005

(31) 60/582,556

(32) 24.06.2004

(33) US

(31) 60/639,179

(32) 22.12.2004

(33) US

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) ЯО ВЕНЬЦИН, US, СЮЙ МЕЙЧЖУН, US,
ЧЖАН КОЛІН, US, АГРІОС КОНСТАНТИНОС, US,
МЕТКАФ БРАЙАН В., US, ЧЖО ЦЗИНЬЦУН, US

(73) ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, US

(56) WO 0246156 A; 13.06.2002

EP 0498718 A; 12.08.1992

WO 2004103995 A; 02.12.2004

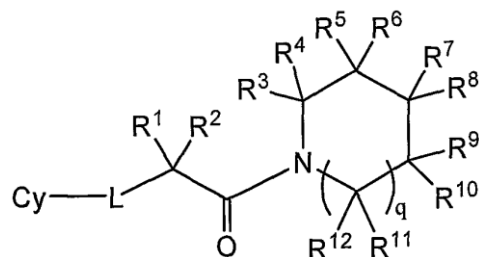
US 4439606 B; 27.03.1984

US 5668138 B; 16.09.1997

US 5614534 B; 25.03.1997

US 5981754 B; 09.11.1999

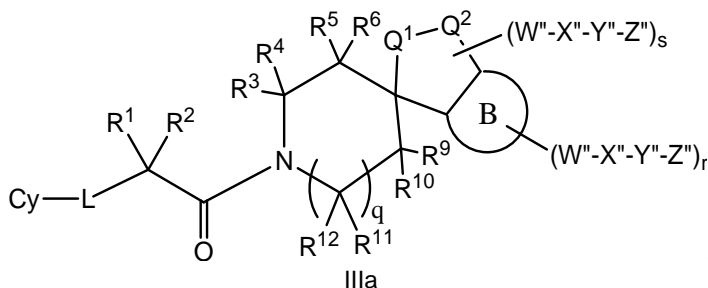
(57) 1. Сполука формули I:



I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Су являє собою арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

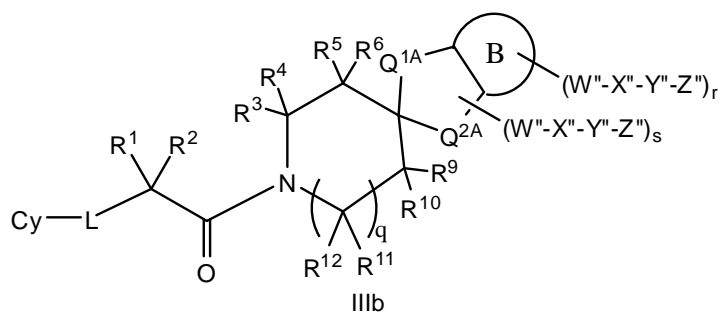
L означає відсутність замісника, $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$, абокожен із R^1 і R^2 незалежно являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, $C(O)OR^a$ або $C(O)NR^cR^d$.кожен із R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно являє собою H або -W'-X'-Y'-Z';або R^7 і R^8 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють кільце так, що сполука представлена формулою IIIa або IIIb:

IIIa

(13) C2

(11) 94028

(19) UA



де:

кільце В являє собою конденсований 5- або 6-членний арил або конденсовану 5- або 6-членну гетероарильну групу;

Q¹ являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q² являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q^{1A} являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q^{2A} являє собою O, S, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

г означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума г і s означає 0, 1 або 2;

кожен із R¹³ і R¹⁴ незалежно являє собою H, галоген, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

R¹⁵ являє собою H, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, OH, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

кожен із W, W' і W'' незалежно являє собою відсутність замісника, C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де кожен зі згаданих C₁₋₆алкіленілу, C₂₋₆алкеніленілу, C₂₋₆алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

кожен із X, X' і X'' незалежно являє собою відсутність замісника, C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, арилалкеніл, циклоалкілалкеніл, гетероарилалкеніл, гетероциклоалкілалкеніл, арилалкініл, циклоалкілалкініл, гетероарилалкініл, гетероциклоалкілалкініл, кожен із яких необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, CN, NO₂, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

кожен із Y, Y' і Y'' незалежно являє собою відсутність замісника, C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂,

SONR^e або NR^eCONR^f, де кожен зі згаданих C₁₋₆алкіленілу, C₂₋₆алкеніленілу, C₂₋₆алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

кожен із Z, Z' і Z'' незалежно являє собою H, галоген, CN, NO₂, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де згадані, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 галогенами, C₁₋₆алкілами, C₂₋₆алкенілами, C₂₋₆алкінілами, C₁₋₄галогеналкілами, арилами, циклоалкілами, гетероарилами, гетероциклоалкілами, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

де -W-X-Y-Z не є H;

де -W'-X'-Y'-Z' не є H;

де -W''-X''-Y''-Z'' не є H;

кожен із R^a і R^{a'} незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^b і R^{b'} незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

кожен із R^e і R^f незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

m означає 1, 2, 3 або 4;

n означає 0, 1, 2 або 3;

p означає 0, 1, 2 або 3; i

q означає 0;

за умови, що:

обидва замісники R^3 і R^4 не є H або обидва замісники R^5 і R^6 не є H, або обидва замісники R^7 і R^8 не є H, або обидва замісники R^9 і R^{10} не є H, де:

кожна арильна група являє собою моноциклічний ароматичний вуглеводень, що включає 2, 3 або 4 конденсованих цикли, і містить від 6 до 20 атомів вуглецю;

кожна гетероарильна група являє собою ароматичний моноциклічний гетероцикл або поліциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця, і має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з сірки, кисню або азоту, і включає від 1 до 20 атомів вуглецю;

кожну циклоалкільну групу вибирають з групи, що включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексатрієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил; і

кожна гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічний неароматичний гетероцикл і поліциклічний гетероцикл, що включає 2, 3 або 4 конденсованих кільця, і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з сірки, кисню або азоту, і включає від 1 до 20 атомів вуглецю;

2. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де Су являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z.

3. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де Су являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами, CN, ціаноалкілами або піридилами.

4. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де Су є заміщеним.

5. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де L є відсутнім.

6. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де L означає $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$ або $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$.

7. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де L означає S.

8. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де L означає O.

9. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де обидва замісники R^1 і R^2 є метилами.

10. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де -W-X-Y-Z являє собою галоген, ціано,

C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{10} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, OH, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкіл, арилоксіалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероарилалкіл, гетероарилалкеніл, гетероарилалкініл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

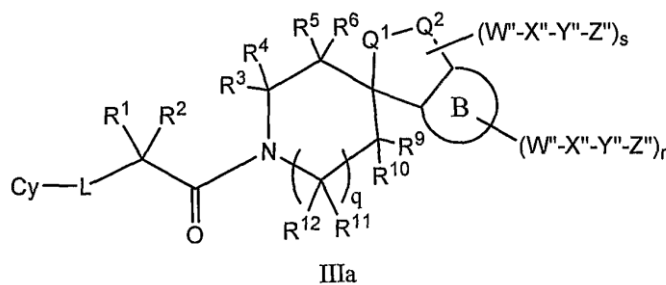
де кожен зі згаданих C_{1-8} алкілу, C_{1-8} алкенілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкілу, арилоксіалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилалкінілу, циклоалкілалкілу або гетероциклоалкілалкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, ціано, нітро, гідроксил-(C_{1-6} алкілами), аміноалкілами, діалкіламіноалкілами, C_{1-4} алкілами, C_{1-4} галогеналкілами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, OH, C_{1-8} алкоксіалкілами, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, (C_{1-4} алкіл)сульфонілами, арилсульфонілами, арилами, гетероарилами, циклоалкілами або гетероциклоалкілами.

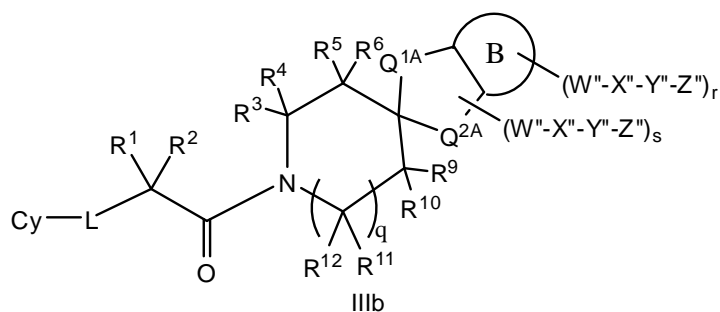
11. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де -W-X-Y-Z являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-4} нітроалкіл, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, OH, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

12. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де -W-X-Y-Z являє собою галоген, ціано, ціаноалкіл або піридил.

13. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де -W'-X'-Y'-Z' являє собою галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, арил, гетероарил, арил, заміщений галогеном, гетероарил, заміщений галогеном.

14. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, що має формулу IIIa або IIIb:





де:

кільце В являє собою конденсовану 5- або 6-членну арильну групу або конденсовану 5- або 6-членну гетероарильну групу;

Q^{1A} являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q^{2A} являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q^{1A} являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

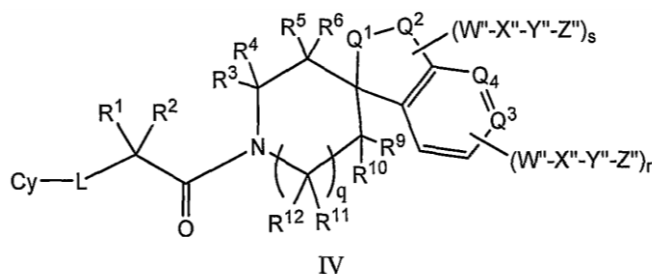
Q^{2A} являє собою O, S, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

г означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума r і s дорівнює 0, 1 або 2.

15. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу IV:



де:

Q¹ являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q² являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

кожен із замісників Q³ і Q⁴ незалежно являє собою CH або N;

г означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума r і s дорівнює 0, 1 або 2.

16. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q¹ являє собою O, NH, CH₂ або CO, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

17. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q² являє собою O, S, NH, CH₂, CO або SO₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

18. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє со-

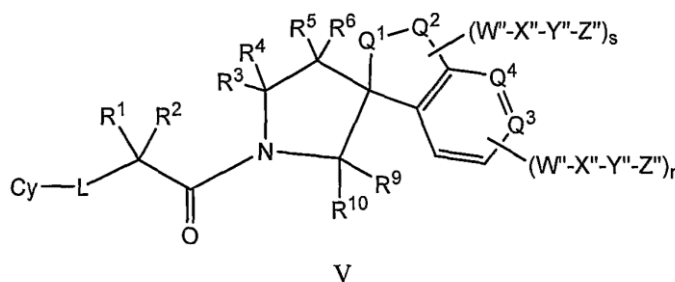
бою CO, а інший являє собою O, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

19. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє собою CH₂, і інший являє собою O, S, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

20. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє собою O, і інший являє собою CO або CONH, причому згаданий CONH необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

21. Сполука за п. 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q³ являє собою CH, необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

22. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу V:



де:

Q¹ являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q² являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

кожен із замісників Q³ і Q⁴ незалежно являє собою CH або N;

г означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума г і s дорівнює 0, 1 або 2.

23. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q¹ являє собою O, NH, CH₂ або CO, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

24. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q² являє собою O, S, NH, CH₂, CO або SO₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

25. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє собою CO, а інший являє собою O, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

26. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє собою CH₂, і інший являє собою O, S, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

27. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де один із замісників Q¹ і Q² являє собою O, і інший являє собою CO або CONH, причому згаданий CONH необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

28. Сполука за п. 22, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q³ являє собою CH, необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

29. Сполука, вибрана з:

1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

2-[2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл]-2,3,3а,4,5,9b-гексагідро-1Н-бензо[е]ізоіндолу;

4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл)етокси]бензонітрилу;

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл)етокси]феніл}ацетонітрилу;

{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(1'Н,3Н-спіро[2-

бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-

іл)етокси]феніл}ацетонітрилу;

1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-

3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

1'-[2-[(4'-фторбіфеніл-4-іл)окси]-2-

метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-

піролідін]-3-ону;

1'-[2-[(4'-фторбіфеніл-4-іл)окси]-2-

метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-

піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-[2-(2,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-

3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-[2-(3,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-

3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-

спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-

спіро[фуро[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-ону;

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-7Н-

спіро[фуро[3,4-б]піридин-5,3'-піролідін]-7-ону;

1'-[2-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метилпропаноїл]-3Н-

спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

1'-[2-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метилпропаноїл]-3Н-

спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-

спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

метил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-

1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-

іл)етил}феніл)піперазин-1-карбоксилату;

пропіл 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-

1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-

іл)етил}феніл)піперазин-1-карбоксилату;

ізобутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-

1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-

іл)етил}феніл)піперазин-1-карбоксилату;

етил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-

1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-

іл)етил}феніл)піперазин-1-карбоксилату;

(1R)-1'-[2-метил-2-{4-[4-

(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}пропаноїл)-

3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-{4-[4-(бутилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-метил-2-(4-{4-[(трифторметил)сульфоніл]піперазин-1-іл}феніл)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-{4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)феніл}-2-метилпропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-метил-2-{4-(4-пропіонілпіперазин-1-іл)феніл}пропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-{4-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-{4-(4-ізобутирилпіперазин-1-іл)феніл}-2-метилпропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-(2-метил-2-{4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл}пропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[3-(4-хлорфеніл)-2,2-диметилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-7H-спіро[фурос[3,4-б]піридин-5,3'-піролідін]-7-ону;
 (1R)-1'-(2-метил-2-феноксипропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(3,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(2,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-{4-хлор-3-(трифторметил)фенокси}-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-(4-хлор-2-метилфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 (1R)-1'-[2-метил-2-(4-(трифторметил)фенокси)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл)етокси]бензонітрилу;
 4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл)етокси]феніл]ацетонітрилу;
 4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл)етокси]феніл]ацетонітрилу;

1'-[2-[(4'-фторбіфеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 трет-бутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етокси}феніл)-піперазин-1-карбоксилату;
 гідрохлориду (1R)-1'-[2-метил-2-(4-піперазин-1-ілфенокси)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 метил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етокси}феніл)-піперазин-1-карбоксилату;
 1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-ону;
 1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-7-фтор-3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-ону;
 1'-[2-[(4'-фторбіфеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N,N-діетилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[фурос[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N,N-діетилпіридин-2-карбоксаміду або фармацевтично прийнятних солей перерахованих сполук.
 30. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29 і фармацевтично прийнятний носій.
 31. Спосіб модулювання 11βHSD1 або MR, в якому здійснюють взаємодію зазначених 11βHSD1 або MR зі сполукою за будь-яким з пп. 1-29.
 32. Спосіб за п. 31, де модулювання є інгібуванням.
 33. Спосіб лікування захворювання у пацієнта, де зазначене захворювання пов'язане з експресією або активністю 11βHSD1 або MR, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-29.
 34. Спосіб за п. 33, де зазначене захворювання являє собою ожиріння, діабет, непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіпер-

тонію, гіперліпідемію, погіршення пізнавальної здатності, депресію, деменцію, глаукому, серцево-судинні розлади, остеопороз, запалення, серцево-судинні, ниркові або запальні захворювання, серцеву недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, захворювання коронарних артерій, тромбоз, стенокардію, захворювання периферичних судин, ураження стінок судин, інсульт, дисліпідемію, гіперліпопротеїнемію, діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром або загальне ураження органа-мішені, пов'язане з альдостероном.

35. Спосіб лікування захворювання у пацієнта, який включає введення вказаному пацієнту, що потребує такого лікування, сполуки за будь-яким з пп. 1-29, або її фармацевтично прийнятної солі, де вказане захворювання являє собою ожиріння, діабет, непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіпертонію, гіперліпідемію, погіршення пізнавальної здатності, депресію, деменцію, глаукому, серцево-судинні розлади, остеопороз, запалення, серцево-судинне, ниркове або запальне захворювання, серцеву недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, захворювання коронарних артерій, тромбоз, стенокардію, захворювання периферичних судин, ураження стінок судин, інсульт, дисліпідемію, гіперліпопротеїнемію,

діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром або загальне ураження органа-мішені, пов'язане з альдостероном.

36. Спосіб за п. 35, де вказане захворювання являє собою діабет типу 2.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29, або її фармацевтично прийнятної солі, для одержання лікарського засобу для лікування захворювання у пацієнта, де вказане захворювання являє собою ожиріння, діабет, непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіпертонію, гіперліпідемію, погіршення пізнавальної здатності, депресію, деменцію, глаукому, серцево-судинні розлади, остеопороз, запалення, серцево-судинне, ниркове або запальне захворювання, серцеву недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, захворювання коронарних артерій, тромбоз, стенокардію, захворювання периферичних судин, ураження стінок судин, інсульт, дисліпідемію, гіперліпопротеїнемію, діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром або загальне ураження органа-мішені, пов'язане з альдостероном.

38. Застосування за п. 37, де вказане захворювання являє собою діабет типу 2.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується модуляторів 11-β-гідроксистероїд дегідрогенази типу 1 (11βHSD1) і/або мінералокортикоїдного рецептора (MR), їхніх композицій і способів їхнього застосування.

Рівень техніки

Глюкокортикоїди є стероїдними гормонами, які регулюють метаболізм, функціонування і розподіл жирів. В організмах хребетних глюкокортикоїди, крім того, мають сильний і різноманітний вплив на розвиток, нейробіологію, запальні процеси, кров'яний тиск, метаболізм і запрограмовану смерть клітин. У людей первинним глюкокортикоїдом ендогенного походження є кортизол. Кортизол синтезується в пучковій зоні кори надниркових залоз під контролем часового нейроендокринного ланцюга зворотного зв'язку, який називається гіпоталамо-гіпофізно-адренальною (HPA) віссю. Вироблення кортизолу в надниркових залозах проходить під керуванням адренокортикотропного гормону (АКТН), що є фактором, який виробляється і секритується передньою частиною гіпофіза. Саме вироблення АКТН у передній частці гіпофіза є високо регульованим процесом, який керується кортикотропін-релізінг-гормоном (СНР), що виробляється паравентрикулярним ядром гіпоталамуса. Вісь HPA підтримує концентрації кортизолу в крові в обмежених межах, з наростанням при добовому максимумі або в періоди стресу, і зі швидким зменшенням під дією петлі негативного зворотного зв'язку, що виникає завдяки здатності кортизолу пригнічувати вироблення АКТН у пе-

редній частці гіпофіза і вироблення CRH у гіпоталамусі.

Альдостерон являє собою інший гормон, який виробляється у корі надниркових залоз; альдостерон регулює калієвий і натрієвий гомеостаз. П'ятдесят років тому в описі синдрому первинного альдостеронізму (Conn. (1955). J.Lab.Clin.Med. 45: 6-17) з'явилось повідомлення про роль надлишку альдостерону в захворюваннях людини. У цей час стало зрозуміло, що підвищений рівень альдостерону пов'язаний із згубним впливом на серце і нирки, і він є основним фактором, що додає внесок у захворюваність і смертність, як при серцевій недостатності, так і при гіпертонії.

Два члени суперсімейства рецепторів ядерних гормонів, а саме глюкокортикоїдний рецептор (GR) і мінералокортикоїдний рецептор (MR), опосередковують дію кортизолу *in vivo*, тоді як первинним внутрішньоклітинним рецептором альдостерону є MR. Ці рецептори також часто називають "ліганд-залежними факторами транскрипції", тому що їхня функціональність залежить від рецептора, що пов'язаний з їхнім лігандом (наприклад, кортизолом); при зв'язуванні з лігандом ці рецептори безпосередньо модулюють транскрипцію через зв'язувальні ДНК цинковмісні пальцеподібні домени і транскрипційноактивні домени.

Історично основні детермінанти дії глюкокортикоїдів відносили до трьох першорядних чинників: 1) рівнів глюкокортикоїдів у крові (які є керованими в основному віссю HPA), 2) зв'язування глюкокортикоїдів білками в крові та 3) внутрішньоклітинної густини рецептора в цільових тканинах. Останнім

часом була встановлена четверта детермінанта дії глюкокортикоїдів: тканинспецифічний преренепторний метаболізм під дією глюкокортикоїдактивуючих та інактивуючих ферментів. Ці ферменти 11-бета-гідроксистероїд дегідрогенази (11- β -HSD) діють як пререцепторні регулюючі ферменти, які модулюють активацію GR і MR за рахунок регулювання глюкокортикоїдних гормонів. До цього часу були клоновані та охарактеризовані два ізоферменти 11- β -HSD, що розрізняються: 11 β HSD1 (відомий також як 11-бета-HSD типу 1, 11 β етаHSD1, HSD11B1, HDL і HSD11L) і 11 β HSD2, 11 β HSD1 і 11 β HSD2 каталізують взаємоперетворення гормонально активного кортизолу (кортикостерону у гризунів) і неактивного кортизону (11-дегідрокортикостерону у гризунів). 11 β HSD1 широко розповсюджений у тканинах щурів і людини; експресія ферменту і відповідна мРНК були виявлені в легенях, яєчках і в найбільшій кількості в печінці та жирових тканинах. 11 β HSD1 каталізує як 11-бета-дегідрогенування, так і зворотну 11-окислювально-відновну реакцію, хоча 11 β HSD1 діє в неушкоджених клітинах і тканинах переважно як НАДФ-залежна оксидоредуктаза, каталізуючи утворення активного кортизолу з інертного кортизону (Low et al. (1994) *J.Mol.Endocrin.* 13: 167-174) і, як повідомлялося, регулює доступ глюкокортикоїду до GR. Навпаки, 11 β HSD2, експресія якого виявлена в основному в цільових тканинах мінералокортикоїду, таких як нирки, плацента, товста кишка і слинні залози, діє як НАД-залежна дегідрогеназа, що каталізує перетворення кортизолу в неактивний кортизон (Albiston et al., (1994) *Mol.Cell.Endocrin.* 105: R11-R17) і, як було виявлено, захищає MR від надлишку глюкокортикоїдів, як, наприклад, від високих рівнів активного стосовно рецепторів кортизолу (Blum, et al., (2003) *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 75:173-216).

In vitro MR зв'язує кортизол і альдостерон з однаковою спорідненістю. Однак, за рахунок експресії 11 β HSD2 активності альдостерону надається властивість тканинної специфічності (Funder et al., (1988), *Science* 242: 583-585). Інактивація кортизолу в кортизон під дією 11 β HSD2 на сайті MR дозволяє альдостерону зв'язуватися із цим рецептором in vivo. Зв'язування альдостерону з MR призводить до відділення лігандактивованого MR від мультибілкового комплексу, що містить супровідні білки, переміщення MR в ядро і його зв'язування із чутливими елементами в регуляторних ділянках промоторів цільових генів. У дистальному відділі нефрону нирки індукція сироватки та експресії глюкокортикоїдіндукованої кінази-1 (sgk-1) призводить до всмоктування іонів Na^+ і води через епітеліальний натрієвий канал, а також до виведення калію за наступним збільшенням об'єму і гіпертонією (Bhargava et al., (2001), *Endo* 142: 1587-1594).

У людей підвищені концентрації альдостерону пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, інфарктом міокарда, атрофією лівого шлуночка і смертю. У спробах модулювати ці хворобливі впливи приймалися різноманітні стратегії втручання з метою регулювання надлишкової активності альдостерону та ослаблення виникаючої гіпертонії і по-

в'язаних з нею наслідків для серцево-судинної системи. Інгібування ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE) і блокада рецептора ангіотензину 1 типу (AT1R) є двома стратегіями, які безпосередньо впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS). Однак, хоча інгібування ACE і застосування антагоністів AT1R спочатку зменшують концентрації альдостерону, концентрації цього гормону в крові повертаються до вихідних рівнів шляхом тривалого лікування (відомого як "виведення альдостерону"). Важливо відзначити, що спільне введення антагоністів MR спіронолактону або еплеренону безпосередньо блокує несприятливі результати цього механізму виведення і різко зменшує смертність пацієнтів (Pitt et al., *New England J. Med.* (1999), 341: 709-719; Pitt et al., *New England J. Med.* (2003). 348: 1309-1321). Отже, застосування антагоністів MR може бути важливою стратегією лікування для багатьох пацієнтів із гіпертонією та серцево-судинними захворюваннями, зокрема тих пацієнтів з гіпертонією, у яких є ризик ураження органа-мішені.

Мутації в будь-якому з генів, що кодують ферменти 11-бета-HSD, пов'язані з патологією у людини. Наприклад, 11 β HSD2 експресується в чутливих до альдостерону тканинах, таких як дистальний відділ нефрону, слинна залоза і слизова оболонка товстої кишки, де його кортизол-дегідрогеназна активність служить для захисту неселективного за своєю природою MR від забороненого захоплення кортизолом (Edwards et al., (1988) *Lancet* 2: 986-989). У людей із мутаціями в 11 β HSD2 має місце дефіцит кортизол-інактиваційної активності та, у результаті цього, є синдром уявного надлишку мінералокортикоїду (який також називається "SAME"), що характеризується гіпертонією, гіпокаліємією та утриманням натрію (Wilson et al., (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci* 95: 10200-10205). Аналогічно, мутації в 11 β HSD1, тобто основному регуляторі тканинспецифічної біодоступності глюкокортикоїдів, а також у гені, що кодує спільно локалізований НАДФ-генеруючий фермент, тобто гексозу 6-фосфат дегідрогеназу (H6PD), можуть вести до дефіциту кортизон редуктази (CRD), за якого не відбувається перетворення кортизону в активний кортизол, що призводить до адренкортикотропінопосередкованого надлишку чоловічих статевих гормонів. Пацієнти з CRD виділяють практично всі глюкокортикоїди як метаболіти кортизону (тетрагідрокортизон) за низького рівня або відсутності метаболітів кортизолу (тетрагідрокортизолів). При пероральному введенні кортизону, пацієнти з CRD демонструють аномально низькі концентрації кортизолу в плазмі. У цих пацієнтів виявляється АСТН-опосередкований надлишок чоловічих статевих гормонів (гірсутизм (зайве оволосіння), порушення менструального циклу, гіперандрогенізм), що нагадує за фенотипом синдром полікістозу яєчників (PCOS) (Draper et al. (2003) *Nat.Genet.* 34: 434-439).

Важливість осі HPA у регулюванні зміни рівнів глюкокортикоїдів стає очевидною з того факту, що порушення гомеостазу в осі HPA за рахунок або надлишкової, або недостатньої секреції або дії

призводить відповідно до синдрому Кушинга або хвороби Аддісона (Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohmann (McGraw-Hill, New-York) 4th Ed.: 387-524). У пацієнтів зі синдромом Кушинга (рідкісне захворювання, що характеризується системним надлишком глюкокортикоїдів, причиною якого є пухлини надниркових залоз і гіпофіза) або у тих, що одержують глюкокортикоїдну терапію, розвивається оборотне вісцеральне ожиріння. Цікаво відзначити, що фенотип пацієнтів з синдромом Кушинга сильно нагадує фенотип пацієнтів з метаболічним синдромом Рівена (також відомим як синдром Х або синдром інсулінорезистентності), симптоми якого включають вісцеральне ожиріння, непереносимість глюкози, резистентність до інсуліну, гіпертонію, діабет 2 типу та гіперліпідемію (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Однак, роль глюкокортикоїдів у переважних формах ожиріння людей залишалася нез'ясованою, тому що в більшості пацієнтів з метаболічним синдромом концентрації глюкокортикоїдів у крові не підвищуються. Фактично було продемонстровано, що при метаболічному синдромі дія глюкокортикоїдів на цільову тканину залежить не тільки від рівнів у крові, але і від внутрішньоклітинної концентрації, локально збільшеної дією глюкокортикоїдів у жировій тканині та скелетних м'язах. Були зібрані докази того, що ферментна активність 11 β HSD1, яка регенерує активні глюкокортикоїди з неактивних форм і відіграє центральну роль у регулюванні внутрішньоклітинної концентрації глюкокортикоїдів, звичайно підвищена в жирових відкладеннях повних людей. Це передбачає певну роль локальної реактивації глюкокортикоїдів у появі ожиріння і метаболічного синдрому.

З урахуванням здатності 11 β HSD1 регенерувати кортизол з наявного в крові інертного кортизону, приділялася значна увага ролі цього ферменту в посиленні глюкокортикоїдної функції. 11 β HSD1 експресується в багатьох ключових тканинах, багатих на GR, включаючи досить важливі для метаболізму тканини, такі як печінка, жирова тканина, скелетні м'язи і, як було постульовано, сам по собі сприяє тканиноспецифічному потенціюванню опосередкованого глюкокортикоїдами антагонізму інсулінової функції. З урахуванням а) фенотипічної подібності між надлишком глюкокортикоїду (синдром Кушинга) і метаболічним синдромом з нормальною кількістю глюкокортикоїдів у крові в останньому випадку, а також б) здатності 11 β HSD1 генерувати активний кортизол з неактивного кортизону тканиноспецифічним чином, було висунуте припущення, що основне ожиріння і пов'язані ускладнення метаболізму при синдромі Х є наслідком підвищеної активності 11 β HSD1 у жировій тканині, що призводить до "хвороби Кушинга в жирових відкладеннях" (Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213). Дійсно, було показано, що 11 β HSD1 активований у жировій тканині щурів і людей з ожирінням (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744;

Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

Ця точка зору одержала додаткову підтримку в результаті досліджень трансгенних мишачих моделей. Специфічна для жирової тканини надлишкова експресія 11 β HSD1 під керуванням промотору aP2 у мишей, призводить до фенотипу, що дуже сильно нагадує метаболічний синдром людини (Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Важливо підкреслити, що цей фенотип розвивається без збільшення загального рівня кортикостерону в крові, але його розвиток скоріше викликаний місцевим виробленням кортикостерону в жирових відкладеннях. Зросла в цих мишей активність 11 β HSD1 (2-3 рази) дуже схожа на те, що спостерігається при людському ожирінні (Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421). Це передбачає, що опосередковане 11 β HSD1 місцеве перетворення інертного глюкокортикоїду в активний глюкокортикоїд може мати сильний вплив на чутливість усього організму до інсуліну.

На основі цих даних можна було б передбачити, що зниження рівня 11 β HSD1 призвело б до збільшення чутливості до інсуліну і переносимості глюкози, завдяки тканиноспецифічному дефіциту вмісту активних глюкокортикоїдів. Це фактично є тим випадком, який показаний у дослідженнях за участю 11 β HSD1-дефіцитних мишей, одержаних гомологічною рекомбінацією (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). Ці миші з повністю відсутньою 11-кеторедуктазною активністю, підтверджують, що 11 β HSD1 кодує тільки активність, здатну генерувати активний кортикостерон з інертного 11-дегідрокортикостерону. 11 β HSD1-дефіцитні миші стійкі до гіперглікемії, викликаній раціоном харчування і стресом, демонструють ослаблену індукцію глікогених ферментів печінки (PEPCK, G6P), показують зрослу чутливість до інсуліну в жировій тканині та мають поліпшений ліпідний профіль (знижений вміст тригліцеридів і підвищений вміст HDL, які захищають серце). Крім того, ці тварини демонструють стійкість до ожиріння, викликаного раціоном харчування з більшою кількістю жирів. У сукупності всі дослідження цих трансгенних мишей підтверджують роль місцевої реактивації глюкокортикоїдів у регулюванні печінкової та периферичної чутливості до інсуліну і наводять на думку, що інгібування активності 11 β HSD1 може виявитися корисним при лікуванні ряду захворювань, пов'язаних із глюкокортикоїдами, включаючи ожиріння, стійкість до інсуліну, гіперглікемію і гіперліпідемію.

Були опубліковані дані на підтвердження цієї гіпотези. Нещодавно повідомлялося, що 11 β HSD1 відіграє певну роль у загальному ожирінні та виникненні метаболічного синдрому в людей. Підвищена експресія гена 11 β HSD1 пов'язана з аномаліями метаболізму у повних жінок і припускають, що згадувана підвищена експресія цього гена додає внесок у збільшене місцеве перетворення корти-

зону в кортизол у жировій тканині повних людей (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12:9-17).

Було показано, що новий клас інгібіторів 11 β HSD1, а саме, арилсульфонамідотіазоли, поліпшує чутливість печінки до інсуліну і знижує рівні глюкози в крові у гіперглікемічних ліній мишей (Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762). Крім того, нещодавно повідомлялося, що селективні інгібітори 11 β HSD1 можуть полегшити тяжкість гіперглікемії у мишей з генетичним діабетичним ожирінням. Таким чином, 11 β HSD1 являє собою перспективну фармацевтичну мішень для лікування метаболічного синдрому (Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3:255-62).

А. Ожиріння і метаболічний синдром

Як показано вище, численні ланцюжки доказів наводять на думку, що інгібування активності 11 β HSD1 може бути ефективним у боротьбі з ожирінням і/або аспектами сукупного метаболічного синдрому, включаючи непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіпертонію й/або гіперліпемію. Глюкокортикоїди відомі як антагоністи дії інсуліну, і зниження локальних рівнів глюкокортикоїдів шляхом інгібування внутрішньоклітинного перетворення кортизону в кортизол повинно підвищити печінкову або периферичну чутливість до інсуліну і потенційно зменшити вісцеральне ожиріння. Як зазначено вище, 11 β HSD1-нокаутовані миші стійкі до гіперглікемії, демонструють знижену індукцію ключових печінкових глюконеогенних ферментів, показують чутливість жирової тканини до інсуліну, що помітно зросло, і мають поліпшений ліпідний профіль. Крім цього ці тварини показують стійкість до ожиріння, викликаного харчовим раціоном із високим вмістом жирів (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 призводить до численних корисних результатів у печінці, жировій тканині й/або скелетній мускулатурі, зокрема пов'язаних з ослабленням того або іншого компонента (компонентів) метаболічного синдрому і/або ожиріння.

В. Функції підшлункової залози

Відомо, що глюкокортикоїди інгібують стимульовану глюкозою секрецію інсуліну з бета-клітин підшлункової залози (Billaudel and Sutter (1979) *Norm. Metab. Res* 11: 555-560). Як при синдромі Кушинга, так і у діабетичних щурів лінії Zucker fa/fa помітно знижується стимульована глюкозою секреція інсуліну (Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504). Повідомлялося про мРНК і активності 11 β HSD1 у клітинах острівців підшлункової залози мишей ob/ob, причому інгібування цієї активності карбеноксолоном, що є інгібітором 11 β HSD1, поліпшує стимульоване глюкозою виділення інсуліну (Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844). Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 призводить до корисного впливу на підшлункову залозу, включаючи збільшення стимульованого глюкозою виділення інсуліну.

С. Пізнавальна здатність і деменція

Невеликий розлад пізнавальної здатності є звичайною віковою особливістю, яка зрештою може бути пов'язана із розвитком деменції. Як у літніх тварин, так і у людей похилого віку розходження між індивідуумами в загальній пізнавальній здатності пов'язані з мінливістю в довгостроковому впливі глюкокортикоїдів (Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73). Далі, передбачалося, що розлад осі HPA, що призводить до хронічного впливу надлишку глюкокортикоїдів на деякі підвідділи мозку, додає внесок у зниження пізнавальної функції (McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216). 11 β HSD1 у великій кількості знаходиться в мозку та експресується в багатьох підвідділах, включаючи гіпокамп, лобову кору і мозочок (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition:* 1-6). Лікування основних клітин гіпокампа інгібітором 11 β HSD1 карбеноксолоном захищає клітини від опосередкованої глюкокортикоїдами посилення нейротоксичності збудливої амінокислоти (Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70). Крім цього, 11 β HSD1-дефіцитні миші захищені від глюкокортикоїдасоційованої дисфункції гіпокампа, що пов'язана із старінням (Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721). У двох випадкових двічі сліпих перехресних дослідженнях із контролем по плацебо введення карбеноксолону поліпшувало швидкість мови і словесну пам'ять (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition:* 1-6). Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 зменшує дію глюкокортикоїдів у мозку і захищає від несприятливих впливів глюкокортикоїдів на нервову діяльність, включаючи ослаблення пізнавальної здатності, деменцію й/або депресію.

Д. Внутрішньоочний тиск

Глюкокортикоїди можуть застосовуватися місцево і системно для широкого кола станів у клінічній офтальмології. Одним з конкретних ускладнень за цих режимів лікування є кортикостероїд-індукована глаукома. Ця патологія характеризується значним збільшенням внутрішньоочного тиску (IOP). У найбільш розвиненій і важкій для лікування формі IOP може призвести до часткової втрати поля зору і, в остаточному підсумку, до сліпоти, IOP розвивається через взаємозв'язки між виробленням і відтоком водної внутрішньоочної рідини. Вироблення водної внутрішньоочної рідини здійснюється в непігментованих епітеліальних клітинах (NPE) і її відтік відбувається через клітини трабекулярної сітки. 11 β HSD1 локалізований у клітинах NPE (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042) і його функція, імовірно, має відношення до посилення активності глюкокортикоїдів у цих клітинах. Ця точка зору була підтверджена спостереженням, що концентрація вільного кортизолу у водній внутрішньо очній рідині значно перевищує концентрацію кортизону (співвідношення 14:1). Функціональну значимість 11 β HSD1 для ока оцінювали з використанням інгібітора карбеноксолону у здорових добровольців (Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042). Після семи днів обробки карбеноксолоном IOP знизилася на

18%. Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 в оці знизить локальні концентрації глюкокортикоїдів і IOP, забезпечуючи сприятливі результати в лікуванні глаукоми та інших очних розладів.

Е. Гіпертонія

Передбачалося, що речовини, які виробляються адипоцитами і викликають гіпертонію, такі як лептин і ангіотензиноген, залучені в патогенез пов'язаної з ожирінням гіпертонії (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 892: 146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21: 697-738). Лептин, що у надлишку секретується в α 2-11 β HSD1 трансгенних мишах (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90), здатний активувати різні шляхи симпатичної нервової системи, включаючи ті, які регулюють тиск крові (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 892: 146-154). Крім цього було показано, що система ренін-ангіотензин (RAS) є основною детермінантою кров'яного тиску (Walker et al. (1979) *Hypertension* 1: 287-291). Ангіотензиноген, що виробляється в печінці та жировій тканині, є ключовим субстратом для реніну і запускає механізм активації RAS. Рівні ангіотензиногену, а також ангіотензину II і альдостерону в плазмі α 2-11 β HSD1 трансгенних мишей помітно підвищені (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Це, імовірно, викликає розвиток підвищеного кров'яного тиску, який спостерігається у α 2-11 β HSD1 трансгенних мишей. Введення цим мишам невисоких доз антагоніста рецептора ангіотензину II ліквідує цю гіпертонію (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Ці дані показують важливість локальної реактивації глюкокортикоїдів у жировій тканині та печінці, і наводять на думку, що гіпертонія може бути викликана або посилена активністю 11 β HSD1. Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 і зниження рівнів глюкокортикоїдів у жировій тканині й/або печінці має сприятливий вплив на гіпертонію і пов'язані з гіпертонією серцево-судинні розлади.

Ф. Захворювання кісток

Глюкокортикоїди можуть негативно впливати на скелетні тканини. Тривала дія навіть помірних доз глюкокортикоїдів може призводити до остеопору (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447) і підвищеного ризику переломів. Експерименти *in vivo* підтверджують несприятливий вплив глюкокортикоїдів як на кісткові резорбтивні клітини (також відомі як остеокласти), так і на кісткоутворювальні клітини (остеобласти). Було показано, що 11 β HSD1 є в культурах первинних остеобластів, а також у клітинах із кісток дорослої людини, що є, імовірно, сумішшю остеокластів і остеобластів (Cooper et al. (2000) *Bone* 27: 375-381), і інгібітор 11 β HSD1 карбенексолон, як було показано, зменшує негативні впливи глюкокортикоїдів на утворення кісткових вузликів (Bellows et al. (1998) *Bone* 23: 119-125). Таким чином, прогнозується, що інгібування 11 β HSD1 знизить локальну концентрацію глюкокортикоїдів в остеобластах і остеокластах, що приводить до сприятливих результатів при різних формах кісткових захворювань, включаючи остеопороз.

У цей час розробляються низькомолекулярні інгібітори 11 β HSD1 для лікування або профілактики пов'язаних з 11 β HSD1 захворювань, як, наприклад, описаних вище. Наприклад, про деякі інгібітори на основі амідів повідомляється в WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 і WO 2004/065351.

Антагоністи 11 β HSD1 оцінювалися в клінічних випробуваннях на людях (Kurukulasuriya, et al., (2003) *Curr. Med. Chem.* 10: 123-53).

У світлі експериментальних даних, що показують роль 11 β HSD1 у розладах, пов'язаних із глюкокортикоїдами, тобто в метаболічному синдромі, гіпертонії, ожирінні, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, діабеті 2 типу, надлишку чоловічих статевих гормонів (гірсутизм), порушеннях менструального циклу, гіперандрогенізмі) і синдромі полікістозу яєчників (PCOS), бажаними є терапевтичні засоби, націлені на активізацію або пригнічення цих метаболічних шляхів за рахунок модулювання трансдукції сигналів за рівнем 11 β HSD1.

Крім того, оскільки MR з однаковою спорідненістю зв'язується з альдостероном (його природним лігандом) і кортизолом, сполуки, від яких потрібна взаємодія з активним сайтом 11 β HSD1 (що зв'язується з кортизоном/кортизоном), також можуть взаємодіяти з MR і діяти як антагоністи.

Оскільки MR залучений у розвиток серцевої недостатності, гіпертонії та споріднених патологій, у т. ч. атеросклерозу, артеріосклерозу, захворювань коронарної артерії, тромбозу, стенокардії, захворювань периферичних судин, ушкоджень судинних стінок, а також інсульту, необхідні антагоністи MR, причому вони також можуть застосовуватися при лікуванні складних серцево-судинних, ниркових і запальних патологій, включаючи розлади метаболізму жирів, у т. ч. дисліпідемію або гіперліпопротеїнемію, діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, а також перераховані захворювання, пов'язані з діабетом типу 1, діабетом типу 2, ожирінням, метаболічним синдромом, стійкістю до інсуліну, а також загальним ураженням органа-мішені, пов'язаним з альдостероном.

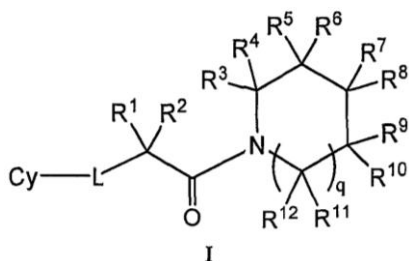
US 4,439,606 описує піперазинові сполуки, корисні для лікування артеріосклерозу шляхом інгібування жирної ацил-Co-A-холестеринацилтрансферази (ACAT). US 5,668,138 описує піперазинові сполуки, корисні для лікування захворювань, асоційованих з сігма-рецепторами, таких як розлади руху. US 5,614,534 описує похідні β , β -диметил-4-піперидинетанаміну як інгібіторів біосинтезу холестерину. US 5,981,754 описує 4-арил-1-фенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридини, що мають нейротрофічну і нейрозаїтну активність. DE 2623579 розкриває похідні тієнопіридину, які мають протизапальну і інгібуючу активність відносно агрегації тромбоцитів. Moeller et al., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 1058-67 описує докази внутрішньо молекулярної передачі електрона у анодних амідних окисленнях у присутності електронних кілець. Mallams et al., *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 877-893 описує похідні 1-(8-хлор-6,11-дигідро-5H-

бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]піридин-11-іл)піперазину як інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази. Leonardi et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 427-37 описує похідні 2,4-діаміно-6,7-диметоксіхіназоліну як антагоністи альфа1-адренорецептора.

Як показано в даному описі, є постійна потреба в нових поліпшених лікарських засобах, які націлені на 11 β HSD1 і/або MR. Сполуки, композиції і способи, описані в даній заявці, допомагають задовольнити ці та інші потреби.

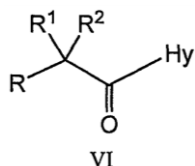
Суть винаходу

Даний винахід, поряд із іншим, стосується сполук формули I:



або їхніх фармацевтично прийнятних солей або проліків, причому складові частини формули визначені в тексті заявки.

В іншому аспекті даний винахід стосується сполук формули VI:



або їхніх фармацевтично прийнятних солей або проліків, причому складові частини формули визначені в тексті заявки.

Далі даний винахід стосується композицій, що містять сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

Далі даний винахід стосується способів модулювання 11 β HSD1 або MR за рахунок взаємодії зазначених 11 β HSD1 або MR зі сполуками за даним винаходом.

Крім цього в даному винаході розроблені способи інгібування 11 β HSD1 або MR за рахунок взаємодії зазначених 11 β HSD1 або MR зі сполуками за даним винаходом.

Далі в даному винаході розроблені способи інгібування перетворення кортизону в кортизол у клітинах.

Далі в даному винаході розроблені способи інгібування вироблення кортизолу в клітинах.

Далі в даному винаході розроблені способи підвищення чутливості до інсуліну в клітинах.

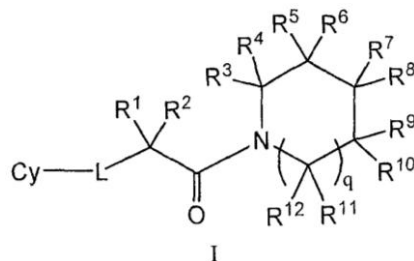
Далі даний винахід стосується способів лікування захворювань, пов'язаних з активністю або експресією 11 β HSD1 або MR.

Далі даний винахід стосується застосування сполук і композицій за даним винаходом у терапії.

Крім цього в даному винаході розроблені сполуки або композиції за даним винаходом для застосування в одержанні лікарських препаратів із метою застосування останніх у терапії.

Детальний опис винаходу

Даний винахід, поряд з іншим, стосується сполук формули I:



або їхніх фармацевтично прийнятних солей або проліків, де:

Су являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

L означає відсутність замісника, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_m$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{SO}_2(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{SO}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{CO}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$ або $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$.

Кожен із R^1 і R^2 незалежно являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$.

Кожен з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно являє собою H або -W'-X'-Y'-Z';

Або R^3 і R^4 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^5 і R^6 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^7 і R^8 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^{11} і R^{12} разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^3 і R^{12} разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^3 і R^{10} разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^3 і R^8 разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z'';

Або R^5 і R^{12} разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W''-X''-Y''-Z''.

Або R^5 і R^{10} разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W'-X'-Y'-Z'';

Або R^7 і R^{12} разом утворюють C_{1-4} алкіленовий місток необов'язково заміщений 1 або 2 -W'-X'-Y'-Z'';

Кожен із R^{13} і R^{14} незалежно являє собою H, галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

R^{15} являє собою H, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, OH, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

Кожен із W, W' і W'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де кожен зі згаданих C_{1-6} алкіленілу, C_{2-6} алкеніленілу, C_{2-6} алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із X, X' і X'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-8} алкіленіл, C_{2-8} алкеніленіл, C_{2-8} алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, арилалкеніл, циклоалкілалкеніл, гетероарилалкеніл, гетероциклоалкілалкеніл, арилалкініл, циклоалкілалкініл, гетероарилалкініл, гетероциклоалкілалкініл, кожен із яких необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, CN, NO₂, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із Y, Y' і Y'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де кожен зі згаданих C_{1-6} алкіленілу, C_{2-6} алкеніленілу, C_{2-6} алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із Z, Z' і Z'' незалежно являє собою H, галоген, CN, NO₂, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де згадані, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 галогенами, C_{1-6} алкілами, C_{2-6} алкенілами, C_{2-6} алкінілами, C_{1-4} галогеналкілами, арилами, циклоалкілами, гетероарилами, гетероциклоалкілами, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

де два замісники -W'-X'-Y'-Z' разом з атомом, до якого вони обидва приєднані, необов'язково утворюють 3-20-членну циклоалкілну групу або 3-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами W''-X''-Y''-Z'';

де два замісники -W'-X'-Y'-Z' разом з атомом, до якого вони обидва приєднані, необов'язково утворюють 3-20-членну циклоалкілну групу або 3-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами W''-X''-Y''-Z'';

де -W'-X'-Y'-Z не є H;

де -W'-X'-Y'-Z' не є H;

де -W'-X'-Y'-Z'' не є H;

кожен із R^a і R^a незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^b і R^b незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арил алкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

кожен із R^e і R^f незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

m означає 1, 2, 3 або 4;

n означає 0, 1, 2 або 3;

p означає 0, 1, 2 або 3; і

q означає 0, 1 або 2.

У деяких варіантах здійснення обидва замісники R³ і R⁴ не є H.

У деяких варіантах здійснення обидва замісники R⁵ і R⁶ не є H.

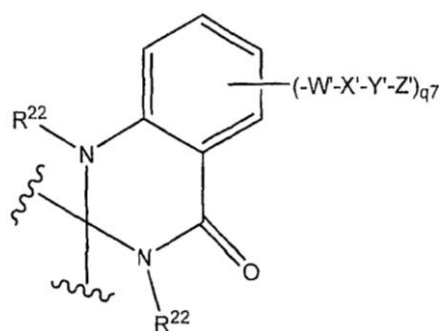
У деяких варіантах здійснення обидва замісники R⁷ і R⁸ не є H.

У деяких варіантах здійснення обидва замісники R⁹ і R¹⁰ не є H.

У деяких варіантах здійснення, якщо q являє собою 1, і один із замісників R⁷ і R⁸ є фенілом, інший замісник із числа R⁷ і R⁸ є C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, арилом або циклоалкілом;

У деяких варіантах здійснення, якщо q являє собою 1, і один із замісників R⁷ і R⁸ є OH, інший замісник із числа R⁷ і R⁸ не є 3-(трифторметил)фенілом; і

У деяких варіантах здійснення, якщо q являє собою 1, R⁷ і R⁸ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють фрагмент, який відрізняється від такого, що має структуру:



де кожний із замісників R^{22} незалежно є Н або $-W'-X'-Y'-Z'$, і де q_7 означає 0, 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення Су являє собою арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5- $-W-X-Y-Z$.

У деяких варіантах здійснення Су являє собою гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5- $-W-X-Y-Z$.

У деяких варіантах здійснення Су являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5- $-W-X-Y-Z$.

У деяких варіантах здійснення Су являє собою 6-членний арил або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами, ціано, C_{1-4} ціаноалкілами, нітро, C_{1-4} нітроалкілами, C_{1-4} алкілами, C_{1-4} галогеналкілами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкілами, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, арилами, гетероариллами, циклоалкілами, гетероциклоалкілами, арилалкілами, гетероарилалкілами, циклоалкілалкілами або гетероциклоалкілалкілами.

У деяких варіантах здійснення Су являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами, CN, ціаноалкілами або піридилами.

У деяких варіантах здійснення Су є заміщеним.

У деяких варіантах здійснення L відсутній.

У деяких варіантах здійснення L означає $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$ або $(CR^{13}R^{14})_nNR^8(CR^{13}R^{14})_p$.

У деяких варіантах здійснення L означає $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ або $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$.

У деяких варіантах здійснення L означає S або SCH_2 .

У деяких варіантах здійснення L означає S.

У деяких варіантах здійснення L означає O або OCH_2 .

У деяких варіантах здійснення L означає O.

У деяких варіантах здійснення кожний із R^1 і R^2 незалежно є метилом, етилом або пропілом.

У деяких варіантах здійснення обидва замісники R^1 і R^2 є метилами.

У деяких варіантах здійснення $-W-X-Y-Z$ являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-8} алкіл, C_{1-8} алкеніл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{10} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $OC(O)NR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкіл, арилоксіалкіл, арил,

гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероарилалкіл, гетероарилалкеніл, гетероарилалкініл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

де кожен зі згаданих C_{1-8} алкілу, C_{1-8} алкенілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкілу, арилоксіалкілу, арилу, гетероарилу, циклоаткілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилалкінілу, циклоалкілалкілу або гетероциклоалкілалкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, ціано, нітро, гідроксі- $(C_{1-6}$ алкілами), аміноалкілами, діалкіламіноалкілами, C_{1-4} алкілами, C_{1-4} галогеналкілами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкілами, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $C(O)NR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, $(C_{1-4}$ алкіл)сульфонілами, арилсульфонілами, арилами, гетероарилами, циклоалкілами або гетероциклоалкілами.

У деяких варіантах здійснення $-W-X-Y-Z$ являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-4} нітроалкіл, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{10} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У деяких варіантах здійснення $-W-X-Y-Z$ являє собою галоген, ціано, ціаноалкіл або піридил.

У деяких варіантах здійснення $-W'-X'-Y'-Z'$ являє собою галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, ОН, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, арил, гетероарил, арил, заміщений галогеном, гетероарил, заміщений галогеном.

У деяких варіантах здійснення $-W''-X''-Y''-Z''$ являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-8} алкіл, C_{1-8} алкеніл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{10} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $OC(O)NR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкіл, арилоксіалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероарилалкіл, гетероарилалкеніл, гетероарилалкініл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

де кожен зі згаданих C_{1-8} алкілу, C_{1-8} алкенілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилоксіалкілу, арилоксіалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилалкінілу, циклоалкілалкілу або гетероциклоалкілалкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, ціано, нітро, гідроксі- $(C_{1-6}$ алкілами), аміноалкілами, діалкіламіноалкілами, C_{1-4} алкілами, C_{1-4} галогеналкілами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ОН, C_{1-8} алкоксіалкілами, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, $C(O)NR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, $(C_{1-4}$ алкіл)сульфонілами, арилсуль-

фонілами, арилами, гетероарилами, циклоалкілами або гетероциклоалкілами.

У деяких варіантах здійснення $-W''-X''-Y''-Z''$ являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-4} нітроалкіл, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, OH, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У деяких варіантах здійснення кожен із замісників $R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}$ і R^{12} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення кожен із замісників $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11}$ і R^{12} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення кожен із замісників $R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ і R^{12} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення кожен із замісників $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ і R^{12} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення кожен із замісників $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ і R^{10} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^3 і R^4 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення R^5 і R^6 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення R^7 і R^8 разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

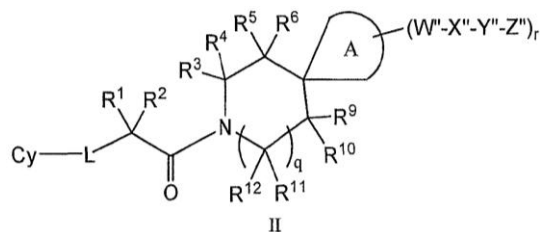
У деяких варіантах здійснення R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення R^{11} і R^{12} разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення q означає 1.

У деяких варіантах здійснення q означає 0.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II:



де:

кільце А являє собою 4-20-членну циклоалкілну групу або 4-20-членну гетероциклоалкілну

групу; r означає 0, 1 або 2 і всі інші символи визначені вище в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення кільце А є моноциклічним, біциклічним або трициклічним.

У деяких варіантах здійснення кільце А є біциклічним або трициклічним.

У деяких варіантах здійснення кільце А є біциклічним.

У деяких варіантах здійснення кільце А включає 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю, що утворюють цикли.

У деяких варіантах здійснення кільце А включає 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю, що утворюють цикли, і, як мінімум, один гетероатом, вибраний із O, N і S, що входить до складу циклу.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II і $R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}$, і R^{12} кожен означає водень.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і q означає 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і q означає 0.

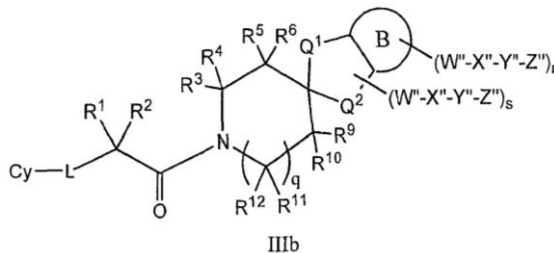
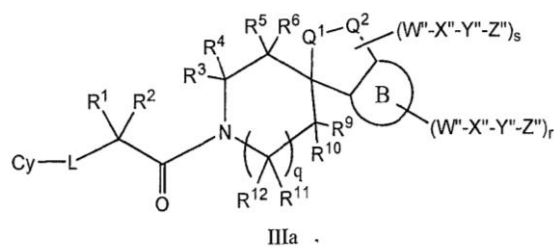
У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і r означає 0.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і r означає 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і r означає 2.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу II, і $-W''-X''-Y''-Z''$ являє собою галоген, ціано, C_{1-4} ціаноалкіл, нітро, C_{1-4} нітроалкіл, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, OH, C_{1-8} алкоксіалкіл, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb:



де:

Кільце В являє собою конденсовану 5- або 6-членну арильну групу або конденсовану 5- або 6-членну гетероарильну групу:

Q^1 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 або SO_2NH ;

Q^2 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 або SO_2NH ;

r означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума r і s дорівнює 0, 1 або 2; i інші символи визначені вище в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i Q^1 являє собою O, S, NH, CH_2 або CO, причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i Q^2 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO або SO_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i один із замісників Q^1 i Q^2 являє собою CO, i інший являє собою O, NH або CH_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i один із замісників Q^1 i Q^2 являє собою CH_2 , i інший являє собою O, S, NH або CH_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i один із замісників Q i Q'' являє собою CO.

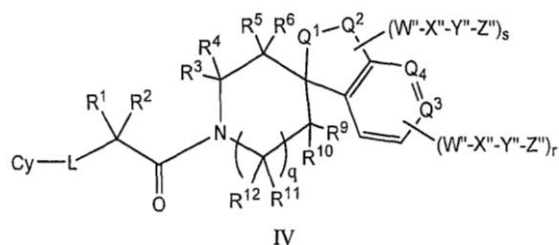
У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i кільце B є фенілом або піридилом.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i кільце B є фенілом.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i r означає 0.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IIIa або IIIb, i r означає 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення сполука за даним винаходом має формулу IV:



де:

Q^1 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 або SO_2NH ;

Q^2 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 або SO_2NH ;

Кожен із замісників Q i Q^4 незалежно являє собою CH або N;

r означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; i

сума r і s дорівнює 0, 1 або 2; i інші символи визначені вище в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^1 являє собою O, NH, CH_2 або CO, причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^2 являє собою O, S, NH, CH_2 , CO або SO_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i один із замісників Q^1 i Q^2 являє собою CO, a інший являє собою O, NH або CH_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i один із замісників Q^1 i Q^2 являє собою CH_2 , i інший являє собою O, S, NH або CH_2 , причому кожен зі згаданих NH і CH_2 необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i один із замісників Q^1 i Q^2 являє собою O, i інший являє собою CO або CONH, причому згаданий CONH необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^3 являє собою CH, необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^3 являє собою N.

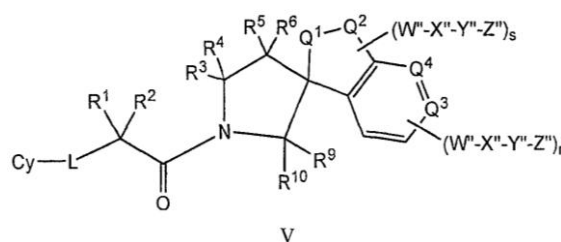
У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^4 являє собою CH, необов'язково заміщений $-W''-X''-Y''-Z''$.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i Q^4 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i r означає 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу IV, i s означає 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V:



де:

Q^1 являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Q^2 являє собою O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ або SO₂NH;

Кожен із замісників Q^3 і Q^4 незалежно являє собою CH або N;

r означає 0, 1 або 2;

s означає 0, 1 або 2; і

сума r і s дорівнює 0, 1 або 2; і інші символи визначені вище в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^1 являє собою O, NH, CH₂ або CO, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^2 являє собою O, S, NH, CH₂, CO або SO₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і один із замісників Q^1 і Q^2 являє собою CO, а інший являє собою O, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і один із замісників Q^1 і Q^2 являє собою CH₂, і інший являє собою O, S, NH або CH₂, причому кожен зі згаданих NH і CH₂ необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і один із замісників Q^1 і Q^2 являє собою O, і інший являє собою CO або CONH, причому згаданий CONH необов'язково -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^3 являє собою CH, необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^3 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^4 являє собою CH, необов'язково заміщений -W''-X''-Y''-Z''.

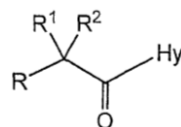
У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і Q^4 являє собою N.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і r означає 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають формулу V, і s означає 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення Q^1 і Q^2 вибрані таким чином, що вони утворюють вставку, що містить 1, 2 або 3 атоми. В інших варіантах здійснення Q^1 і Q^2 , якщо вони зв'язані один з одним, утворюють вставку, що включає зв'язки, які утворюють цикл і відрізняються від O-O і O-S.

В іншому аспекті даний винахід стосується сполук формули VI:



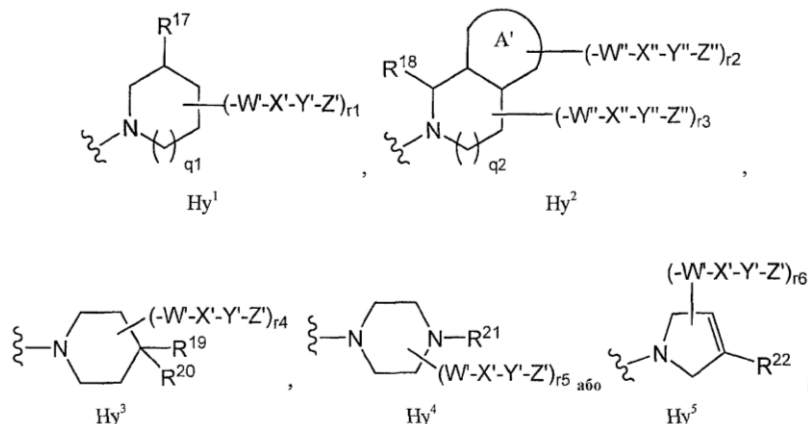
або їхніх фармацевтично прийнятних солей або проліків, де:

R являє собою феніл, Cy-S-, Cy-(CR¹³R¹⁴)_m-S- або Cy¹-(CR¹³R¹⁴)_m-, де феніл, що згадується, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

Sу являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

Sу¹ являє собою арил або циклоалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

Hу являє собою:



Кожен із R¹ і R² незалежно являє собою C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений галогеном, C(O)OR^a або C(O)NR^cR^d;

Кожен із R¹³ і R¹⁴ незалежно являє собою H, галоген, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN, NO₂,

OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

R¹⁷ являє собою арил, гетероарил, арилалкіл або гетероарилалкіл, кожен із яких необов'язково

заміщений одним або декількома замісниками $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{18} являє собою H або $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{19} являє собою арил або гетероарил, кожен із яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{20} являє собою H або $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{21} являє собою H або $-W-X-Y-Z$;

R^{22} являє собою арил, гетероарил, арилалкіл або гетероарилалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками $-W''-X''-Y''-Z''$;

Кільце A' є конденсованою 5- або 6-членною арильною або конденсованою 5- або 6-членною гетероарильною групою, конденсованою 3-14-членною циклоалкільною групою або конденсованою 3-14-членною гетероциклоалкільною групою;

Кожен із W, W' і W'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^f , де кожен зі згаданих C_{1-6} алкіленілу, C_{2-6} алкеніленілу, C_{2-6} алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із X, X' і X'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-8} алкіленіл, C_{2-8} алкеніленіл, C_{2-8} алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, арилалкеніл, циклоалкілалкеніл, гетероарилалкеніл, гетероциклоалкілалкеніл, арилалкініл, циклоалкілалкініл, гетероарилалкініл, гетероциклоалкілалкініл, кожен із яких необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із Y, Y' і Y'' незалежно являє собою відсутність замісника, C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^f , де кожен зі згаданих C_{1-6} алкіленілу, C_{2-6} алкеніленілу, C_{2-6} алкініленілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, C_{1-4} алкокси, CY_4 галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;

Кожен із Z, Z' і Z'' незалежно являє собою H, галоген, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де згадані, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 галогенами, C_{1-6} алкілами, C_{2-6} алкенілами, C_{2-6} алкінілами, C_{1-4} галогеналкілами, арилами, циклоалкілами, гетероарилами, гетероциклоалкілами, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

де два замісники $-W'-X'-Y'-Z'$ разом з атомом, до якого вони обидва приєднані, необов'язково утворюють 3-20-членну циклоалкільную групу або 3-20-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами $-W''-X''-Y''-Z''$;

де $-W-X-Y-Z$ не є H;

де $-W'-X'-Y'-Z'$ не є H;

де $-W''-X''-Y''-Z''$ не є H;

кожен із R^a і R^b незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^b і R^b незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

кожен із R^c і R^d незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

кожен із R^e і R^f незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу;

m означає 1, 2, 3 або 4;

кожен із r_1 , r_2 , r_3 , r_4 і r_6 незалежно означає 0, 1, 2 або 3;

r^5 означає 1, 2, 3 або 4; i

кожен із q_1 і q_2 незалежно означає 0, 1 або 2.

У деяких варіантах здійснення сполук формули VI за даним винаходом, якщо цикл A' є фенілом, R^{18} не є $COOR^a$ або $C(O)NR^cR^d$;

У деяких варіантах здійснення сполук формули VI за даним винаходом, якщо R^{19} є фенілом, R^{20} означає H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил або циклоалкіл; i

У деяких варіантах здійснення сполук формули VI за даним винаходом, якщо R^{20} означає OH, R^{19} відрізняється від 3-(трифторметил)фенілу.

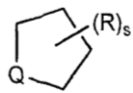
У деяких варіантах здійснення сполук формули VI за даним винаходом, R^{17} являє собою арил або гетероарил, і кожен із них необов'язково заміщений одним або декількома $-W''-X''-Y''-Z''$.

У різних місцях даного опису, замісники сполук за даним винаходом розкриті в групах або в діапазонах. Це зроблено зокрема для того, щоб винахід включав будь-яку і кожну окрему підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін "C₁₋₆ алкіл" конкретно призначений для того, щоб окремо указати на метил, етил, C₃ алкіл, C₄ алкіл, C₅ алкіл і C₆ алкіл.

Крім цього, варто взяти до уваги, що деякі аспекти даного винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть реалізовуватися в комбінації, у вигляді єдиного варіанта здійснення. Навпаки, різні аспекти винаходу, які для стислості описані в контексті єдиного варіанта здійснення, також можуть реалізовуватися окремо або в будь-якій придатній підкомбінації.

Термін "n-членний*", де n означає ціле число, як правило, описує число атомів, що приймають участь в утворенні циклу у фрагменті, де кількість атомів, які утворюють цикл, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл є прикладом 6-членного гетероциклоалкільного кільця і 1,2,3,4-тетрагідронафталін є прикладом 10-членної циклоалкільної групи.

Для сполук за даним винаходом, у яких той або інший символ заявляється більше ніж один раз, кожний символ може означати інший фрагмент, вибраний із групи Маркуша, що визначає цей символ. Наприклад, коли описується структура, що включає дві групи R, які одночасно присутні в одній сполуці, ці дві групи R можуть являти собою різні фрагменти, вибрані з визначеної для R групи Маркуша. В іншому прикладі, якщо необов'язково присутній у кількості декількох штук замісник позначений у такий спосіб:



мається на увазі, що замісник R може зустрічатися в кільці s раз, і кожен наступний замісник R може бути іншим. Далі, якщо в наведеному вище прикладі, визначено, що символ Q є групою, що включає водень, як, наприклад, коли зазначено, що Q є CH_2 , NH і т. д., будь-який не закріплений замісник, як, наприклад, R у наведеному вище прикладі, може замінити водень у групі Q, так само як і водень у будь-якому іншому не змінному компоненті кільця.

Далі мається на увазі, що сполуки за даним винаходом є стабільними. У даному описі термін "стабільний" стосується сполук, які досить стійкі, щоб витримати виділення з реакційної суміші та очищення до прийнятного ступеня чистоти і переважно здатні до включення до складу ефективного терапевтичного засобу.

У даному описі термін "алкіл" означає вказівку на насичену вуглеводневу групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, n-пропіл і ізопропіл), бутіл (наприклад, n-бутіл, ізобутил, т-бутил), пентил (наприклад, n-пентил, ізопентил, неопентил) і т. ін. Алкільна група може містити від 1 до приблизно 20, від 2 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 атомів вуглецю. Термін "алкіленіл" стосується двовалентної зв'язувальної алкільної групи.

Термін "алкеніл" у даному описі стосується алкільної групи, що включає один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкенільних груп включають етеніл, нропеніл і т. ін. Термін "алкеніленіл" стосується двовалентної зв'язувальної алкенільної групи.

Термін "алкініл" у даному описі стосується алкільної групи, що включає один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл і т. ін.

Термін "алкініленіл" стосується двовалентної зв'язувальної алкінільної групи.

Термін "галогеналкіл" у даному описі стосується алкільної групи, що має один або кілька атомів галогенів як замісників. Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 і т. ін.

Термін "арил" у даному описі стосується моноциклічних або поліциклічних (наприклад, що включають 2, 3 або 4 конденсованих цикли) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл і т. ін. У деяких варіантах здійснення арильних груп містять від 6 до 20 атомів вуглецю.

Термін "циклоалкіл" у даному описі стосується неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклізовані алкільні, алкенільні та алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, такі, що містять 2, 3 або 4 конденсованих цикли) циклічні системи, а також спіроциклічні системи. Атоми вуглецю циклоалкільної групи, що беруть участь в утворенні циклу, можуть бути необов'язково заміщені оксо- або сульфідогрупами. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил і т. ін. Крім цього у визначення циклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або кілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто таких, що мають зв'язок, включений в обидва цикли одночасно) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнілпохідні пентану, пентену, гексану і т. ін.

У даному описі "гетероарильними" групами називаються ароматичні гетероцикли, що мають у складі циклу хоча б один гетероатом, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають моноциклічні та поліциклічні (тобто, які містять 2, 3 або 4 конденсованих кілець) системи. Приклади гетероарильних груп включають, не обмежуючись перерахованим, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл і т. ін. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група включає від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю і в інших варіантах здійснення від приблизно 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення, гетероарильна група містить від 3 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7 або від 5 до 6 атомів, що утворюють цикл. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група включає від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

Термін "гетероциклоалкіл" у даному описі стосується неароматичних гетероциклів, що включають циклізовані алкільні, алкенільні та алкінільні групи, у яких один або декілька атомів вуглецю, що утворюють цикл, замінені гетероатомами, такими як атоми O, N або S. Гетероциклоалкільні групи можуть бути моно- або поліциклічними (наприклад,

включати 2, 3, 4 або більше конденсованих циклів або включати 2-циклічні, 3-циклічні, 4-циклічні спіросистеми (наприклад, такі, що містять від 8 до 20 атомів, що утворюють цикли)). Приклади "гетероциклоалкільних" груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, гіазолідиніл, імідазолідиніл і т. ін. Атоми вуглецю і гетероатоми гетероциклоалкільних груп, що беруть участь в утворенні циклів, можуть бути необов'язково заміщені оксо- і сульфідогрупами. Крім цього у визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або кілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто таких, що мають зв'язок, включений в обидва цикли одночасно) з неароматичними гетероциклічними кільцями, наприклад фталімідил, нафталімідил і бензопохідні гетероциклів, такі як індоленова та ізоіндоленова групи. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 1 до 20 атомів вуглецю і в інших варіантах здійснення від приблизно 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 3 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7 або від 5 до 6 атомів, що утворюють цикл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група включає від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 або від 1 до 2 гетероатомів. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 потрійних зв'язків.

У даному описі термін "галo" або "галоген" включає фтор-, хлор-, бром- і йод-.

У даному описі термін "алкокси" стосується -О-алкільної групи. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, n-пропокси та ізопропокси), t-бутокси і т. ін.

Термін "галогеналкокси" у даному описі стосується -О-галогеналкільної групи. Прикладом галогеналкоксигрупи є OCF_3 .

У даному описі термін "арилалкіл" стосується алкілу, заміщеного арилом, і термін "циклоалкілалкіл" стосується алкілу, заміщеного циклоалкілом. Прикладом арилалкільної групи є бензил.

У даному описі термін "аміно" стосується NH_2 .

У даному описі термін "алкіламіно" стосується аміногрупи, заміщеної алкільною групою.

Термін "діалкіламіно" стосується аміногрупи, заміщеної двома алкільними групами.

Сполуки, описані в даній заявці, можуть бути асиметричними (наприклад, можуть мати один або декілька стереоцентрів). Якщо не вказано інше, мають на увазі всі стереоізмери, такі як енантіомери і діастереомери. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщений атом вуглецю, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. У техніці відомі способи одержання оптично активних форм із оптично активних вихідних речовин, як, наприклад, розділення рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Серед сполук, описаних у даній заявці, також можуть бути представлені багато геометричних ізо-

мерів олефінів, сполук із подвійним зв'язком $\text{C}=\text{N}$ і т. ін., і всі такі стабільні ізомери також розглядаються в даному винаході. Описуються цис- і транс-геометричні ізомери сполук за даним винаходом, і сполуки можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути виконане будь-яким із численних способів, відомих у техніці. Типовий спосіб включає фракційну кристалізацію із застосуванням "розділювальної хіральної кислоти", що є оптично активною органічною кислотою, здатною утворювати солі. Придатними розділювальними засобами для способів фракційної кристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як β -камфорсульфонова кислота. Інші розділювальні засоби, придатні для способів фракційної кристалізації, включають стереоізомерию чисті форми β -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинолу, норефедрину, ефедрину, N-метилефедрину, циклогексилетиламіну, 1,2-діаміноциклогексану і т. ін.

Розділення рацемічних сумішей також може бути проведене за допомогою елюювання на колонці, наповненій оптично активним розділювальним засобом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Придатні склади розчинників для елюювання можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки.

Сполуки за даним винаходом також включають таутомерні форми, такі як кетоенольні таутомери.

Крім цього сполуки за даним винаходом включають всі ізотопи атомів, що входять в інтермедіати і кінцеві сполуки. До ізотопів належать атоми, що мають такий самий атомний номер, але інші значення атомної маси. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Фраза "фармацевтично прийнятний" застосовується в даній заявці для позначення таких сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які в рамках обґрунтованої думки медицини, придатні для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без зайвої токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, і які відповідають розумному відношенню користь/ризик.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі описаних у заявці сполук. Термін "фармацевтично прийнятні солі" у даному описі стосується похідних розкритих сполук, у яких вихідна сполука модифікована шляхом перетворення наявного в ній кислотного або основного фрагмента у форму солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, не обмежуючись перерахованим, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, як, наприклад, амінів; лужні або органічні солі кислотних залишків, як, наприклад, карбонових кислот і т. ін. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві

солі вихідних сполук, утворені, наприклад, нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані звичайними хімічними способами з вихідних сполук, які містять основний або кислотний фрагмент. В основному, такі солі можуть бути одержані взаємодією вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю придатної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в їхній суміші; як правило, переважним є неводне середовище, таке як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Список придатних солей є в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science 66, 2 (1977), причому кожне із зазначених джерел включене у даний опис у всій своїй повноті.

Крім цього даний винахід включає проліки описаних у заявці сполук. У даному описі термін "проліки" стосується будь-яких носіїв з ковалентними зв'язками, які вивільняють активну вихідну лікарську сполуку при введенні в організм ссавця. Проліки можуть бути одержані за рахунок модифікації функціональних груп, що є у сполуках, таким чином, щоб модифіковані сполуки розщеплювалися до вихідних або при звичайній обробці, або *in vivo*. Проліки включають сполуки, у яких гідроксильні, аміно, сульфгідрильні або карбоксильні групи зв'язані з будь-якою групою, що відщеплюється при введенні в організм ссавця, утворюючи вільну гідроксильну, аміно, сульфгідрильну або карбоксильну групу, відповідно. Приклади проліків включають, не обмежуючись перерахунком, ацетати, форміати і бензоати спиртових і амінофункціональних груп сполук за даним винаходом. Одержання і застосування проліків обговорюється в T. Higuchi і V. Stella. "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol 14 A.C.S. Symposium Series і в Bioreversible Carriers in Drug Design ed. Edward B. Roche. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, причому обидва джерела включені в дану заявку за допомогою посилання у всій повноті.

Синтез

Нові сполуки за даним винаходом можуть бути одержані різноманітними способами, відомими фахівцям у галузі органічного синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані із застосуванням способів, описаних нижче в даній заявці, спільно зі способами синтезу, відомими в техніці синтетичної органічної хімії або їхніми варіаціями, як є зрозумілим фахівцям у даній галузі техніки.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані з легко доступних вихідних речовин із застосуванням описаних нижче загальних способів і методик. Варто взяти до уваги, що в цих способах зазначені типові або переважні умови проведення реакцій (тобто температури реакцій, час протікан-

ня, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиск і т. ін.); якщо не зазначене інше, можуть також використовуватися й інші умови проведення реакцій. Оптимальні умови проведення реакцій можуть змінюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки за допомогою стандартних процедур оптимізації.

Протікання описаних у даній заявці реакцій можна контролювати відповідно до будь-якого придатного способу, відомого у техніці. Наприклад, за утворенням продукту можна стежити за допомогою засобів спектроскопії, як наприклад, спектроскопії ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервоної спектроскопії, спектрофогомерії (наприклад, УФ-видимої) або мас-спектрометрії, або за допомогою хроматографії, такої як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

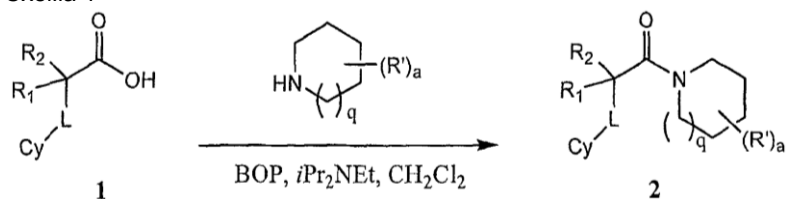
Одержання сполук може включати здійснення захисту і зняття захисту різних хімічних груп. Необхідність захисту і зняття захисту, а також вибір придатних захисних груп може бути легко виконаний фахівцем у даній галузі техніки. Відомості про хімію захисних груп можуть бути знайдені, наприклад, у книзі Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, що включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Реакції, що входять до способів, які описані в даній заявці, можуть проводитися в придатних розчинниках, які можуть бути легко підібрані фахівцем у галузі органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути в основному не реакційноздатними стосовно вихідних речовин (реагентів), інтермедіатів або продуктів реакцій при температурах проведення реакцій, тобто температурах, які можуть змінюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може проводитися в одному розчиннику або в суміші декількох розчинників. Залежно від конкретної стадії реакції, може бути вибраний придатний розчинник для цієї конкретної стадії реакції.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, наприклад, із застосуванням шляхів синтезу і методик, які описані нижче.

Ряд карбоксамідів формули 2 одержують способом, зображеним на схемі 1. Карбонову кислоту 1 можна сполучити зі циклічним аміном (наприклад, піперидином, піролідом і т. д., де а означає, наприклад, число від 0 до 10 і R' являє собою будь-який із замісників R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} або R^{12}) із застосуванням сполучного реагенту, такого як BOP (бензотриазол-1-ілоксит-рис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат) для одержання бажаного продукту 2.

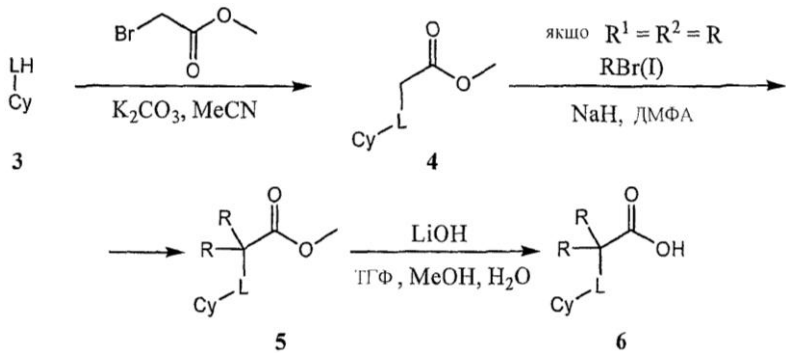
Схема 1



Ряд карбонових кислот формули 6 (де L може являти собою S, O і т. д.) може бути одержаний способом, зображеним на схемі 2. Реакція придатного тіолу або спирту 3 з метилбромацетатом у присутності основи, такої як карбонат натрію або калію, триетиламін або гідрид натрію в такому розчиннику, як тетрагідрофуран, ацетонітрил або

дихлорметан, приводить до тіоефірів або простих ефірів 4. Обробка 4 надлишком алкілброміду або йодиду в присутності гідриду натрію і ДМФА або LDA (діізопропіламіду літію) і ТГФ або будь-якої іншої придатної комбінації основа/розчинник приводить до метилових ефірів 5, які при гідролізі основою дають карбонові кислоти 6.

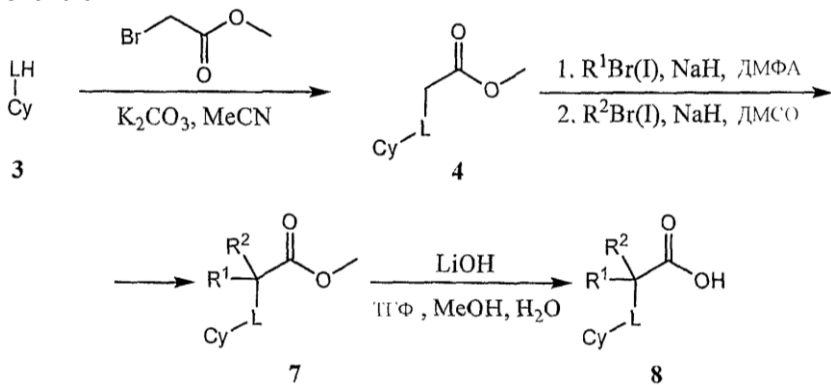
Схема 2



Якщо R^1 відрізняється від R^2 , стадії алкілювання можуть проводитися послідовно, як показано на схемі 3. Алкілювання простих ефірів або тіоефірів 4 одним еквівалентом відповідного броміду або йодиду $R^1Br(I)$ у присутності NaH або

LDA, або LiHMDS у ДМФА або ТГФ із наступним другим алкілюванням $R^2Br(I)$ у присутності NaH і ДМСО приводить до метилових складних ефірів 7, які при основному гідролізі дають бажані карбонові кислоти 8.

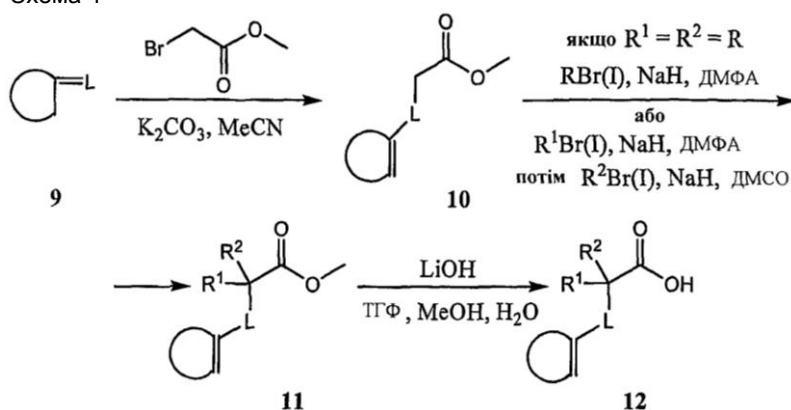
Схема 3



З іншого боку, виходячи з придатних циклічних (ароматичних або гетероароматичних) кетонів або тіокетонів 9 і дотримуючись схеми 4, мо-

жна одержати ряд карбонових кислот формули 12.

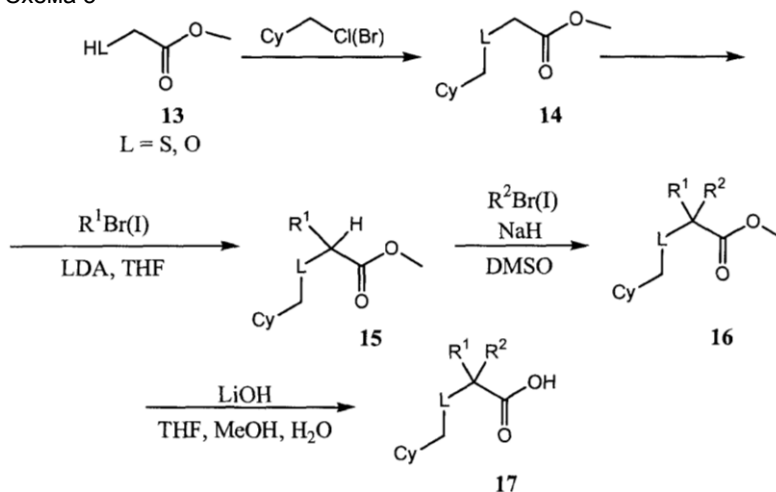
Схема 4



Ряд карбонових кислот формули 17, де $L=O$, S і т. д. може бути одержаний способом, зображеним на схемі 5. О- або S-алкілювання сполук 13 придатним хлоридом або бромідом приводить до метилових ефірів 14. Алкілювання 14 відповідним алкілбромідом або йодидом у присутності LDA

приводить до метилових ефірів 15, які можуть піддаватися другому алкілюванню іншим алкілбромідом або йодидом у присутності NaH у ДМСО з утворенням відповідних складних ефірів 16. У висновку гідроліз основою дозволяє одержати бажані карбонові кислоти 17.

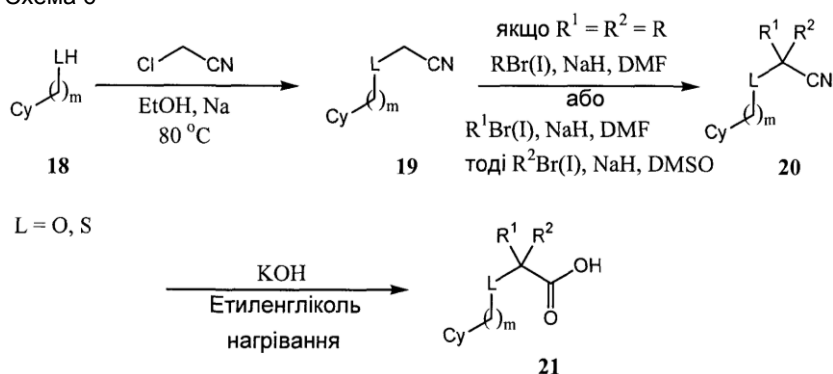
Схема 5



З іншого боку, ряд карбонових кислот формули 21 (де $L=O$, S , і т. д. і $m=1$ або 2) може бути одержаний відповідно до схеми 6. Взаємодія відповідного спирту або тіолу 18 із хлорацетонітрилом у присутності етилату натрію при кип'ятінні зі

зворотним холодильником приводить до нітрилів 19. Алкілювання 19 стандартним способом, як показано на схемі 6, дозволяє одержати нітрили 20, які при гідролізі основою дають бажані карбонові кислоти 21.

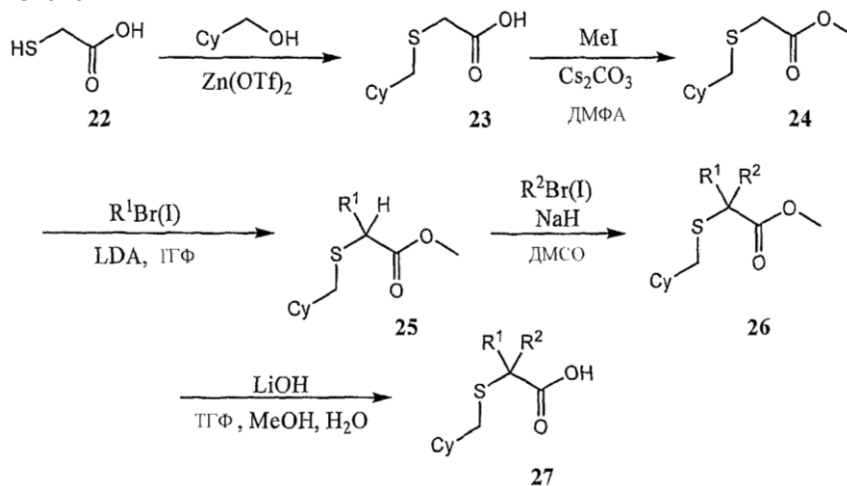
Схема 6



З іншого боку (наприклад, якщо Cy є гетероарилом) карбонові кислоти 27 можуть бути одержані взаємодією відповідного спирту з тіогліколевою кислотою 22 у присутності кислоти Льюїса, як, наприклад, трифторметансульфонату цинку

при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Потім 23 може бути перетворений у бажану карбонову кислоту 27 за допомогою стандартних реакцій, як показано на схемі 7.

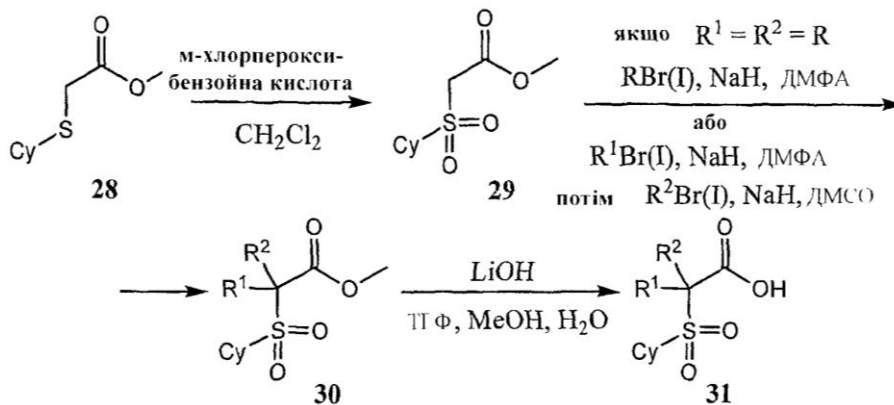
Схема 7



Тіоефір 28 може бути окислений у відповідний сульфон 29 за допомогою 3-хлорпероксибензойної кислоти. Дотримуючись схеми 8, можна одержати ряд карбонових кислот

формули 31, як було описано раніше. Та ж послідовність реакцій (перетворення тіоефіру в сульфон) може застосовуватися на будь-якій з описаних раніше схем.

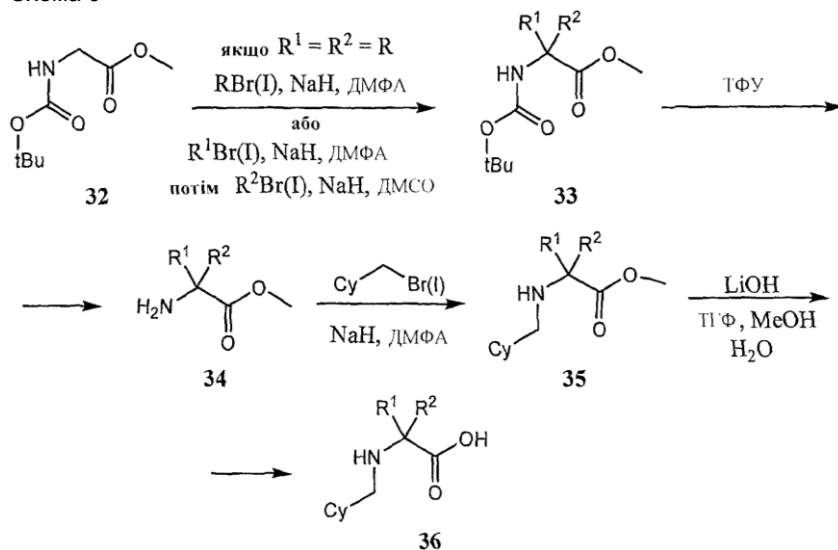
Схема 8



Ряд карбонових кислот формули 36 може бути одержаний способом, зображеним на схемі 9. Метилловий ефір N-Вос гліцину 32 може піддаватися C_α алкілюванню в стандартній реакції з утворенням сполук 33. Наступне видалення групи Вос

за допомогою ТФО і N-алкілювання відповідним алкілбромідом або йодидом веде до утворення метилових ефірів 35, які при гідролізі основою дають бажані карбонові кислоти 36.

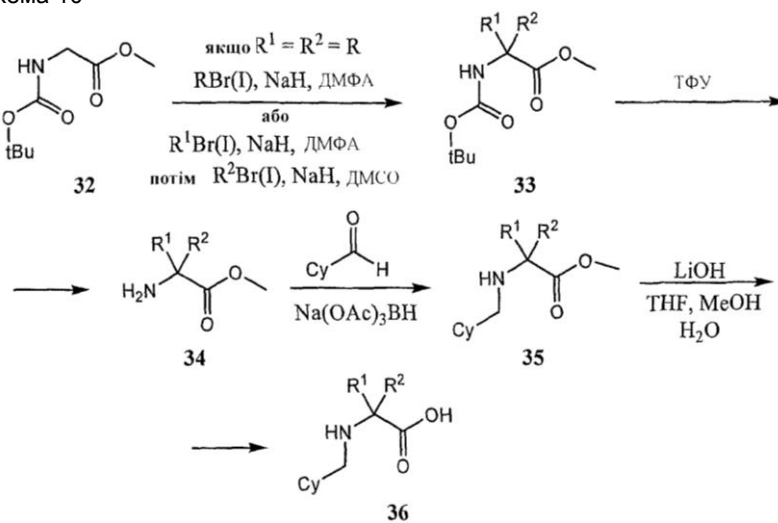
Схема 9



З іншого боку, той самий ряд карбонових кислот формули 36 може бути одержаний способом, що є аналогічним до описаного вище, із за-

стосуванням відновного амінування після видалення групи Вос відповідно до схеми 10.

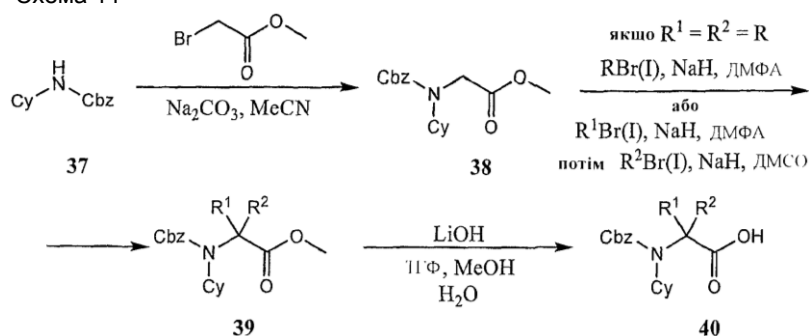
Схема 10



Ряд карбонових кислот формули 40 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 11. Реакція захищеного групою Cbz аміну 37 з 2-бромметилацетатом приводить до метилових ефірів 38. Алкілювання у показаній нижче стандар-

тній реакції дозволяє одержати метилові ефіри 39. Потім гідроліз основою приводить до бажаних карбонових кислот 40. Група Cbz може бути видалена реакцією гідрогенлізу на придатній стадії.

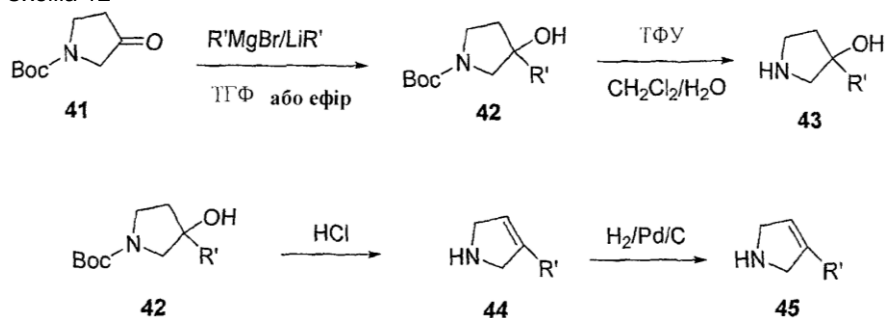
Схема 11



Ряд 3-заміщених піролідинів 43 і 45 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 12 (де R' являє собою $-W'-X'-Y'-Z'$). Сполука 41 може бути оброблена літйорганічною сполукою або реактивом Гриньяра для одержання спирту 42. Захисна група Boc сполуки 42 може бути ви-

далена обробкою ТФО з одержанням 3-заміщеного піролідину 43. З іншого боку сполука 42 може бути оброблена HCl з утворенням алкену 44, наступне гідрування якого дає 3-заміщений піролідін 45.

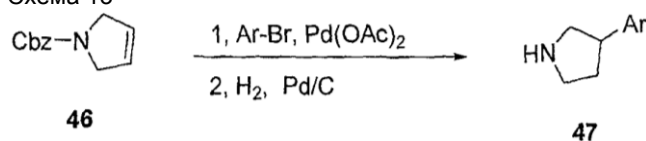
Схема 12



Ряд 3-заміщених піролідинів 47 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 13 (де Ar являє собою ароматичний фрагмент). Послідовність каталізованих паладієм реакцій спо-

лучення алкену 46 з арилбромідами або гетероарилбромідами з наступним гідруванням приводить до бажаних 3-заміщених піролідинів 47.

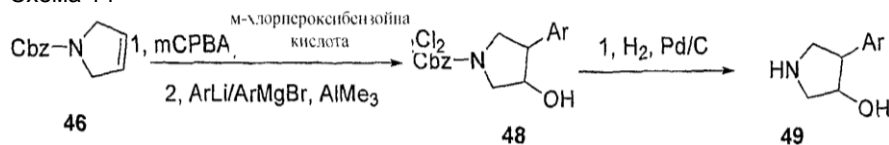
Схема 13



Ряд 3-гідроксил-4-заміщених піролідинів 49 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 14 (де Ar являє собою ароматичний фрагмент). Алкен 46 може взаємодіяти з м-CPBA, що приводить до одержання відповідного епок-

сиду, який при обробці літйорганічною сполукою або реактивом Гриньяра в присутності $Al(Me)_3$ або іншої кислоти Льюїса дає спирти 48. На останній стадії гідрогеноліз приводить до бажаних амінів 49.

Схема 14



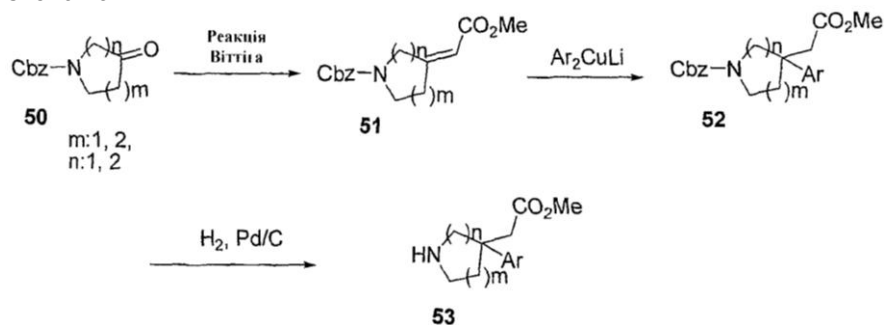
Ряд 3,3-дизаміщених піролідинів або піперидинів 53 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 15 (Ar являє собою, наприклад, арил або гетероарил; n означає 1 або 2 і m означає 1 або 2). Кетон 50 може бути оброблений

відповідним реагентом Віттіра з одержанням олефінової сполуки 51. Реакція 51 з органокупратом Ar_2CuLi приводить до відповідних продуктів 1,4-приєднання 52. Захисну групу Cbz сполук 52 можна відщепити гідруванням з одержанням ба-

жаних 3,3-дизаміщених піролідинів або 3,3-

дизаміщених піперидинів 53.

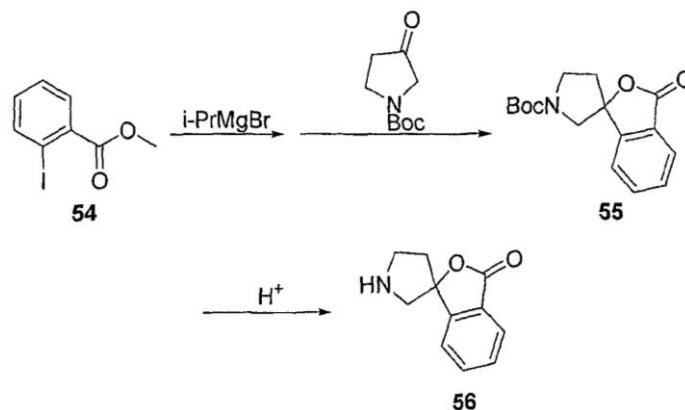
Схема 15



Піролідін 56 також може бути одержаний за схемою 16. Обмін галогену на метал між арило-

ною реакцією з N-Бос-3-оксопіроліденом приводить до спіролакчону 55, що при кислотному відщепленні групи Бос дає бажаний піролідін 56.

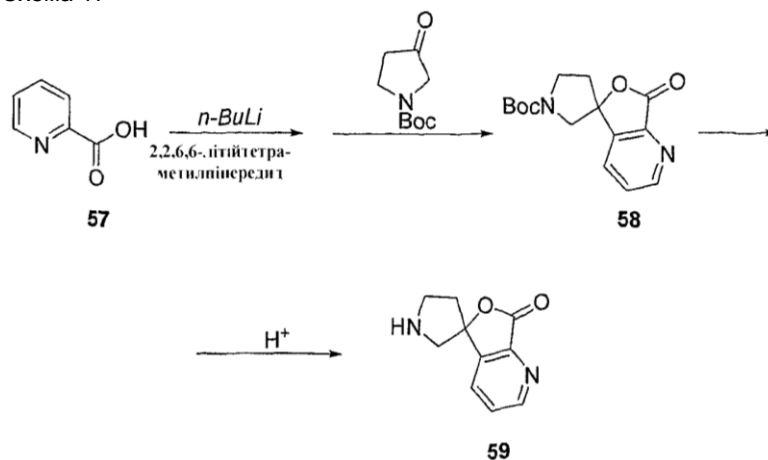
Схема 16



З іншого боку, піролідін 59 може бути одержаний відповідно до схеми 17. Орто-літіювання карбоної кислоти 57 з наступною реакцією одержаної літіюорганічної сполуки з N-Бос-3-

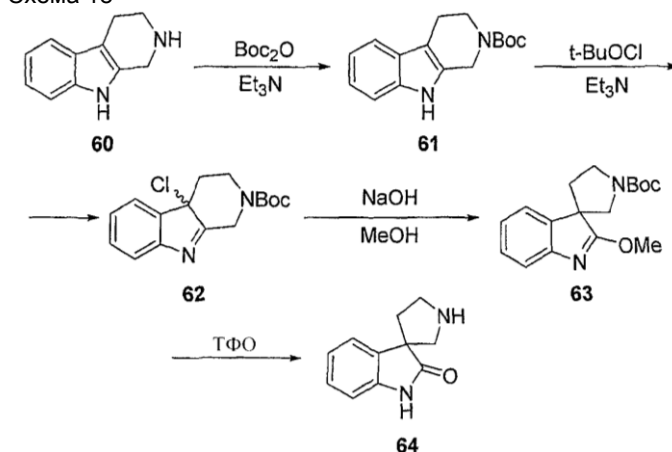
оксопіроліденом приводить до спіролакчону 58, що при кислотному відщепленні групи Бос дає бажаний піролідін 59.

Схема 17



Піролідін 64 може бути одержаний способом, відображеним па схемі 18.

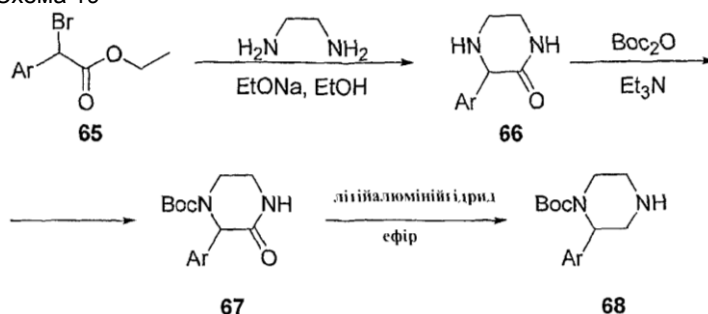
Схема 18



N-Бос-2-арилпіперазини формули 68 можуть бути одержані відповідно до схеми 19 (де Ar означає ароматичний фрагмент), α -бромозаміщені складні ефіри 65 взаємодіють із етилендіаміном у присутності EtONa з утворен-

ням 2-арил-3-оксопіперазинів 66. Захист за допомогою Boc_2O з наступним відновленням літіялюмінійгідридом приводить до бажаних монозаміщених 2-арилпіперазинів 68.

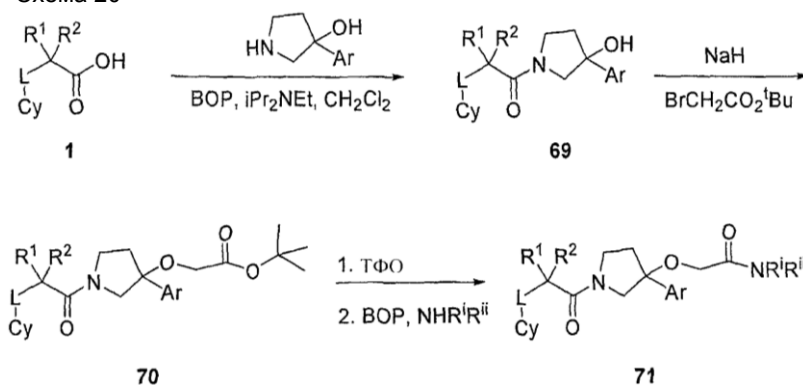
Схема 19



Ряд сполук 71 може бути одержаний способом, наведеним на схемі 20 (де кожен із R^i і R^{ii} незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, циклоалкіл, арил і т. ін.). Карбонові кислоти 1 можна вводити у взаємодію з аміном, таким як піролідин, використовуючи BOP або будь-який інший реагент для

сполучення, з одержанням сполук 69. Гідроксильна група 69 може бути алкілована 2-бромацетатом з одержанням сполук 70. Гідроліз трет-бутилового складного ефіру під дією TFO , з наступною стандартною реакцією з різними амінами дає сполуки 71.

Схема 20



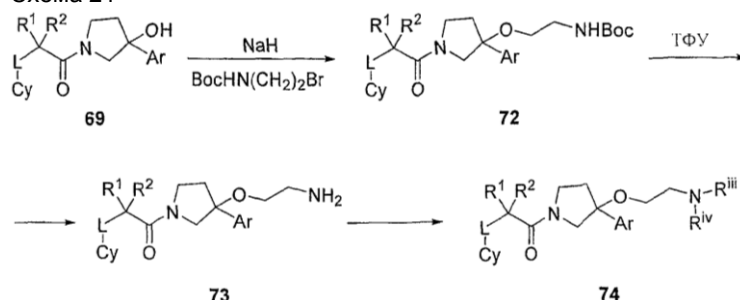
Відповідно до схеми 21 (де Ar являє собою ароматичний фрагмент) гідроксильна група сполуки 69 може бути алкілована N-Бос-захисним 2-аміноетилбромідом з утворенням сполук 72.

Захисна група N-Бос сполук 72 може бути видалена TFO . Вільна аміногрупа сполук 73, що утворюється, може бути звичайними способами пере-

творена у велику кількість сполук, що відповіда-

ють формулі 74.

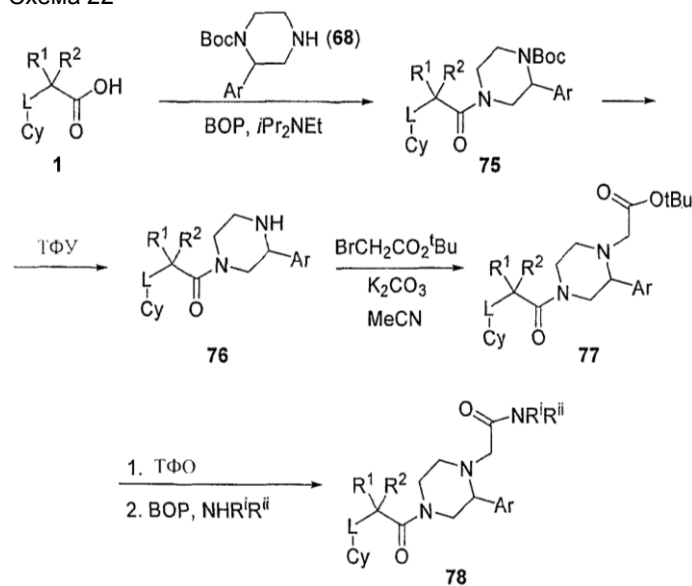
Схема 21



Ряд сполук 78 може бути одержаний способом, відображеним на схемі 22 (де Ar може бути ароматичним фрагментом, алкілом або подібним замісником, кожен із Rⁱ і Rⁱⁱ незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, циклоалкіл, арил і т. ін., Rⁱⁱⁱ і R^{iv} являють собою, наприклад, H, алкіл, карбоцикл, гетероцикл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, алкілсульфоніл, алкоксикарбоніл і т. д.). Карбоциклічні кислоти 1 можна вводити у взаємодію з 2-

арилпіперазином 68, використовуючи BOP або будь-який інший реагент для сполучення, що приводить до сполук 75. Після видалення групи Boc, сполуки 76 можуть бути алкілованими за допомогою 2-бромацетату з утворенням сполук 77. Гідроліз т-бутилового складного ефіру під дією ТФО з наступною стандартною реакцією з різними амінами може привести до сполук 78.

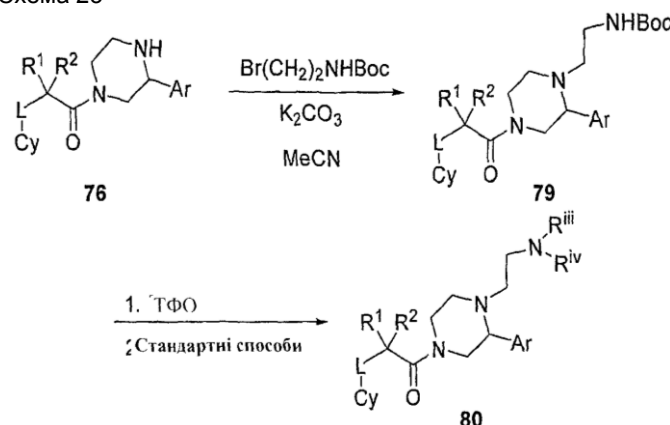
Схема 22



Відповідно до способу, зображеного на схемі 23 (Rⁱⁱⁱ і R^{iv} являють собою, наприклад, H, алкіл, карбоцикл, гетероцикл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, алкілсульфоніл, алкоксикарбоніл і т. д.) сполуки 76 можуть бути алкіловані N-Boc-захисним 2-аміноетилбромідом з одержанням

сполук 79. N-Boc-група сполук 79 може бути видалена при дії ТФО. Вільна аміногрупа сполук 79, що утворюється при цьому, може бути стандартними способами перетворена в сполуки, які відображаються формулою 80.

Схема 23



Способи

Сполуки за даним винаходом можуть модулювати активність $11\beta\text{HSD1}$ і/або MR. Мається на увазі, що термін "модулює" стосується здатності збільшувати або зменшувати активність ферменту або рецептора. Відповідно до цього, сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в способах модулювання $11\beta\text{HSD1}$ і/або MR шляхом взаємодії цього ферменту або рецептора з одним або декількома сполуками або композиціями, що описані в даній заявці. У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть діяти як інгібітори $11\beta\text{HSD1}$ і/або MR. В інших варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися для модулювання активності $11\beta\text{HSD1}$ і/або MR в індивідуумів якщо буде потреба модулювання цього ферменту або рецептора шляхом введення модулюючої кількості сполуки за даним винаходом.

Далі в даному винаході розроблені способи інгібування перетворення кортизону в кортизол у клітині, або інгібування вироблення кортизолу в клітині, якщо перетворення або вироблення кортизолу хоча б частково опосередковані активністю $11\beta\text{HSD1}$. Способи вимірювання швидкостей перетворення кортизону в кортизол і назад, а також способи вимірювання рівнів кортизону і кортизолу в клітинах є стандартними в техніці.

Далі в даному винаході розроблені способи збільшення чутливості клітини до інсуліну за рахунок взаємодії клітини зі сполукою за даним винаходом. Способи вимірювання чутливості до інсуліну є стандартними в техніці.

Далі даний винахід стосується способів лікування захворювань, пов'язаних з активністю або експресією, у т. ч. аномальною активністю і надлишковою експресією $11\beta\text{HSD1}$ і/або MR в організмі індивідуумів (наприклад, пацієнтів) введенням індивідуумові за необхідності такого лікування терапевтично ефективною кількістю або дози сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції.

Приклади захворювань можуть включати будь-які захворювання, розлади або стани, які прямо або побічно пов'язані з експресією або активністю ферменту або рецептора. Пов'язані з $11\beta\text{HSD1}$

захворювання також можуть включати будь-які захворювання, розлади або стани, яким можна запобігти, полегшити абовилікувати модулюванням активності ферменту.

Приклади пов'язаних з $11\beta\text{HSD1}$ захворювань включають ожиріння, діабет, непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіпертонію, гіперліпідемію, розлад пізнавальної здатності, деменцію, глаукому, серцево-судинні розлади, остеопороз і запалення. Інші приклади пов'язаних з $11\beta\text{HSD1}$ захворювань включають метаболічний синдром, діабет 2 типу, надлишок чоловічих статевих гормонів (гірсутизм, порушення менструального циклу, гіперандрогенізм) і синдром полікістозу яєчників (PCOS).

Далі в даному винаході розроблені способи модулювання активності MR за рахунок взаємодії MR зі сполукою за даним винаходом, її фармацевтично прийнятною сіллю, проліками або композицією на її основі. У деяких варіантах здійснення модулювання може бути інгібуванням. Інші варіанти здійснення стосуються способів інгібування альдостерону, що зв'язується з MR (необов'язково в клітині). Способи вимірювання активності MR та інгібування зв'язування альдостерону є стандартними в техніці.

Далі в даному винаході розроблені способи лікування захворювань, пов'язаних з активністю або експресією MR. Приклади захворювань, пов'язаних з активністю або експресією MR включають, не обмежуючись перерахунком, гіпертонію, а також серцево-судинні, ниркові та запальні патології, такі як серцева недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, захворювання коронарних артерій, тромбоз, стенокардія, захворювання периферичних судин, ураження стінок судин, інсульт, дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія, діабетична дисліпідемія, змішана дисліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія і захворювання, пов'язані з діабетом 1 типу, діабетом 2 типу, метаболічним синдромом при ожирінні, стійкістю до інсуліну і загальним ураженням органів-мішеней, пов'язаним з альдостероном.

Мається на увазі, що термін "клітина" у даному описі стосується клітин *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У деяких варіантах здійснення клітини *ex vivo* можуть бути частиною зразка тканини витягнутої з

організму, наприклад, ссавця. У деяких варіантах здійснення клітини *in vitro* можуть являти собою клітини в клітинній культурі. У деяких варіантах здійснення клітини *in vivo* є клітинами в організмі, наприклад, ссавця. У деяких варіантах здійснення клітини являють собою жирові клітини, клітини підшлункової залози, клітини печінки, нейрони або клітини тканин ока.

У даному описі термін "приведення у взаємодію" стосується приведення у взаємодію зазначених фрагментів у системах *in vitro* або системах *in vivo*. Наприклад "взаємодія" ферменту 11 β HSD1 зі сполукою за даним винаходом включає введення сполуки за даним винаходом індивідууму або пацієнту, такому як людина, в організмі якого є 11 β HSD1, а також, наприклад, введення сполуки за даним винаходом у зразок, що містить клітинний або очищений препарат, до складу якого входить фермент 11 β HSD1.

Терміни "індивідуум" або "пацієнт", які є взаємозамінними, стосуються будь-якої тварини, у т. ч. ссавця, переважно, мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, котів, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів і, найбільш переважно, людей.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" у даному описі стосується кількості діючої сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну реакцію в тканині, системі, тваринному організмі, індивідуумі або людині, якої домагався дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, і яка включає один або декілька з наступних ознак:

(1) запобігання захворюванню; наприклад, запобігання хворобі, стану або розладу в організмі індивідуума, який може бути схильний до цієї хвороби, стану або розладу, але в якого ще не сталася або не виявилася патологія або симптоматика даного захворювання (необмежуваними прикладами є запобігання метаболічному синдрому, гіпертонії, ожирінню, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, діабету 2 типу, надлишку чоловічих статевих гормонів (гірсутизму, порушення менструального циклу, гіперандрогенізму) і синдрому полікістозу яєчників (PCOS));

(2) уповільнення розвитку захворювання; наприклад, уповільнення розвитку хвороби, стану або розладу в організмі індивідуума, у якого сталася або виявилася патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматики), як, наприклад, уповільнення розвитку метаболічного синдрому, гіпертонії, ожиріння, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, діабету 2 типу, надлишку чоловічих статевих гормонів (гірсутизму, порушення менструального циклу, гіперандрогенізму) або синдрому полікістозу яєчників (PCOS), стабілізація вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції; і

(3) поліпшення стану при захворюванні; наприклад, поліпшення стану при захворюванні, стані або розладі в індивідуума, у якого сталася або виявилася патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто оборотність розвитку патології і/або симптоматики), як, наприклад,

зменшення тяжкості метаболічного синдрому, гіпертонії, ожиріння, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, діабету 2 типу, надлишку чоловічих статевих гормонів (гірсутизму, порушення менструального циклу, гіперандрогенізму) або синдрому полікістозу яєчників (PCOS), або зниження вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції.

Фармацевтичні складки і лікарські форми

У випадку застосування як фармацевтичних засобів, сполуки формули I можуть вводитися у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути одержані способами, добре відомими у фармацевтиці, і можуть бути введені більшою кількістю способів, залежно від того, чи є бажаним системне, чи місцеве введення, і залежно від ділянки, що піддається лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи очне і нанесення на слизові оболонки, у т. ч. інтраназальне, вагінальне і ректальне), легеневим (наприклад, інгаляцією або інсуфляцією порошків або аерозолів, у т. ч. за допомогою розпилювача; інтратрахеальне, інтраназальне, епідермальне і трансдермальне), очним, пероральним або парентеральним. Способи очного введення можуть включати місцеве введення (очні краплі), субкон'юнктивальні, періокулярні (навколоочні) або інтравітреальні (у склоподібне тіло) ін'єкції або введення за допомогою балонного катетера або очних імплантатів, що хірургічно поміщають у кон'юнктивальний мішок. Парентеральне введення включає внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, підшкірні, інтраперитонеальні або внутрішньом'язові ін'єкції або інфузії; або внутрішньочерепні, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення може здійснюватися у вигляді разового болюсного введення або може відбуватися, наприклад, за допомогою насоса для безперервної перфузії. Фармацевтичні композиції та складки для місцевого введення можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Можуть бути необхідними або бажаними звичайні фармацевтичні носії, водні, порошкові або олійні основи, наповнювачі і т. ін.

Крім цього даний винахід включає фармацевтичні композиції, які як діюче начало містять одну або декілька описаних вище сполук за даним винаходом у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. При виготовленні композицій за даним винаходом діючий інгредієнт, як правило, змішують із наповнювачем, розводять наповнювачем або поміщають у такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперу або іншу ємність. Якщо наповнювач служить розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, що виконує функції основи, носія або середовища для діючого інгредієнта. Таким чином, композиції можуть приймати форму таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердого або рідкого середовища), мазей, що містять, наприклад, до 10% активної сполуки за масою, твердих і м'яких желя-

тинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і порошків у стерильних упаковках.

При одержанні складів діючі сполуки можуть бути подрібнені для забезпечення придатного розміру частинок перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо діюча сполука в основному є нерозчинною, вона може бути подрібнена до розміру частинок менше ніж 200 меш. Якщо діюча сполука в основному є розчинною у воді, розмір частинок можна регулювати при подрібненні для забезпечення їхнього в основному однорідного розподілу в складі, наприклад, близько 40 меш.

Деякі приклади придатних наповнювачів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Склад може включати додатково: змащувальні засоби, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; змочувальні засоби; емульгувальні та суспендувальні засоби; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоати; підсолоджувальні речовини; а також смакоароматичні добавки. Композиції за даним винаходом можуть бути створені таким чином, щоб забезпечувати швидке, тривале або відстрочене вивільнення діючого начала після введення композиції пацієнтові, за рахунок застосування відомих у техніці методик.

З композицій можна виготовляти лікарські форми разового дозування, причому кожна одиниця лікарської форми містить від приблизно 5 до приблизно 100 мг, частіше від приблизно 10 до приблизно 30 мг діючого інгредієнта. Термін "лікарська форма разового дозування" стосується фізично дискретних одиниць, придатних для разового введення дози людям та іншим ссавцям, причому кожна одиниця містить попередньо встановлену кількість діючої речовини, розраховану на появу певного терапевтичного результату, у сполученні з придатним фармацевтичним наповнювачем.

Діюча сполука може бути ефективною в широкому діапазоні дозувань і її, як правило, вводять у фармацевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що кількість сполуки, яку фактично вводять, звичайно буде визначатися лікарем відповідно до існуючих обставин, включаючи стан, що буде піддаватися лікуванню, вибраний спосіб введення, конкретну сполуку, що вводиться, вік, вагу і реакцію окремого пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта і т. ін.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний діючий інгредієнт змішують із фармацевтичним наповнювачем для утворення твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Коли такі попередні композиції називають гомогенними, діючий інгредієнт, як правило, рівномірно розподілений по всьому об'єму композиції, так що композиція може бути легко розділена на однаково ефективні одиниці лікарських форм, такі як таблетки, пігулки і капсули. Потім така тверда попередня композиція ділиться на одиничні дозовані форми, такі як описані вище, які містять, наприклад, від 0,1

до приблизно 500 мг діючого інгредієнта за даним винаходом.

Таблетки або пігулки за даним винаходом можуть бути забезпечені покриттям або яким-небудь іншим чином ізольовані від навколишнього середовища для одержання лікарської форми, що забезпечує переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може включати внутрішній дозуючий або зовнішній дозуючий компонент, причому останній може бути присутнім у формі оболонки над першим. Ці два компоненти можуть бути розділені кишковим шаром, що призначений для опору розпаду в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту у початковому вигляді потрапити у дванадцятипалу кишку або забезпечує його відстрочене вивільнення. Для одержання таких кишкових шарів або покриттів може застосовуватися велика кількість різних матеріалів, причому ці матеріали включають ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі лікарські форми, у які можуть входити сполуки і композиції за даним винаходом, для перорального введення або введення за допомогою ін'єкцій включають водні розчини, сиропи водні або олійні суспензії з придатним смакоароматичним наповнювачем, і ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як олія насіння бавовнику, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції та інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їхніх сумішах, а також порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі, що описані вище. У деяких варіантах здійснення композиції вводять шляхом вдихання через рот або ніс для місцевої або системної дії. Композиції можна розпиляти із застосуванням інертних газів. Розпилюваний розчин можна вдихати безпосередньо із розпилювального пристрою або ж розпилювальний пристрій може бути приєднаний до дихальної лицьової маски або до дихальної машини позитивного тиску з періодичною дією. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можуть вводитися перорально або назально із пристроїв, які доставляють склад відповідним чином.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, буде змінюватися залежно від конкретного препарату, що вводиться, мети введення, як наприклад профілактики або лікування, стану пацієнта, способу введення і т. ін. При терапевтичному застосуванні, композиції можуть вводитися пацієнтові, що вже страждає від захворювання, у кількості, достатній для лікування або хоча б припинення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від хворобливого стану, що піддається лікуванню, а також від думки лікуючого клініциста, що залежить від таких факторів як тяжкість захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта і т. ін.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть мати форму фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані

за допомогою звичайних методик стерилізації, або їх можуть піддавати стерильній фільтрації. Водні розчини можуть бути упаковані для застосування у вигляді власне розчинів або ліофілізовані, причому ліофілізовані препарати перед введенням змішують зі стерильним водним носієм. рН препаратів сполук, як правило, буде змінюватися від 3 до 11, переважніше від 5 до 9 і переважніше від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування деяких з перерахованих вище наповнювачів, носіїв або стабілізаторів приведе до утворення солей лікарських препаратів.

Терапевтичне дозування сполук за даним винаходом може змінюватися відповідно до, наприклад, конкретного випадку, в якому здійснюється лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта, а також думки лікаря, що призначає препарат. Пропорція або концентрація сполуки за даним винаходом у фармацевтичній композиції може змінюватися залежно від ряду факторів, включаючи дозування, хімічні властивості (наприклад, гідрофобність), а також шлях введення. Наприклад, сполуки за даним винаходом можуть бути включені до складу водного фізіологічного буферного розчину, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10% маса/об'єм сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони дозувань знаходяться у межах від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла на день. У деяких варіантах здійснення, діапазон дозувань становить від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день. Дозування, імовірно, залежить від таких змінних параметрів як тип і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад наповнювача і шлях введення препарату. Ефективні дозування можуть бути одержані екстраполяцією із кривих доза-реакція, одержаних із досліджень *in vitro* або тестових систем тваринних моделей.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути включені до складу препаратів у комбінації з одним або декількома додатковими діючими інгредієнтами, до яких можуть входити будь-які фармацевтичні засоби, такі як антивірусні засоби, антитіла, імуносупресори, протизапальні засоби і т. ін.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект даного винаходу стосується сполук за даним винаходом, мічених радіоактивними ізотопами, які могли б бути корисними не тільки в радіоактивній томографії, але також в аналізах, як *in vivo*, так і *in vitro*, для встановлення локалізації і кількісного визначення ферменту в зразках тканин, включаючи тканини людини, і для ідентифікації лігандів шляхом інгібування зв'язування радіоактивно-мічених сполук. Відповідно, даний винахід включає ферментні аналізи, які містять такі радіоактивно-мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає сполуки за даним винаходом, мічені ізотопами. "Ізотопно" або "радіоактивно-мічені" сполуки являють собою сполуки за даним винаходом, у яких один або декілька атомів замінені або заміщені атомами, що мають атомну масу або масове число, які

відрізняються від атомної маси або масового числа, що найчастіше виявляється в природі (тобто зустрічається в природі). Придатні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом, включають, не обмежуючись перерахованими, ^2H (який також позначають символом D і називають дейтерієм), ^3H (який також позначають символом T і називають тритієм), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Включення тих або інших радіонуклідів у поточні радіоактивно-мічені сполуки буде залежати від конкретного застосування цієї радіоактивно-міченої сполуки. Наприклад, для внесення мітки до рецептора *in vitro* і конкурентних аналізів, як правило, будуть найбільш застосовними сполуки, до складу яких входять ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I або ^{35}S . Для застосування в радіоактивній томографії в основному будуть найбільш корисними ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Мається на увазі, що "радіоактивно-мічені" або "мічені сполуки" є сполуками, до складу яких входить хоча б один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний із групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Синтетичні методики для введення радіоізотопів в органічні сполуки є застосовними до сполук за даним винаходом і добре відомі в техніці.

Радіоактивно-мічені сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в процедурі скринінгу для ідентифікації/оцінки сполук. Говорячи узагальнено, заново синтезовані або ідентифіковані сполуки (тобто тестовані сполуки) можуть бути оцінені з погляду їхньої здатності зменшувати зв'язування з ферментом радіоактивно-мічених сполук за даним винаходом. Відповідно, здатність тестованої сполуки конкурувати з радіоактивно-міченими сполуками за зв'язування з ферментом безпосередньо корелює з її спорідненістю до зв'язування.

Комплекти

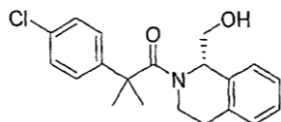
В обсяг даного винаходу також входять фармацевтичні комплекти, що є застосовними, наприклад, при лікуванні або профілактиці пов'язаних з 11 β HSD1 захворювань або розладів, тобто ожиріння, діабету та інших розладів, що мають відношення до тематики даного опису, які включають одну або кілька ємностей, що містять фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом. Такі комплекти, якщо це є бажаним, можуть додатково включати, один або кілька різних типових компонентів фармацевтичних комплектів, таких як, наприклад, ємності з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, додаткові ємності і т. д., що буде легко зрозумілим фахівцеві в даній галузі техніки. Крім цього в комплект можуть бути включені інструкції або у вигляді вкладишів, або на етикетках, що зазначають кількості компонентів, які варто вводити, і містять вказівки по введенню і/або вказівки по змішуванню компонентів.

Даний винахід буде описано більш детально за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади запропоновані для ілюстративних цілей, і не мається на увазі, що вони будь-яким чином обмежують обсяг винаходу. Фахівець у даній галузі техніки легко розпізнає велику кількість некритичних

параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для одержання по суті тих же самих результатів. Було виявлено, що сполуки з розділу прикладів є інгібіторами або антагоністами 11 β HSD1 або MR відповідно до одного або декількох аналізів, наведених у даному описі.

Приклади

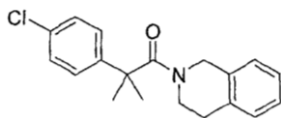
Приклад 1



{{(1S)-2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанол

До розчину 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропанової кислоти (200 мкл, 0,25 М у ДМФА, 50 мкмоль) при кімнатній температурі додавали ВОР (200 мкл, 0,25 М у ДМФА, 50 мкмоль), із наступним додаванням N-метилморфоліну (40 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім додавали розчин (1S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-ілметанолу в ДМФА (200 мкл, 0,25 М у ДМФА, 50 мкмоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім доводили значення рН до 2 додаванням ТФО і розводили ДМСО (1100 мкл). Одержаний розчин очищали препаративною ВЕРХ і одержували бажаний продукт {(1S)-2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанол. РХМС: (M+H)⁺=344,0/346,0.

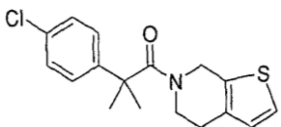
Приклад 2



2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=314,0/316,0.

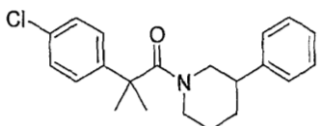
Приклад 3



6-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=320,0/322,0.

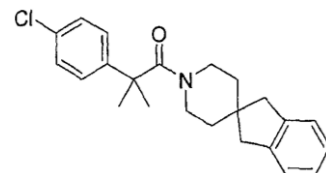
Приклад 4



3-феніл-1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піперидин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=342,0/344,1.

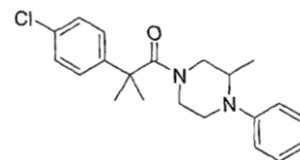
Приклад 5



1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,3-дигідроспіро[інден-2,4'-піперидин]

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=368,1/370,1.

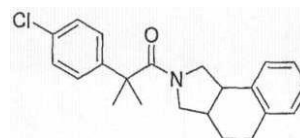
Приклад 6



2-метил-1-феніл-4-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піперазин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=357,1/359,1.

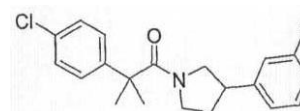
Приклад 7



2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-2,3,3a,4,5,9b-гексагідро-1H-бензо[е]ізоіндол

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=354,1/356,0.

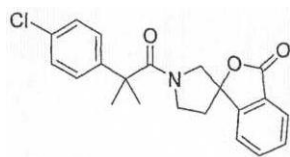
Приклад 8



3-(3-фторфеніл)-1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=346,0/348,0.

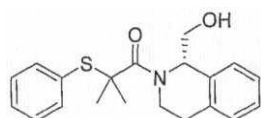
Приклад 9



1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

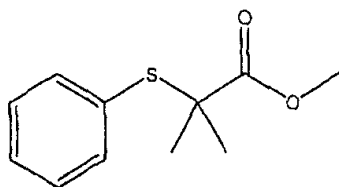
Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 370,0/372,0$.

Приклад 10



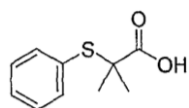
((1S)-2-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл)метанол

Стадія 1. Метил-2-метил-2-(фенілтіо)пропаноат



Гідрид натрію (60% у мінеральному маслі, 1,08 г, 27,1 ммоль) суспендували в ДМФА (20 мл) та охолоджували до 0°C. Через трубку при 0°C додавали розчин метил(фенілтіо)ацетату (2,15 г, 11,8 ммоль) у ТГФ (40 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин при 0°C по краплях при 0°C додавали метилйодид (3,67 мл, 59,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили додаванням води і EtOAc. Після перемішування протягом декількох хвилин для розчинення всіх твердих речовин, шари розділяли. Органічний шар висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:ефір 2:1) та одержували бажаний продукт (2,25 г, вихід 90,7%).

Стадія 2. 2-метил-2-(фенілтіо)пропанова кислота



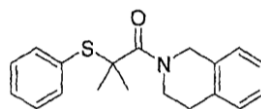
Метил 2-метил-2-(фенілтіо)пропаноат (1,126 г, 5,35 ммоль) розчиняли в ТГФ (15 мл) і метанолі (5 мл). Цей розчин обробляли водним розчином моногідрату гідроксиду літію (1,12 г, 26,8 ммоль у 5 мл води). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Видаляли леткі речовини і водний розчин, що залишився, підкислювали 1 н розчином HCl до pH 2. Додавали етилацетат і розділяли шари. Органічний шар висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували,

одержуючи бажану карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (1,020 г, вихід 97,1%).

Стадія 3

Кінцеву сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 342,0$.

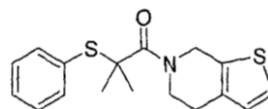
Приклад 11



2-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 312,0$.

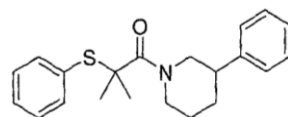
Приклад 12



6-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 318,0$.

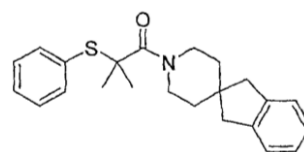
Приклад 13



3-феніл-1-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]піперидин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 340,1$.

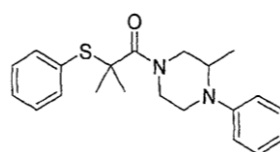
Приклад 14



1'-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-1,3-дигідроспіро[інден-2,4']піперидин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 366,1$.

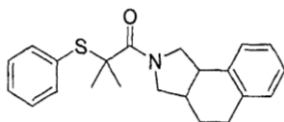
Приклад 15



2-метил-1-феніл-4-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]піперазин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 355,1$.

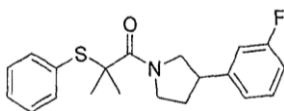
Приклад 16



2-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-2,3,3a,4,5,9b-гексагідро-1H-бензо[е]ізоіндол

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 352,1$.

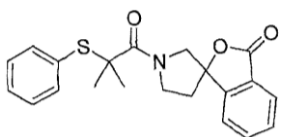
Приклад 17



3-(3-фторфеніл)-1-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]піролідин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 344,0$.

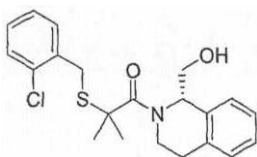
Приклад 18



1'-[2-метил-2-(фенілтіо)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 368,0$.

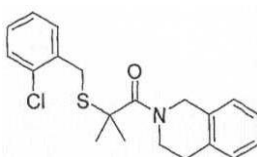
Приклад 19



((1S)-2-[2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл)метанол

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 390,0/392,0$.

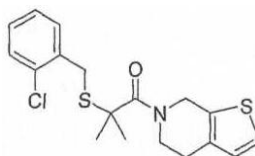
Приклад 20



2-{2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл}-1,2,3,4-тетрагідровохінолін

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 360,0/362,0$.

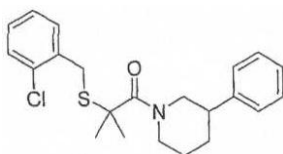
Приклад 21



6-{2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл}-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 366,0/368,0$.

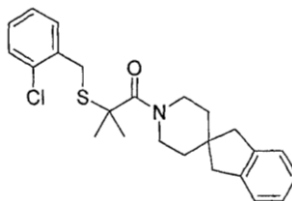
Приклад 22



3-феніл-1-{2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл}піперидин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 388,0/390,0$.

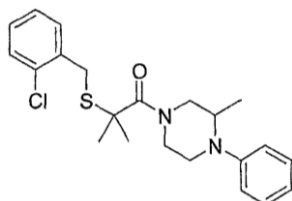
Приклад 23



1'-[2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл]-1,3-дигідроспіро[інден-2,4']піперидин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 414,0/416,0$.

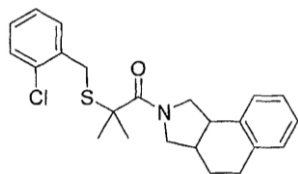
Приклад 24



2-метил-1-феніл-4-{2-[(2-хлорбензил)тіо]-2-метилпропаноїл}піперазин

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10. РХМС: $(M+H)^+ = 403,0/405,0$.

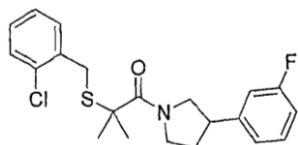
Приклад 25



2-((2-хлорбензил)тіо)-2-метилпропанойл}-
2,3,3a,4,5,9b-гексагідро-1H-бензо[е]ізоіндол

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10.
РХМС: $(M+H)^+ = 400,0/402,1$.

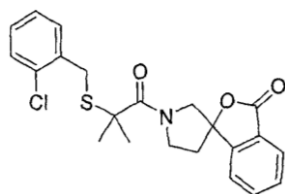
Приклад 26



3-(3-фторфеніл)-1-((2-хлорбензил)тіо)-2-метилпропанойл}-піролідін

Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10.
РХМС: $(M+H)^+ = 392,0/394,0$.

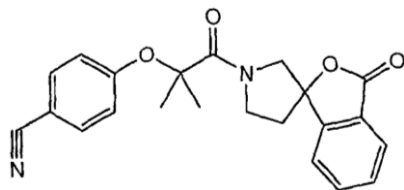
Приклад 27



1'-((2-хлорбензил)тіо)-2-метилпропанойл}-
3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

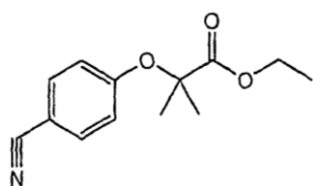
Цю сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічну до методики прикладу 10.
РХМС: $(M+H)^+ = 416,0/418,0$.

Приклад 28



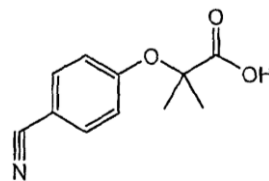
4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-ілетокси]бензонітрил

Стадія 1: Етил 2-(4-ціанофенокси)-2-метилпропанойл



Нітрил 4-гідроксибензойної кислоти (1,00 г, 8,39 ммоль) розчиняли в сухому ацетоні (32 мл) та обробляли карбонатом калію (3,48 г, 25,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додавали етиловий ефір 2-бром-2-метилпропанової кислоти (3,70 мл, 25,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім температуру реакційної суміші доводили до кімнатної, виливали у воду та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат 9:1 до 6:1 до 3:1) та одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,918 г, вихід 46,9%).

Стадія 2: 2-(4-ціанофенокси)-2-метилпропанова кислота

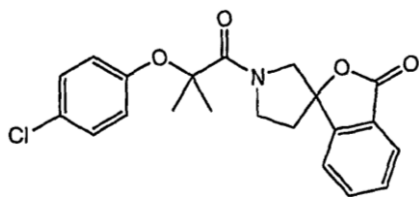


Етил 2-(4-ціанофенокси)-2-метилпропанойл (0,890 г, 3,82 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (45 мл) і метанолі (15 мл) та обробляли розчином моногідрату гідроксиду літію (0,800 г, 19,1 ммоль) у воді (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леккі речовини видаляли при зниженому тиску, і водний розчин, що залишився, підкислювали 1 н розчином HCl до pH 2. Додавали етилацетат і розділяли шари. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,749 г, вихід 95,7%).

Стадія 3: 4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-ілетокси]бензонітрил

2-(4-ціанофенокси)-2-метилпропанову кислоту (0,040 г, 0,19 ммоль) розчиняли в ДМФА (1,9 мл) та обробляли реагентом BOR (0,103 г, 0,234 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали гідрохлорид 3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (0,048 г, 0,214 ммоль) і потім N,N-діізопропілетиламін (0,102 мл, 0,585 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім її виливали в насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою і насиченим розчином солі, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат 1:1 до 1:2 до 1:3) та одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,068 г, вихід 93%). РХМС: m/z 377,1 $(M+H)^+$.

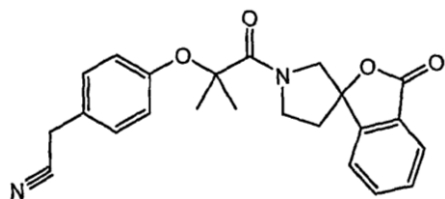
Приклад 29



1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної для прикладу 28. РХМС: m/z 386,1 ($M+H$)⁺.

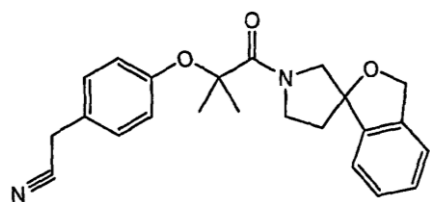
Приклад 30



{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл)етокси]феніл}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної для прикладу 28. РХМС: m/z 391,2 ($M+H$)⁺.

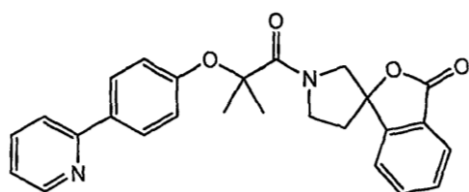
Приклад 31



{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл)етокси]феніл}ацетонітрил

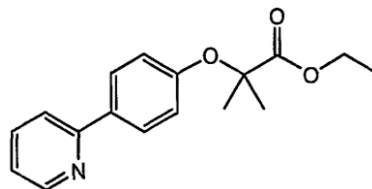
2-[4-(Ціанометил)фенокси]-2-метилпропанову кислоту, одержану за методикою, описаною для прикладу 28, (0,020 г, 0,1 ммоль) розчиняли в дихлорметані (0,39 мл) та обробляли реагентом ВОР (0,040 г, 0,1 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали гідрохлорид 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідину] (0,016 г, 0,1 ммоль) і потім N,N-діізопропілетиламін (0,040 мл, 0,228 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрування, залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат, 1:1 до 1:2) та одержували зазначену в заголовку сполуку (0,0125 г, вихід 43,7%). РХМС: m/z 377,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 32



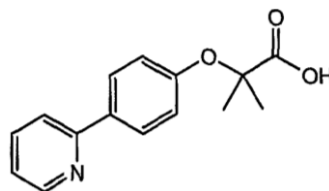
1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Стадія 1: Етил 2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноат



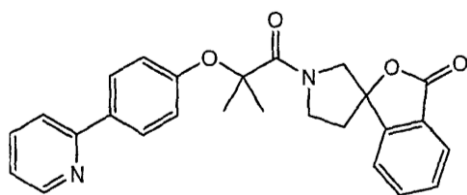
Етил 2-(4-бромфенокси)-2-метилпропаноат (0,400 г, 1,39 ммоль), одержаний відповідно до методики, описаної для прикладу 28, у посудині Шленка в атмосфері азоту розчиняли в сухому толуолі (16 мл). До цього розчину послідовно додавали 2-(трибутилстаніл)піридин (0,673 г, 1,46 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,080 г, 0,07 ммоль). Реакційну суміш вакуумували і заповнювали азотом чотири рази, після чого перемішували при 110°C протягом ночі. Температуру суміші доводили до кімнатної і фільтрували через подушку силікагелю невеликої товщини (гексан:етилацетат, 3:1 до 1:1). Фільтрат концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат, 6:1 до 4:1 до 2:1 до 1:1), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,352 г, вихід 88,6%).

Стадія 2: 2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропанова кислота



Етил 2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноат (0,352 г, 1,23 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і метанолі (5 мл), та обробляли розчином моногідрату гідроксиду літію (0,259 г, 6,17 ммоль) у воді (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску і водний розчин, що залишився, підкислювали 1 н розчином HCl до pH 2. Додавали етилацетат і розділяли шари. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,245 г, вихід 77,2%).

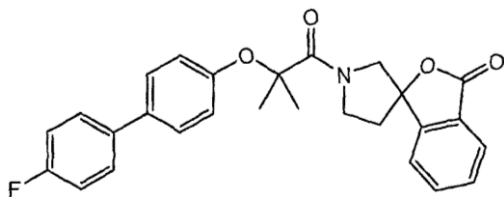
Стадія 3: 1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он



2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропанову кислоту (0,030 г, 0,12 ммоль) розчиняли в ДМФА (1,2 мл) та обробляли реагентом BOR (0,062 г, 0,140 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали гідрохлорид 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (0,029 г, 0,128 ммоль) і потім N,N-діізопропілетиламін (0,061 мл, 0,350 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім її виливали в насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою і насиченим розчином солі, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат, 1:2 до 1:3) та одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,045 г, вихід 90%).

РХМС: m/z 429,1 (M+H)⁺.

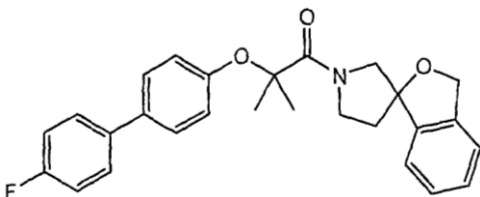
Приклад 33



1'-{2-[(4'-фторбифеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл}-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 32. РХМС: m/z 446,1 (M+H)⁺.

Приклад 34

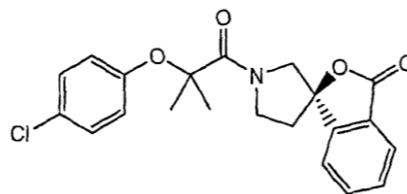


1'-{2-[(4'-фторбифеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл}-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]

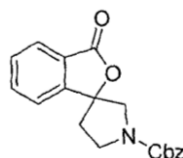
2-[(4'-фторбифеніл-4-іл)окси]-2-метилпропанову кислоту, одержану за методикою, описаною в прикладі 32, (0,020 г, 0,07 ммоль) розчиняли в дихлорметані (0,38 мл) та обробляли реагентом BOR (0,039 г, 0,088 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали гідрохлорид 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін] (0,015 г, 0,073 ммоль) і потім N,N-діізопропілетиламін (0,038 мл, 0,219 ммоль). Реак-

ційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування, залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат, 1:1 до 1:2 до 1:3) та одержували зазначену в заголовку сполуку (0,026 г, вихід 80%). РХМС: m/z 432,2 (M+H)⁺.

Приклад 35

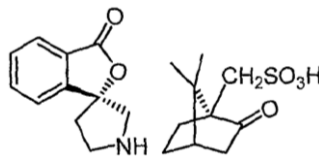


(1R)-1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он
Стадія 1. Бензил 3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-карбоксилат



До розчину метил-2-йодбензоату (8,8 мл, 0,060 моль) у ТГФ (300 мл) при -60°C повільно додавали розчин ізопропілмагнійброміду в ТГФ (1,0М, 66,0 мл) і суміш перемішували при температурі нижче -50°C протягом 1 години. До одержаної в такий спосіб суміші додавали розчин бензил-3-окспіролідін-1-карбоксилату (11,0 г, 0,05 моль) у ТГФ (20,0 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі нижче -20°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину NH₄Cl, потім екстрагували етилацетатом і об'єднанні екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, висушували і концентрували. Продукт очищали за допомогою CombiFlash, використовуючи суміш гексан/етилацетат.

Стадія 2. Сіль (1S)-(+)-10-камфорсульфонової кислоти і 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону



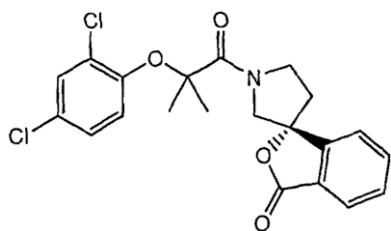
До розчину бензил 3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-карбоксилату (5,0 г, 15,5 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали паладій на вугіллі (10%, 0,5 г) і суміш перемішували під тиском водню протягом 4 годин (завершення реакції визначали за ВЕРХ). Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (200 мл) і при 50°C повільно додавали (1S)-(+)-10-камфорсульфонову кислоту (3,6 г, 15,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл). Одержану тверду речовину

відфільтровували і висушували, одержуючи бажаний продукт. РХМС: 190,1 (M+H)⁺.

Стадія 3

2-(п-хлорфенокси)-2-метилпропанову кислоту (0,030 г, 0,12 ммоль) розчиняли в ДМФА (1,3 мл) та обробляли реагентом ВОР (0,062 г, 0,139 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали сіль (1S)-(+)-10-камфорсульфонової кислоти і (1R)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (1:1) (0,054 г, 0,128 ммоль) і потім N,N-діізопропілметиламін (0,061 мл, 0,384 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім одержану суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою і насиченим розчином солі, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (оксид кремнію, гексан:етилацетат, 1:1) та одержували сполуку, зазначену в заголовку прикладу, у вигляді білої твердої речовини (0,042 г, вихід 94%). РХМС: m/z 386,1 (M+H)⁺.

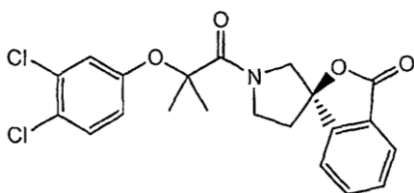
Приклад 36



(1R)-1'-[2-(2,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 35. РХМС: m/z 421,0 (M+H)⁺.

Приклад 37

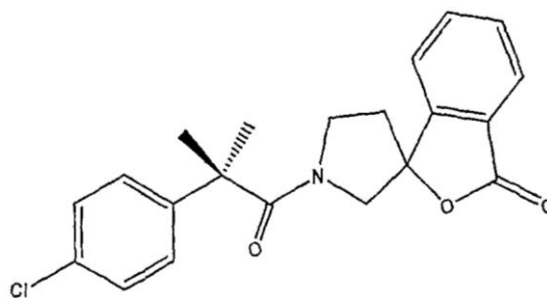


(1R)-1'-[2-(3,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 35. РХМС: m/z 421,0 (M+H)⁺.

Приклад 38

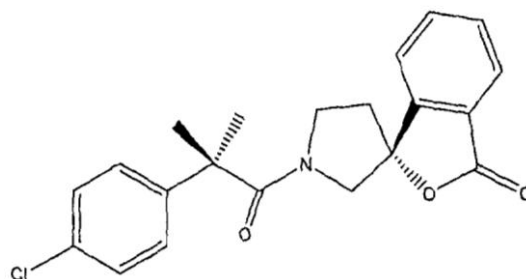
1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он



Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до стадії 1b прикладу 35. МС(ESI): 370,1 (M+H⁺).

Приклад 39

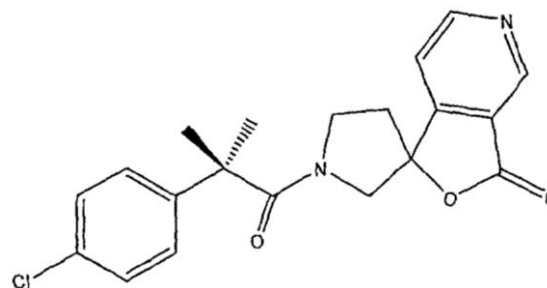
(1R)-1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он



Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до стадії 1b прикладу 35. МС(ESI): 370,1 (M+H⁺).

Приклад 40

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3H-спіро[фуро[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-он



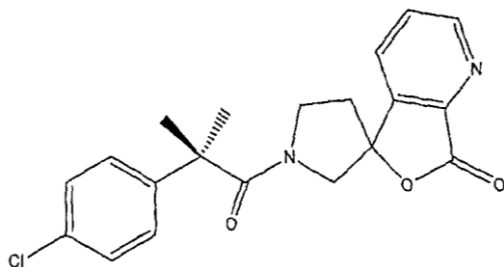
Стадія 1: Синтез 7H-спіро[фуро[3,4-b]піридин-5,3'-піролідін]-7ону

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,820 мл, 0,00486 моль) у тетрагідрофурани (5 мл, 0,06 моль) при -75°C додавали 1,600 М розчин н-бутиллітію в гексані (4,05 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали розчин 2-піридинкарбонової кислоти (199 мг, 0,00162 ммоль). Суміш перемішували при -75°C протягом 10 хвилин, потім при -20°C протягом 30 хвилин. До одержаної в такий спосіб суміші додавали розчин трет-бутил 3-окспіролідін-1-карбоксилату (250 мг, 0,0013 моль) у 2 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще 1 годину. Реакційну суміш гасили водою, концентрували для видалення ТГФ, підкислювали

до pH~1 з використанням 6 М водного розчину HCl і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Залишок екстрагували дихлорметаном. Водний шар концентрували і безпосередньо очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 10% розчином метанолу в дихлорметані, та одержували бажану сполуку. МС(ESI): 190,9 (M+H⁺).

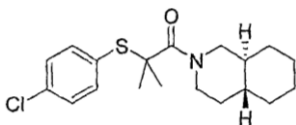
Приклад 41

1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-7Н-спіро[фуоро[3,4-*b*]піридин-5,3-піролідін]-7-он



Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до прикладу 40. МС(ESI): 371,1 (M+H⁺).

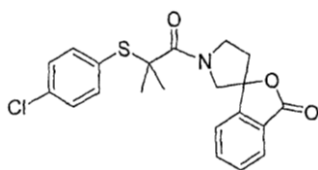
Приклад 42



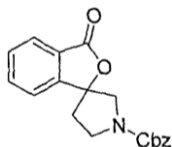
(4aR,8aS)-2-{2-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метилпропаноїл}-декагідрізохінолін

Цю сполуку одержували відповідно до методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 10. РХМС: (M+H)⁺=352,7/354,7.

Приклад 43



1'-[2-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3-піролідін]-3-он

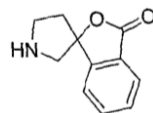


Стадія 1. Бензил 3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1-карбоксилат

До розчину метил-2-йодбензоату (8,8 мл, 0,060 моль) у ТГФ (300 мл) при -60°C повільно додавали розчин ізопропілмагнійброміду в ТГФ (1,0М, 66,0 мл), і суміш перемішували при температурі нижчій ніж -50°C протягом 1 години. До одержаної в такий спосіб суміші додавали розчин бен-

зил-3-оксопіролідін-1-карбоксилату (11,0 г, 0,05 моль) у ТГФ (20,0 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі нижче ніж -20°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl, та одержану суміш кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, потім висушували і концентрували. Продукт очищали за допомогою CombiFlash, використовуючи суміш гексан/етилацетат.

Стадія 2. 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

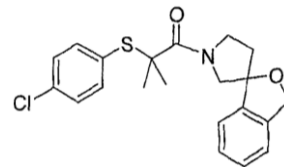


До розчину бензил 3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-карбоксилату (5,0 г, 15,5 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали паладій на вугіллі (10%, 0,5 г), і суміш перемішували під тиском водню протягом 4 годин (завершення реакції визначали за ВЕРХ). Леткі речовини видаляли у вакуумі, одержуючи бажаний продукт. РХМС: 190,1 (M+H)⁺.

Стадія 3.

Зазначену в заголовку прикладу сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 10. РХМС: (M+H)⁺=402,7/404,7.

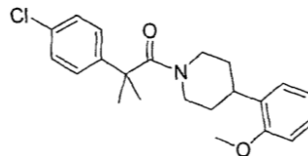
Приклад 44



1'-[2-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3-піролідін]

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 10. РХМС: (M+H)⁺=387,7/389,7.

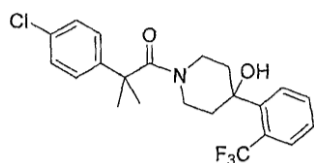
Приклад 45



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(2-метоксифеніл)піперидин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: (M+H)⁺=372,7/374,7.

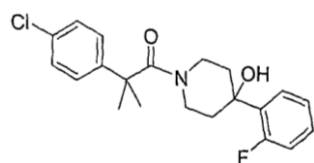
Приклад 46



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(2-трифторметилфеніл)піперидин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 426,7/428,7$.

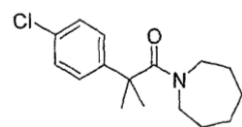
Приклад 47



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(2-фторфеніл)піперидин-4-ол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 376,6/378,6$.

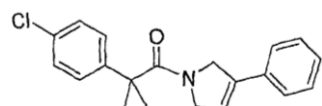
Приклад 48



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]азепан

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 280,6/282,6$.

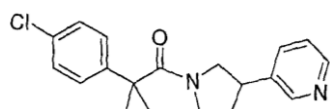
Приклад 49



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 326,6/328,6$.

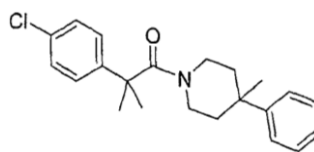
Приклад 50



3-{1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин-3-іл}піридин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 329,6/330,6$.

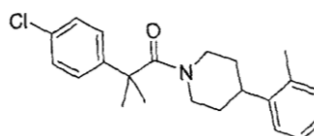
Приклад 51



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-метил-4-фенілпіперидин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 356,7/358,7$.

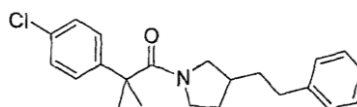
Приклад 52



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(2-метилфеніл)піперидин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 356,7/358,7$.

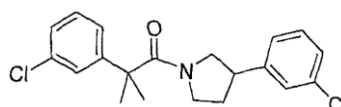
Приклад 53



1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3-(2-фенілетил)піролідин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 356,7/358,7$.

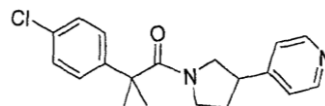
Приклад 54



3-(3-хлорфеніл)-1-[2-(3-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 362,1/364,1$.

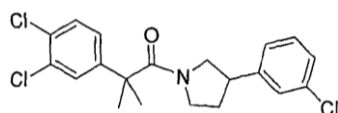
Приклад 55



4-{1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин-3-іл}піридин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 329,6/330,6$.

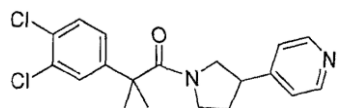
Приклад 56



3-(3-хлорфеніл)-1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 396,1/398,1/340,1$.

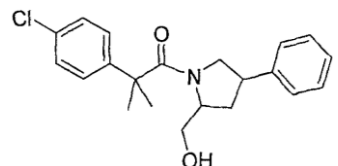
Приклад 57



4-{1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідин-3-іл}піридин

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 364,1/366,1$.

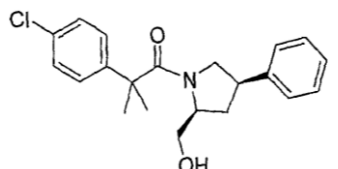
Приклад 58



{1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-фенілпіролідин-2-іл}метанол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 358,7/360,7$.

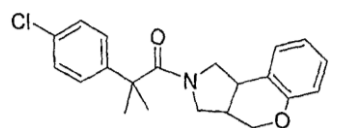
Приклад 59



{{2S,4R}-1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-фенілпіролідин-2-іл}метанол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 44 з наступним розділенням діастереоізомерів на стадії очищення із застосуванням хіральної колонки. РХМС: $(M+H)^+ = 358,7/360,7$.

Приклад 60



2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,2,3,3a,4,9b-гексагідрохромено[3,4-с]пірол

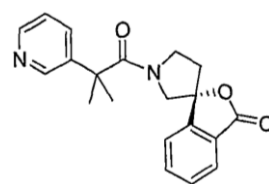
Стадія 1. 2-[1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(гідроксиметил)піролідин-3-іл]фенол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 374,7/376,7$.

Стадія 2. 2-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-1,2,3,3a,4,9b-гексагідрохромено[3,4-с]пірол

Суміш 2-[1-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-4-(гідроксиметил)піролідин-3-іл]фенолу (14,5 мг, 0,0000388 моль), трифенілфосфіну (20,0 мг, 0,0000762 моль) і діізопропілазодикарбоксилату (15,0 мкл, 0,0000762 моль) у тетрагідрофурані (1,0 мл, 0,012 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розводили метанолом (0,80 мл) та очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт. РХМС: $(M+H)^+ = 356,7/358,7$.

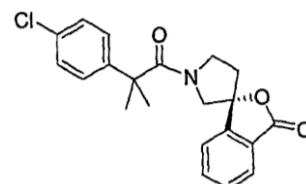
Приклад 61



(1R)-1'-(2-метил-2-піридин-3-ілпропаноїл)-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку прикладу сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1, використовуючи як вихідну сполуку 2-метил-2-піридин-3-ілпропанову кислоту. РХМС: $(M+H)^+ = 337,1$.

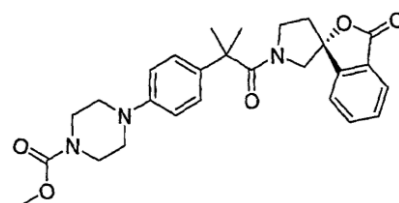
Приклад 62



(1R)-1'-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл)-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 61. РХМС: $(M+H)^+ = 370,7/372,7$.

Приклад 63



Метил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Стадія 1. 2-[4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]феніл]-2-метилпропанова кислота

Суміш 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропанової кислоти (199 мг, 0,00100 моль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (224 мг, 0,00120 моль), трет-бутоксиду натрію (231 мг, 0,00240 моль), ацетату паладію (6,74 мг, 0,0000300 моль) і 2-(дитрет-бутилфосфіно)біфенілу (8,95 мг, 0,0000300 моль) в 1,4-діоксані (5,00 мл, 0,0641 моль) нагрівали при 110°C і перемішували протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в льодяну воду і доводили рН приблизно до 3. Продукт екстрагували етилацетатом (3×5 мл) та об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією та одержували бажаний продукт.

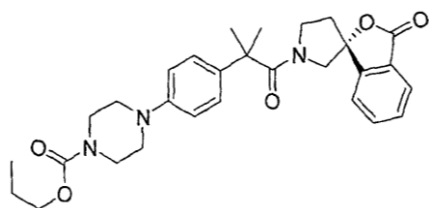
Стадія 3. (1R)-1'-[2-метил-2-(4-піперазин-1-ілфеніл)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

4,0 M HCl у діоксані (4,0 M) додавали до трет-бутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилату (320 мг, 0,00062 моль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, леткі речовини видаляли у вакуумі, і неочищений залишок використовували в наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 4. Метил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Метилхлорформіат (8,3 мкл, 0,00011 моль) додавали до суміші (1R)-1'-[2-метил-2-(4-піперазин-1-ілфеніл)пропаноїл]-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (18 мг, 0,000043 моль) і 4 метилморфоліну (19 мкл, 0,00017 моль) в ацетонітрилі (1,0 мл, 0,019 моль) та одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Неочищений продукт очищали препаративною РХМС. РХМС: $(M+H)^+ = 478,2$.

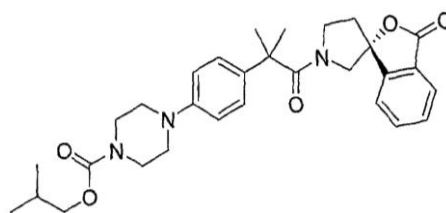
Приклад 64



Пропіл 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 506,3$.

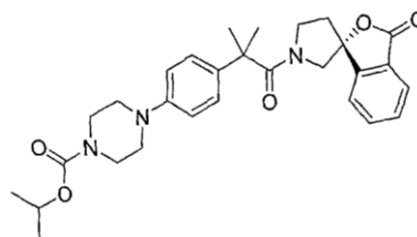
Приклад 65



Ізобутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 520,3$.

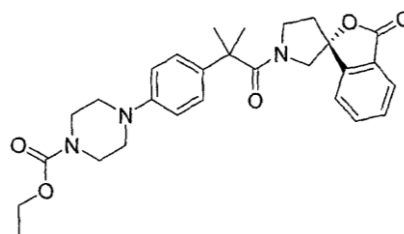
Приклад 66



Ізопропіл 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 506,3$.

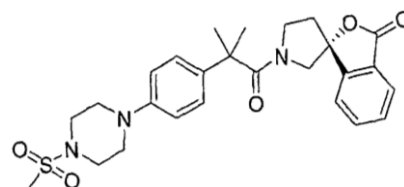
Приклад 67



Етил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 492,3$.

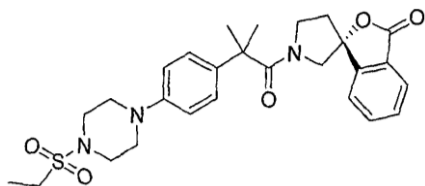
Приклад 68



(1R)-1'-(2-метил-2-{4-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}пропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 498,2$.

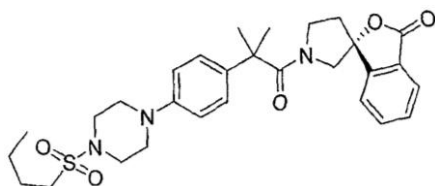
Приклад 69



(1R)-1'-[2-{4-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 512,2$.

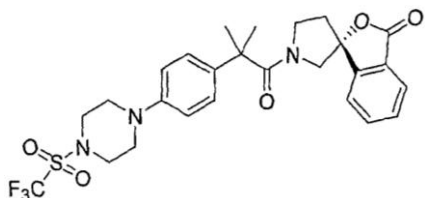
Приклад 70



(1R)-1'-[2-{4-[4-(бутилсульфоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 540,3$.

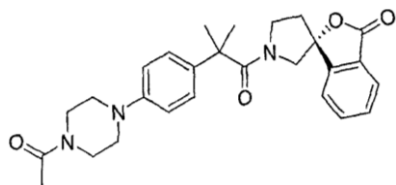
Приклад 71



(1R)-1'-[2-метил-2-{4-[4-[(трифторметил)сульфоніл]піперазин-1-іл]феніл}пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 552,2$.

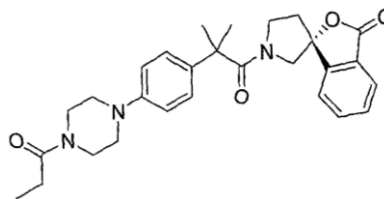
Приклад 72



(1R)-1'-[2-{4-[4-(ацетилпіперазин-1-іл)феніл]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 462,2$.

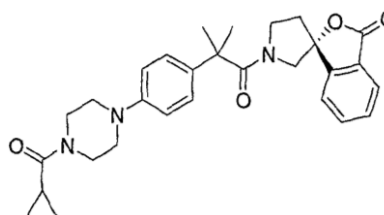
Приклад 73



(1R)-1'-[2-метил-2-{4-[4-(пропіонілпіперазин-1-іл)феніл]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 476,3$.

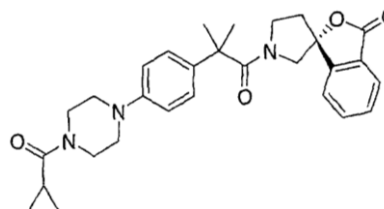
Приклад 74



(1R)-1'-[2-{4-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]феніл}-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 488,3$.

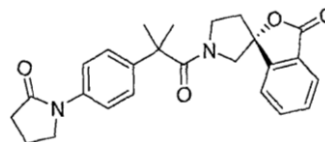
Приклад 75



(1R)-1'-[2-{4-[4-(ізобутирилпіперазин-1-іл)феніл]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63. РХМС: $(M+H)^+ = 490,3$.

Приклад 76



(1R)-1'-[2-метил-2-{4-[4-(2-окспіролідин-1-іл)феніл]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

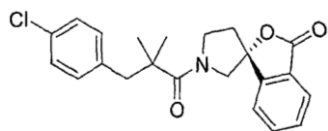
Стадія 1. (1R)-1'-[2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 61. РХМС: $(M+H)^+ = 415,1$.

Стадія 2. (1R)-1'-[2-метил-2-[4-(2-окспіролідін-1-іл)феніл]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Перемішували суміш (1R)-1'-[2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (600,0 мг, 0,001448 моль), йодиду міді (I) (28 мг, 0,00014 моль), карбонату калію (0,500 г, 0,00362 моль), 2-піролідінону (167 мкл, 0,00217 моль) і (1S,2S)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (47 мкл, 0,00029 моль) у безводному диглімі (7,0 мл, 0,049 моль), нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 180°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (581,6 мг, вихід 96%). $(M+H)^+ = 419,2$.

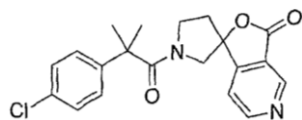
Приклад 77



(1R)-1'-[3-(4-хлорфеніл)-2,2-диметилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 61. РХМС: $(M+H)^+ = 384,6/386,6$.

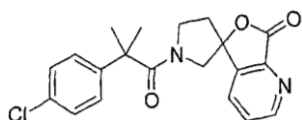
Приклад 78



1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[фуро[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-он

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1, виходячи з 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїлової кислоти і 3Н-спіро[фуро[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-ону, що одержували за методикою, аналогічною до описаної для синтезу прикладу 43, стадії 1-2. РХМС: $(M+H)^+ = 371,6/373,6$.

Приклад 79



1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-7Н-спіро[фуро[3,4-б]піридин-5,3'-піролідін]-7-он

Стадія 1. 1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідін-3-ол

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: $(M+H)^+ = 268,5$.

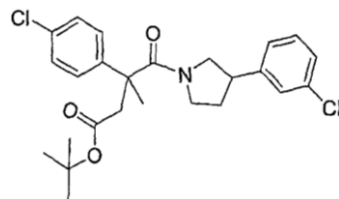
Стадія 2. 1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідін-3-он

До розчину 1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідін-3-олу (2,72 г, 0,0102 моль) в ацетоні (50 мл, 0,7 моль) при 0°C додавали 8,00 М розчин окисника Джонса у воді (2,54 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш фільтрували через целіт, і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в AcOEt, промивали водою і насиченим розчином солі, висушували над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали CombiFlash, елюючи 40% AcOEt у гексані. РХМС: $(M+H)^+ = 266,5$.

Стадія 3. 1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]-7Н-спіро[фуро[3,4-б]піридин-5,3'-піролідін]-7-он

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (1,42 мл, 0,00840 моль) у тетрагідрофурані (30 мл, 0,4 моль) при -75°C додавали 2,5 М н-бутиллітію у гексані (4,5 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин, додавали суспензію 2-піридинкарбонової кислоти (0,345 г, 0,00280 моль) у ТГФ. Перемішування при -75°C продовжували протягом 10 хвилин і потім при 0°C протягом 30 хвилин. До одержаної в такий спосіб суміші додавали розчин 1'-[2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропаноїл]піролідін-3-ону (620 мг, 0,0023 моль) у ТГФ (2 мл), і продовжували перемішування при 0°C протягом 3 годин. Реакційну суміш підкислювали до pH~1, використовуючи концентрований водний розчин HCl, і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин нейтралізували до pH~7 за допомогою твердого $NaHCO_3$ та екстрагували AcOEt. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, висушували над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали CombiFlash, елюючи сумішшю AcOEt/гексан, і розділяли енантіомери, застосовуючи хіральну ВЕРХ-колону. РХМС: $(M+H)^+ = 371,6$.

Приклад 80



трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-3-метил-4-оксобутаноат

Стадія 1. Метил 2-(4-хлорфеніл)пропаноат

До розчину метил (4-хлорфеніл)ацетату (5,00 г, 0,0271 моль) у тетрагідрофурані (30 мл, 0,4 моль) при -78°C по краплях додавали 1,00 М розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію в тетрагідрофурані (35,2 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і потім додавали метилйодид (2,53 мл, 0,0406 моль). Після перемішування при -78°C протягом 2 годин, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Продукт екстрагували AcOEt і об'єднані органічні фази промивали водою, насиченим розчином солі, висушували над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі, одержуючи бажаний продукт.

Стадія 2. 4-Трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфеніл)-2-метилсукцинат

До охолодженого до -78°C розчину 2-(4-хлорфеніл)пропаноату (1,00 г, 0,00503 моль) у тетрагідрофурані (7,0 мл, 0,086 моль) додавали 1,0 М розчин гексаметилдисилазид літію в гексані (6,0 мл). Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин, додавали 1,1 -диметилетилбромацетат (0,892 мл, 0,00604 моль). Після перемішування протягом 1 години, реакційній суміші давали поступово нагрітись до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили 1 н HCl і продукт екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою (2×), насиченим розчином солі, висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали CombiFlash, елюючи сумішшю EtOAc/гексан, та одержували 0,73 г бажаного продукту. Утворення бажаного продукту підтверджували спектроскопією ^1H ЯМР.

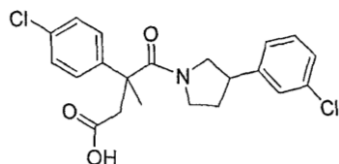
Стадія 3. 4-Трет-бутокси-2-(4-хлорфеніл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

Суміш 4-трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфеніл)-2-метилсукцинату (0,730 г, 0,00233 моль), моногідрату гідроксиду літію (0,643 г), тетрагідрофурану (7,0 мл, 0,086 моль) і води (2,0 мл, 0,11 ммоль) перемішували при 40°C протягом 16 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі, одержуючи 673 мг бажаного продукту, який використовували в наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 4. Трет-бутил-3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-3-метил-4-оксобутаноат

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1. РХМС: m/z 406,0($\text{M}-\text{t-Bu}$) $^{+}$. 484,0($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$.

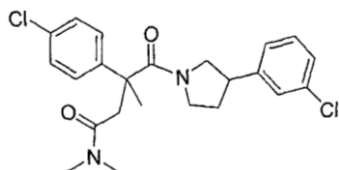
Приклад 81



3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-3-метил-4-оксобутанова кислота

Суміш трет-бутил-3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-3-метил-4-оксобутаноату (0,100 г, 0,000216 моль, одержаний як у прикладі 66) і трифтороцтової кислоти (1,0 мл, 0,013 моль) у дихлорметані (10 мл, 0,2 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі та одержували 70 мг бажаного продукту. РХМС: ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ =407,1.

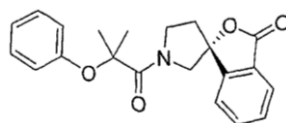
Приклад 82



3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-N,N,3-триметил-4-оксобутанамід

Суміш 3-(4-хлорфеніл)-4-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]-3-метил-4-оксобутанової кислоти (18,7 мг, 0,0000460 моль, одержаної як у прикладі 67), 2,0 М розчину диметиламіну в тетрагідрофурані (28 мкл), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (21,4 мг, 0,0000483 моль) і N,N-діізопропілетиламіну (12 мкл, 0,0000690 моль) у тетрагідрофурані (250 мкл, 0,0031 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Неочищену реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи 5 мг бажаного продукту. РХМС: m/z 433,0; 435,0.

Приклад 83



(1R)-1'-(2-метил-2-феноксипропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Стадія 1. Етил 2-метил-2-феноксипропаноат

Фенол розчиняли в безводному ацетоні та обробляли карбонатом калію. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, реакційну суміш кип'ятили протягом 36 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішшю EtOAc/гексан, і одержували бажаний продукт. Утворення продукту підтверджували спектроскопією ^1H ЯМР.

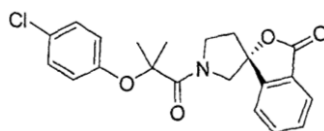
Стадія 2. 2-метил-2-феноксипропанова кислота

Розчин одержаного на попередній стадії етилового ефіру в суміші ТГФ/MeOH обробляли LiOH, розчинивши у H_2O . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли і водний розчин, що залишився, підкислювали 1 н HCl до pH 2. Після екстрагування EtOAc, органічну фазу висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи бажану кислоту у вигляді твердої жовтої речовини (665 мг). Структуру продукту підтверджували спектроскопією ^1H ЯМР.

Стадія 3. (1R)-1'-(2-метил-2-феноксипропаноїл)-3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 61, стадії 1 і 2. РХМС: ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ =352,2.

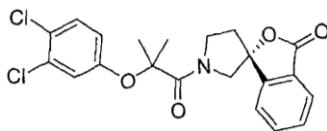
Приклад 84



(1R)-1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 386,6/388,6$.

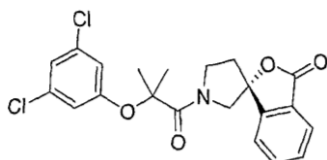
Приклад 85



(1R)-1'-[2-(3,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 421,1/423,1$.

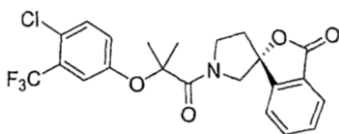
Приклад 86



(1R)-1'-[2-(2,4-дихлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 421,1/423,1$.

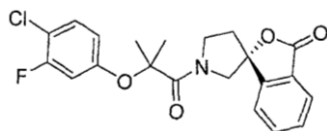
Приклад 87



(1R)-1'-[2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 454,6/456,6$.

Приклад 88

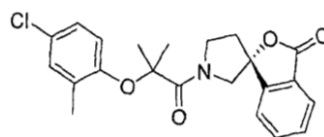


(1R)-1'-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержувати з використанням методики, аналогічної до описаної

для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 404,6/406,6$.

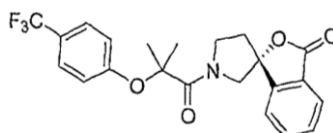
Приклад 89



(1R)-1'-[2-(4-хлор-2-метилфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 400,6/402,6$.

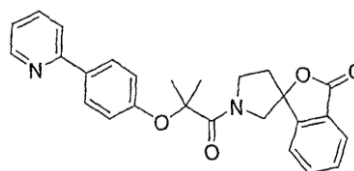
Приклад 90



(1R)-1'-[2-метил-2-[4-(трифторметил)фенокси]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

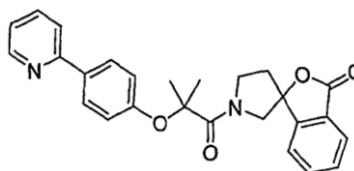
Зазначену в заголовку сполуку одержувати з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-3. РХМС: $(M+H)^+ = 420,1$.

Приклад 91



1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

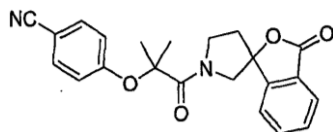
Приклад 91



1'-[2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 1, виходячи з гідрохлориду 3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-ону, що одержували як у прикладі 29, стадії 1-2, і 2-метил-2-(4-піридин-2-ілфенокси)пропанової кислоти, що одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83, стадії 1-2. РХМС: $(M+H)^+ = 429,2$.

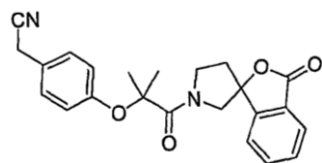
Приклад 92



4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл)етокси] бензонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91. РХМС: (M+H)⁺=377,1.

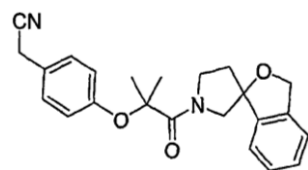
Приклад 93



{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл)етокси]феніл}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91.

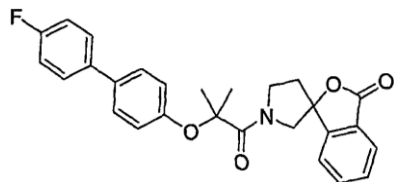
Приклад 94



{4-[1,1-диметил-2-оксо-2-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл)етокси]феніл}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91. РХМС: (M+H)⁺=377,2.

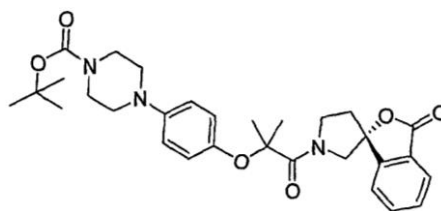
Приклад 95



1'-[2-[(4'-фторбіфеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91. РХМС: (M+H)⁺=446,2.

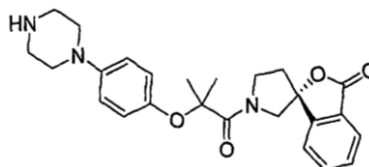
Приклад 96



трет-бутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етокси}феніл)-піперазин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики сполучення Хартвіга, аналогічної до методики, описаної для синтезу прикладу 63, стадія 1, виходячи з трет-бутил піперазин-1-карбоксилату та (1S)-1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-ону, який одержували як у прикладі 84. РХМС: (M+H)⁺=536,4.

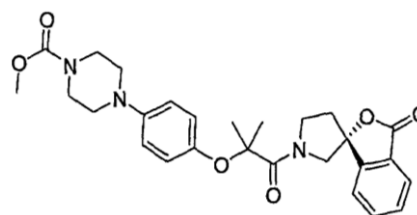
Приклад 97



гідрохлорид (1R)-1'-[2-метил-2-(4-піперазин-1-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-ону

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63, стадія 3, виходячи з трет-бутил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етокси}феніл)піперазин-1-карбоксилату (який одержували як у прикладі 96). РХМС: (M+H)⁺=436,2.

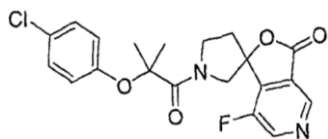
Приклад 98



метил 4-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етокси}феніл)піперазин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 63, стадія 4, виходячи з гідрохлориду (1R)-1'-[2-метил-2-(4-піперазин-1-ілфенокси)пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-3-ону (який одержували як у прикладі 97). РХМС: (M+H)⁺=494,2.

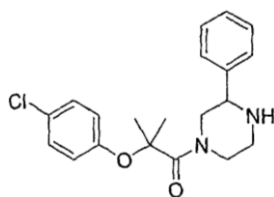
Приклад 100



1'-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-7-фтор-3Н-спіро[фуро[3,4-с]піридин-1,3'-піролідін]-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91. РХМС: $(M+H)^+ = 405,7/407,7$.

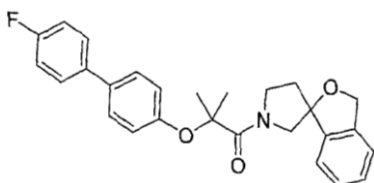
Приклад 101



1-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропаноїл]-3-фенілпіперазин

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 83. РХМС: $(M+H)^+ = 359,7/361,7$.

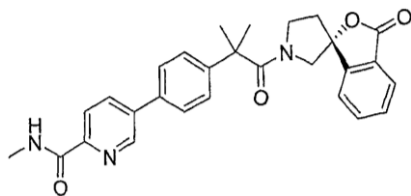
Приклад 102



1'-{2-[(4'-фторбифеніл-4-іл)окси]-2-метилпропаноїл}-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 91. РХМС: $(M+H)^+ = 432,2$.

Приклад 103



5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Стадія 1. (1R)-1'-[2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-он

Перемішувану суміш (1R)-1'-[2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (1,000 г, 0,002414 моль, одержа-

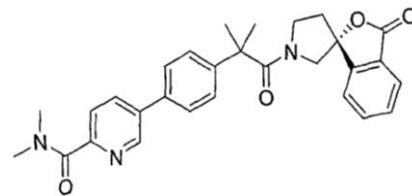
ний із використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 62), 4,4,5,5,4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілу] (688 мг, 0,00266 моль), ацетату калію (718 мг, 0,00724 моль) і комплексу [1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (99,6 мг, 0,000121 моль) у безводному 1,4-діоксані (10,0 мл, 0,128 моль) нагрівали при 120°C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через подушку целіту і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт у вигляді твердої речовини (1,387 г, чистота 80%, вихід 100%). РХМС: $(M+H)^+ = 462,2$.

Стадія 2. 5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Перемішувану суміш (1R)-1'-[2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропаноїл]-3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-3-ону (750,0 мг, 0,001300 моль), 5-бром-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (559 мг, 0,00260 моль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (64 мг, 0,000078 моль) і карбонату калію (539 мг, 0,00390 моль) у безводному N,N-диметилформаміді (3,0 мл, 0,039 моль) і 1,4-діоксані (3,5 мл, 0,045 моль) нагрівали при 150°C (масляна баня) протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини (237,9 мг, вихід 39% для 2 стадій). РХМС: $(M+H)^+ = 470,2$.

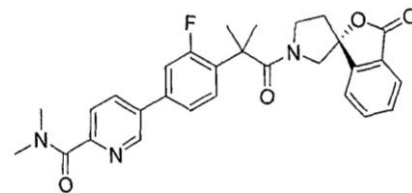
Приклад 104



5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}феніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 484,2$.

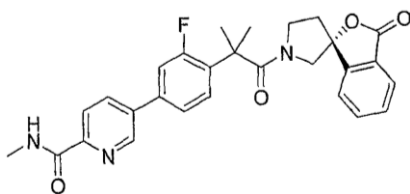
Приклад 105



5-(4-{1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідін]-1'-іл]етил}-3-фторфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 402,2$.

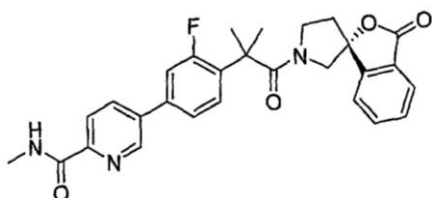
Приклад 106



5-(4-(1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил)-3-фторфеніл)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103.

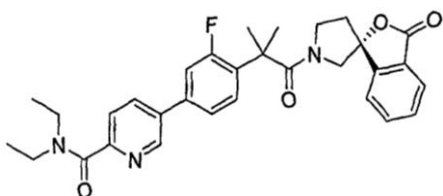
Приклад 106



5-(4-(1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил)-3-фторфеніл)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 488,3$.

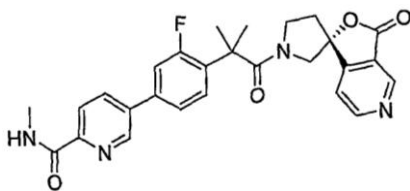
Приклад 107



5-(4-(1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил)-3-фторфеніл)-N,N-діетилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 530,1$.

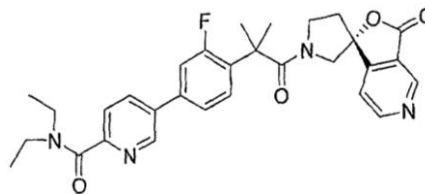
Приклад 108



5-(4-(1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил)-3-фторфеніл)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 503,2$.

Приклад 110



5-(4-(1,1-диметил-2-оксо-2-[(1R)-3-оксо-1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-піролідин]-1'-іл]етил)-3-фторфеніл)-N,N-діетилпіридин-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням методики, аналогічної до описаної для синтезу прикладу 103. РХМС: $(M+H)^+ = 531,1$.

Приклад А

Ферментний аналіз 11 β HSD1

Всі аналізи *in vitro* проводили із просвітленими лізатами як джерелом активності 11 β HSD1. Транситорно трансфектовані клітини HEK-293, що експресують мічений епітопами варіант повнорозмірного людського 11 β HSD1, збирали центрифугуванням. Приблизно 2×10^7 клітин ресуспендували в 40 мл буфера для лізису (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂ і 240 mM сахарози) і піддавали лізису в мікрофлюїдизаторі. Лізати просвітлювали центрифугуванням, ділили на досадову рідину на аліквоти і заморожували.

Інгібування 11 β HSD1 тестованими сполуками оцінювали *in vitro* за допомогою аналізу збігу сцинтиляції (SPA). Сухі тестовані сполуки розчиняли в ДМСО у концентрації 5 mM. Цей розчин розводили ДМСО до концентрацій, що придатні для аналізу SPA. 0,8 мкл розчинів, одержаних 2-кратними послідовними розведеннями розчинів сполук, вносили до ямок 384-ямкових планшетів у ДМСО, так, щоб охопити 3 логарифмічні одиниці концентрацій сполуки. У кожен ямок додавали 20 мкл просвітленого лізату. Реакції ініціювали додаванням 20 мкл суміші субстрат-кофактор в аналітичному буфері (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂) до кінцевих концентрацій 400 мкМ НАДФН, 25 нМ ³H-кортизону і 0,007% Triton X-100. Планшети інкубували при 37°C протягом 1 години. Реакції припиняли додаванням 40 мкл гранул SPA, покритих антимишачими антитілами, які преінкубували з 10 нМ карбенексоном і кортизол-специфічним моноклональним антитілом. Планшети із зупиненою реакцією інкубували мінімум 30 хвилин при кімнатній температурі перед читуванням на сцинтиляційному лічильнику Торсонт. Контрольні зразки, що не містили лізату, з інгібованим лізатом і без mAb готували та обробляли за стандартною методикою. За цих умов у неінгібованій реакції під дією 11 β HSD1 відновлювалося приблизно 30% вихідного кортизону.

Тестовані сполуки, що мали в цьому аналізі значення IC₅₀ менше ніж приблизно 20 мкМ, вважалися активними.

Приклад В

Аналіз активності HSD на основі клітин

Моноядерні клітини периферичної крові (PBMCs) виділяли із крові здорових добровольців центрифугуванням у розчині Ficoll із градієнтом густини. Клітини розміщували у 96-ямкових планшетах у кількості 4×10^5 клітин/ямку в 200 мкл середовища AIM V (Gibco-BRL). Протягом ночі клітини стимулювали 50 нг/мл рекомбінантного людського IL-4 (R&D Systems). На наступний ранок додавали 200 нМ кортизон (Sigma) у присутності або за відсутності сполук у різних концентраціях. Клітини інкубували протягом 48 годин і після цього збирали надосадкові рідини. Перетворення кортизону в кортизол вимірювали за допомогою комерційно доступного ELISA (Assay Design).

Тестовані сполуки, що мали в цьому аналізі значення IC_{50} менше ніж приблизно 20 мкМ, вважалися активними.

Приклад С

Клітинний аналіз оцінки антагонізму MR

Аналізи антагонізму MR можуть бути виконані, в основному, як описано в літературі (Jausons-Loffreda et al., J Biolumin and Chemilumin. 1994, 9: 217-221). Коротко, клітини HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) ко-трансфекували трьома плазмідами: 1) одна плазміда призначалася для експресії злитого білка ДНК-зв'язувального домену GAL4 і ліганд-зв'язувального домену мінералокортикоїдного рецептора, 2) одна, що містила активаційну послідовність зворотного напрямку, розташовану вище від репортерного гена люциферази жука-світляка (pFR-LUC, Stratagene, Inc.) і 3) одна, що містила репортерний ген люциферази Renilla, клонований нижче промотора тимідинкінази (Promega). Транс-

сфекції проводили з використанням реагенту FuGENE6 (Roche). Трансфековані клітини, як правило, готові для використання в наступних аналізах через 24 години після трансфекції.

Для оцінки здатності сполук проявляти антагонізм у відношенні MR, тестовані сполуки розводили культуральним клітинним середовищем (E-MEM, 10% оброблена активованим вугіллям FBS, 2мМ L-глутамін) з добавками 1 нМ альдостерону, і впливали одержаними препаратами на трансфектування клітини протягом 16-18 годин. Після інкубування клітин із тестованими сполуками та альдостероном, визначали активність люциферази жука-світляка (показова для агонізму альдостерону до MR) і люциферази Renilla (контроль, що нормує), застосовуючи Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega). Антагонізм мінералокортикоїдного рецептора визначали спостереженням за здатністю тестованої сполуки ослаблювати індуковану альдостероном активність люциферази жука-світляка.

Сполуки, що мали значення IC_{50} 100 мкМ або менше, вважалися активними.

Різні модифікації даного винаходу, на додаток до описаного в даній заявці, будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки з попереднього опису. Мається на увазі, що такі модифікації попадають в обсяг наведеної формули винаходу. Кожне з посилань, включаючи всі цитовані в даній заявці патенти, заявки на патенти і публікації, включене до заявки у всій своїй повноті за допомогою посилання.